

# ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTÉ PUBLIQUE - MÉDICAMENT - PRODUITS DE SANTÉ - BIOLOGIE - SANTÉ ET ENVIRONNEMENT

Fondée le 3 août 1803 sous le nom de Société de Pharmacie de Paris

Reconnue d'utilité publique le 5 octobre 1877

## VEILLE SCIENTIFIQUE

### LETTRE n° 78

éditée sous l'égide de la Commission Prospective scientifique et Programmation

*Ce document résulte d'une veille prospective de l'Académie nationale de Pharmacie réalisée périodiquement dans le domaine de la santé et de l'innovation thérapeutique, ainsi que dans le domaine de l'environnement — santé. Elle cherche également à mettre en relief les « jeunes pousses » ou « Biotechs » impliquées dans ces mêmes domaines.*

*Pour faciliter la lecture, les informations sont signalées par des lettres : F pour recherche fondamentale ; P pour recherche préclinique ; C pour recherche clinique.*

*Dans le texte, les mots en gras et vert sont définis dans le Dictionnaire des sciences pharmacologiques et biologiques (nouveau site sécurisé — <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Acadpharm:Accueil>).*

## SOMMAIRE

### Mise au point

1. L'appareil respiratoire et SARS-CoV-2 (F)

### Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. Hepcidine et maladies intestinales chroniques (P)
3. Des bactéries pour faciliter *in situ* la cicatrisation des plaies des patients diabétiques (P)
4. Le sildénafil comme traitement pulmonaire de la Covid-19 : pourquoi pas ? (C)
5. Angiotensine II et facteur natriurétique dans la fibrillation atriale chronique (F)

### Un peu d'histoire de la pharmacie

6. Les différentes générations d'antipaludiques de synthèse (APS) dérivés de la quinine

### « Jeune pousse » dans le domaine de la santé

BIOPHYTIS

XENOTHERA

## Mise au point

### 1. L'appareil respiratoire et SARS-CoV-2

Les fosses nasales sont un point d'entrée majeur du **coronavirus** SARS-CoV-2 qui infecte les cellules via l'**enzyme de conversion** de l'**angiotensine 2** (ACE2, pour *angiotensin-converting enzyme 2*) qui se comporte comme un récepteur du virus. Pour pénétrer dans les cellules, la protéine S (spicule), présente à la surface du virus, se fixe à ACE2 et, grâce à l'interaction entre la protéase transmembranaire à sérine de type 2 (TMPRSS2 pour *type II transmembrane serine protease*) de la cellule et la protéine S, il y a fusion entre l'enveloppe du virus et la membrane de la cellule cible.

Cliniquement, comme la maladie se manifeste principalement par une atteinte pulmonaire pouvant progresser vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), il était légitime de chercher la raison pour laquelle les cellules épithéliales de l'appareil respiratoire qui expriment ACE2 et TMPRSS2 étaient des cellules cibles privilégiées du virus.

Dans ce but, des chercheurs de l'université de Caroline du Nord (Chapel Hill) ont mesuré les taux d'expression d'ACE2 et de TMPRSS2, puis étudié la capacité du SARS-CoV-2 à infecter des cellules humaines en culture provenant du revêtement des fosses nasales, des bronches, des bronchioles et des alvéoles de patients infectés. Ils ont aussi évalué la capacité du SARS-CoV-2 à infecter les différentes catégories de cellules de l'appareil respiratoire en utilisant des coronavirus génétiquement modifiés (SARS-CoV-2 recombinants) dans lesquels ils ont introduit un gène codant la protéine fluorescente verte (**GFP** pour *green fluorescent protein*) ou la nanoluciférase, protéines qui émettent un signal bioluminescent lorsque les gènes viraux sont activés lors de la réplication du virus dans les cellules infectées.

Ils ont observé une diminution progressive de l'expression d'ACE2 dans les régions inférieures de l'arbre respiratoire, avec les taux les plus bas au niveau alvéolaire. De même, une expression du gène ACE2 de plus en plus faible depuis les régions pulmonaires hautes vers les régions pulmonaires basses a été détectée par la technique de réaction en chaîne par polymérase (**PCR** pour *polymerase chain reaction*) quantitative.

Les résultats obtenus par séquençage des ARN messagers sur cellules uniques (*single-cell RNA-sequencing*) montrent une proportion plus élevée de cellules ciliées exprimant ACE2 dans le nez que dans les bronches. Ce sont elles qui sont aussi le plus infectées par le SARS-CoV-2 *in vitro*. Inversement, les cellules « club » (qui synthétisent le surfactant) et les cellules calciformes (qui synthétisent le mucus) expriment moins ACE2 que les cellules ciliées sont peu, ou pas, infectées par le SARS-CoV-2 *in vitro*.

Les chercheurs ont complété leur étude en analysant les tissus pulmonaires de patients décédés de la Covid-19. L'étude montre que l'expression d'ACE2 (maximale dans les fosses nasales) diminue de haut en bas de l'arbre pulmonaire, allant de pair avec l'existence d'un gradient décroissant du pouvoir infectieux du SARS-CoV-2. Les études conduites chez l'animal vont dans le sens d'une maladie pulmonaire ayant pour point de départ l'aspiration dans le poumon des sécrétions contaminantes provenant des voies aériennes supérieures. Des macaques *Cynomolgus* ont présenté des lésions pulmonaires après inoculation du SARS-CoV-2 par les voies intranasale et intratrachéale. Chez le furet, une infection pulmonaire basse était plus facilement transmise, lorsque le virus était administré par voie intranasale, que directement dans les poumons.

Si les fosses nasales sont donc le site initial de l'infection par le SARS-CoV-2 à partir duquel le virus se propage dans les poumons, cela renforcerait un peu plus encore l'importance du port du masque qui empêche les gouttelettes contaminantes de pénétrer dans les fosses nasales. Enfin, il se pourrait que les cellules épithéliales nasales occupent une place plus importante dans les travaux ultérieurs portant sur la physiopathologie de la Covid-19 et sur l'immunité locale vis-à-vis du SARS-CoV-2, en particulier sur l'induction d'**anticorps neutralisants** capables de bloquer l'infection par le virus immédiatement après contact avec la muqueuse nasale.

Source : Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, Martinez DR, Azakura T, Dinnon KH, et al. SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract. Cell 2020 May 27. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.042

### 2. Hepsidine et maladies intestinales chroniques.

Des chercheurs de l'Université Weill Cornell Medicine et de l'Institut Cochin viennent de publier dans la revue *Science* des résultats très intéressants sur le rôle de l'**hepcidine**, une molécule régulatrice du fer, produite par le système immunitaire et limitant la croissance des bactéries intestinales après une lésion intestinale. L'hepcidine aide ainsi à la cicatrisation de la muqueuse intestinale après une infection, une inflammation chronique ou un cancer.

Les saignements caractéristiques des premiers signes de ces maladies intestinales sont des facteurs aggravants en alimentant la prolifération des bactéries intestinales, car le sang contient de grandes quantités de fer qui est essentiel à la croissance bactérienne. L'hepcidine étant un régulateur du fer, les chercheurs ont examiné la cicatrisation intestinale chez la souris avec et sans le gène correspondant. Ils ont confirmé que l'hepcidine était bien essentielle à la guérison de l'intestin et que l'hepcidine, normalement produite par le foie, était aussi produite par les cellules dendritiques du système immunitaire après une lésion intestinale. Ces résultats ont été confirmés chez l'homme. Les chercheurs ont aussi montré, chez la souris, que l'hepcidine interagissait avec la **ferroportine**, un transporteur de fer dans l'intestin, qui favorise la séquestration du fer.

Reste à savoir si l'hepcidine peut être utilisée comme thérapie potentielle pour les maladies intestinales. En effet à l'heure actuelle, la plupart des traitements contre les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin se concentrent uniquement sur la réduction de l'inflammation et ne répondent pas directement au besoin de promouvoir la réparation des tissus.

Source : Bessman NJ, Mathieu JRR, Renassia C, Zhou L, Fung TC, Fernandez KC, et al. Dendritic cell-derived hepcidin sequesters iron from the microbiota to promote mucosal healing. *Science* 2020; 368(6487): 186–189. Doi: [10.1126/science.aau6481](https://doi.org/10.1126/science.aau6481)

### 3. Des bactéries pour faciliter *in situ* la cicatrisation des plaies des patients diabétiques

Soutenue par un projet de recherche européen baptisé WHILYAS, la société suédoise ILYA Pharma a développé le produit ILP100. Il s'agit de bactéries lactiques génétiquement modifiées pour produire la **chimiokine** CXCL12, à durée de vie courte, qui intervient dans les processus de régénération via le recrutement de cellules immunes. Les bactéries lyophilisées sont réanimées par ajout d'un tampon stérile, puis appliquées sur la plaie. Les premiers résultats sont encourageants et doivent faire l'objet d'une phase II de tests cliniques. C'est un bel exemple d'une élégante utilisation de mini-réacteurs biotechnologiques *in situ* au service de la cicatrisation de plaies difficiles à traiter.

Pour en savoir plus : <https://cordis.europa.eu/article/id/413318-genetically-modified-bacteria-heal-wounds-in-people-with-diabetes>

### 4. Le sildénafil comme traitement pulmonaire de la Covid-19 : pourquoi pas ?

Le citrate de **sildénafil** est l'inhibiteur bien connu de la phosphodiesterase-5 (PDE-5) qui a été approuvé, en 1998, pour le traitement des dysfonctions érectiles puis, plus récemment, pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

Ce médicament possède en effet un large éventail de propriétés pharmacologiques (anti-inflammatoire, antioxydant, vasodilatateur) qui se sont manifestées chez des patients atteints de diabète de type 2 et de cancers hématologiques. Il a été également impliqué pour ses effets cardioprotecteurs indirects via l'amélioration de la circulation sanguine intrapulmonaire et ses effets directs sur le myocarde chez des patients à haut risque.

De très nombreuses études ont contribué à démontrer son efficacité et sa bonne tolérance dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HAP). Ceci a été confirmé par une étude Cochrane avec méta-analyse selon laquelle des patients HAP, traités par des inhibiteurs PDE-5, ont un délai de survie supérieur à ceux recevant un placebo [1]. Le sildénafil peut également diminuer la mortalité des patients atteints de pneumopathie interstitielle

idiopathique, un état d'inflammation progressif au niveau des poumons se manifestant par de la toux, le manque du souffle, l'hypoxie et la fatigue [2]. D'autres études montrent que le sildénafil est également néphroprotecteur [3].

Pour toutes ces raisons, le sildénafil (tablettes de citrate 0,1 g/jour durant 14 jours) fait actuellement l'objet d'une étude clinique de phase III (NCT04304313) chez des patients atteints de la Covid-19 pour évaluer son potentiel thérapeutique [4].

Sources :

[1] Barnes H, Brown Z, Burns A, Williams T. Phosphodiesterase-5 inhibitors for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 1 : CD012621. Doi: [10.1002/14651858.CD012621.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012621.pub2)

[2] Rochweg B, Neupane B, Zhang Y, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis. *BMC Medicine.* 2016; 14(1). Doi: [10.1186/s12916-016-0558-x](https://doi.org/10.1186/s12916-016-0558-x)

[3] Webb DJ, Vachiery J-L, Hwang L-J, Maurey JO. Sildenafil improves renal function in patients with pulmonary arterial hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 80(2): 235–241. Doi:[10.1111/bcp.12616](https://doi.org/10.1111/bcp.12616)

[4] Rogosnitzky M, Berkowitz E, Jadad AR. Delivering Benefits at Speed through Real-World Repurposing of Off-Patent Drugs: The COVID-19 Pandemic as a Case in Point. *JMIR Public Health Surveill.* 2020 May 5. Doi: [10.2196/19199](https://doi.org/10.2196/19199)

## 5. Angiotensine II et facteur natriurétique dans la fibrillation atriale chronique

La fibrillation atriale (FA), autrefois appelée **fibrillation** « auriculaire », est devenue la plus fréquente des arythmies cardiaques et la première cause cardiaque d'accidents vasculaires cérébraux. Si l'insuffisance cardiaque et l'hypertension artérielle sont les deux substrats principaux de cette arythmie, l'obésité et le diabète concourent aussi à sa survenue, et ceci d'autant plus que les patients sont âgés. D'abord intermittente, cette arythmie peut devenir permanente et constituer alors une maladie propre des oreillettes (appelée « **cardiomyopathie** atriale »). Si l'on dispose à la fois de médicaments antiarythmiques (notamment l'**amiodarone**) et des chocs électriques (cardioversion) pour juguler les formes intermittentes de la maladie, il n'en va pas de même pour ce qui concerne le passage à la chronicité de cette cardiopathie qui reste mal élucidée sur le plan physiopathologique.

Dans une publication récente, une équipe de recherche française vient de démontrer que le passage à la chronicité de cette cardiopathie résultait d'un remodelage tissulaire des oreillettes. Ce remodelage est la source de l'arythmogénicité de la cardiopathie atriale, et est associé à une infiltration hétérogène par du tissu adipeux et de la fibrose des cellules des couches sous-épicaudales du **myocarde** auriculaire. Des cellules progénitrices (EPC pour *epicardial progenitor cells*) normalement quiescentes dans le cœur adulte sont à l'origine de cette infiltration fibro-adipeuse du myocarde auriculaire. Avec la progression de la maladie, l'**angiotensine II** produite par le système **rénine** - angiotensine (activé dans l'hypertension artérielle) et le **facteur natriurétique atrial** (activé dans l'insuffisance cardiaque) favorisent la différenciation de ces EPC, respectivement en **fibroblastes** (source de fibrose) et en cellules adipocytaires.

Cette étude montre qu'en complément des traitements dont on dispose actuellement pour traiter la FA, il est aussi fondamental d'intervenir le plus en amont possible de la survenue de l'arythmie en s'opposant précocement à l'activation de ces neurohormones qui accompagnent l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

Source : Suffee N, Moore-Morris T, Jagla B, Mougenot N, Dilanian G, Berthet M, et al. Reactivation of the epicardium at the origin of myocardial fibro-fatty infiltration during the atrial cardiomyopathy. *Circ Res.* 2020, 8; 126(10):1330–1342. Doi: [10.1161/CIRCRESAHA.119.316251](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.316251)

## Un peu d'histoire de la pharmacie

### 6. Les différentes générations d'antipaludiques de synthèse (APS) dérivés de la quinine

En 1820, Pelletier et Caventou, poursuivant l'isolement par précipitation acide-base de substances actives des plantes médicinales, extrayaient de l'écorce de **quinquina** jaune un mélange de substances, amer et basique, dans lequel prédominait un alcaloïde : la **quinine**. Dès lors, Pelletier et Caventou n'ayant pas protégé leur découverte, le succès de la quinine fut immédiat.

En 1827, l'Académie nationale de Pharmacie ne s'y trompait pas en attribuant, à l'unanimité, le Grand Prix Montyon (10 000 francs or) à ces deux illustres pharmaciens, soulignant qu'ils étaient « dignes d'être à jamais placés parmi ceux des bienfaiteurs de l'humanité ».

Mais l'histoire n'allait pas s'arrêter là. En vue de pallier le manque de quinine d'origine naturelle, les chimistes s'y réintéressent dès 1849 alors que la chimie organique de synthèse est encore, sinon inexistante, au moins balbutiante à cette époque, et que la structure moléculaire complète de la quinine n'est pas encore établie. Ce ne sera qu'en 1918 qu'une première synthèse partielle sera publiée par Paul Rabe et Karl Kindler. En 1944, Robert Burns Woodward et Gilbert Stork publieront la première synthèse complète de la quinine.

La recherche d'**antipaludiques** de synthèse, de structure simplifiée par rapport à la quinine, est surtout liée aux deux Guerres mondiales du siècle dernier, périodes marquées par les expansions coloniales dans des régions où le paludisme est endémique. Ainsi, peu après la Première Guerre mondiale, les Allemands coupés des régions productrices de quinquina avaient déjà développé une recherche intensive pour pallier ce manque. En 1940, l'Allemagne nazie avait détruit les stocks de quinquinas lors du bombardement d'Amsterdam et les Japonais avaient envahi l'île de Java, alors nouvelle source de culture du quinquina. Du coup les troupes alliées, australiennes et américaines, combattant dans la zone du Pacifique sud, n'avaient plus les produits nécessaires pour traiter leurs soldats atteints de paludisme. Tout ceci a concouru à la recherche d'analogues synthétiques APS possédant le noyau de base de la quinine.

Les APS comprennent principalement les amino-8-quinoléines (**primaquine**, non disponible en France), la **mépacrine** (ou quinacrine) qui a été retirée du marché du fait d'un spectre antipaludéen incomplet et de l'importance de ses effets secondaires, les amino-4-quinoléines (les plus utilisés étant la **chloroquine**, synthétisée à partir de la mépacrine, l'**hydroxychloroquine**, dérivée de la chloroquine par  $\beta$ -hydroxylation, et l'**amodiaquine**, disponible sous forme de chlorhydrate). Malheureusement, l'utilisation intensive de ces antipaludiques, pourtant à large spectre et très efficaces, a progressivement conduit à des phénomènes de résistance.

Plus près de nous, une seconde génération d'antipaludéens a vu le jour avec d'autres molécules dérivées de la quinine : la **méfloquine**, apparentée à la quinine, à noyaux quinoléine et pipéridine hexafluorés, du laboratoire Roche qui, compte tenu de sérieux effets psychiatriques et nerveux, ne doit être envisagé qu'en dernière intention dans la chimioprophylaxie du paludisme, l'**halofantrine** un antipaludique dérivé du phénanthrène — qui a été retiré du marché en mars 2016 — et la **luméfántrine** du laboratoire Novartis Pharma, qui est également dérivée du **fluorène**.

Compte tenu des résistances acquises des souches de *Plasmodium*, tous ces nouveaux antipaludiques dérivés de la quinine sont recommandés sous forme de combinaisons thérapeutiques à base d'**artémisinine** et de ses dérivés (**artéméther**, **artésunate**...). Considérée comme un APS de troisième génération, la **ferroquine**, molécule antipaludique découverte dans un laboratoire de l'UFR de Chimie de Lille<sup>2</sup>, est dérivée de la chloroquine par incorporation d'un motif ferrocénique, structure d'une grande stabilité, composée d'un atome de fer piégé entre deux cycles cyclopentadiényles. Comme la chloroquine, elle inhibe la formation de l'**hémozoïne** par le *Plasmodium*<sup>3</sup>. Elle agirait également, via la chimie du ferrocène, en générant des radicaux libres qui seraient létaux pour le parasite. Comme pour les APS de seconde génération, brevetée par Sanofi, la ferroquine doit être associée à l'artéfénomel ou OZ439, un dérivé synthétique de l'**artémisine**. Elle est actuellement, sous l'égide de la Fondation *Medicines for Malaria Ventures*, en cours d'essais de phase 2, pour lutter contre les souches multirésistantes.

Comme dans le cas de la chloroquine, la ferroquine exercerait son action en interférant avec le processus de détoxification de l'hème par le parasite. Une publication relativement récente<sup>3</sup> a rapporté les résultats d'une étude clinique de phase II selon laquelle la ferroquine est aussi un inhibiteur puissant de l'autophagie, un perturbateur de la fonction lysosomiale et un inhibiteur de la progression tumorale dans le cancer de la prostate.

Sources :

[1] <http://chimie.univ-lille1.fr/Ferroquine/>

[2] Peter S, Aderibigbe BA. Ferrocene-Based Compounds with Antimalaria/Anticancer Activity. *Molecules* 2019; 24(19): 3604. <https://doi.org/10.3390/molecules24193604>

[3] Kondratskyi A, Kondratska K, Vanden Abeele F, Dubois C, Toillon R-A, et al. Ferroquine, the next generation antimalarial drug, has antitumor activity. *Sci Rep* 2017; Article number: 15896. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16154-2>

## « Jeunes pousses » dans le domaine de la santé

BIOPHYTIS

**BIOPHYTIS** (Euronext Growth Paris : ALBPS) est une société de biotechnologies française spécialisée dans le développement de candidats médicaments pour le traitement des maladies liées à l'âge, notamment les maladies neuromusculaires. Sarconeos (BIO101), son principal candidat-médicament, est une petite molécule, administrée par voie orale, actuellement en phase clinique IIb dans la **sarcopénie** (SARA-INT), aux États-Unis et en Europe.

Une formulation pédiatrique de Sarconeos est en cours de développement pour le traitement de la **myopathie de Duchenne**. La société prévoit de démarrer les essais cliniques au deuxième semestre 2020. Cette société a annoncé, le 7 avril 2020, vouloir se joindre à l'effort mondial de lutte contre le virus SARS-CoV-2. Pour cela elle a lancé un nouveau programme de développement clinique : COVA, avec Sarconeos (BIO101) comme traitement potentiel de l'insuffisance respiratoire associée à la Covid-19.

Pourquoi une telle démarche ?

Le SARS-CoV-2 pénètre dans les cellules pulmonaires en utilisant, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) comme récepteur au niveau des cellules de l'appareil respiratoire (*vide supra* §1). Or, Sarconeos active le récepteur de l'angiotensine codé par l'oncogène MAS1, un acteur clef du bras protecteur du système rénine angiotensine, a prouvé sa capacité à restaurer la fonction respiratoire dans plusieurs modèles précliniques.

Ce nouveau programme clinique mis sur pied par Biophytis est développé en collaboration avec l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, à Paris. La société espère une réponse favorable de l'ANSM pour pouvoir démarrer rapidement en France cette étude afin de répondre au plus vite à cette urgence sanitaire.

Source : <https://www.biophytis.com/wp-content/uploads/2020/04/Biophytis-Lancement-COVA-FR-CP.pdf>

## **XENOTHERA**

L'entreprise nantaise **XENOTHERA**, spécialisée dans la biotechnologie, a signé très récemment un accord avec le groupe biopharmaceutique LFB pour fabriquer le premier lot du candidat médicament et débiter la recherche clinique, le Xav-19, pour le traitement des infections à coronavirus, dont la Covid-19 [1]. Ce candidat médicament s'appuie sur une technologie unique de production d'anticorps polyclonaux, production brevetée, développée et éprouvée depuis plusieurs années par cette société.

**XENOTHERA** a prouvé que ses anticorps ont des propriétés particulières, évitant le phénomène d'augmentation dépendante des anticorps (ADE), qui est un problème rencontré fréquemment dans les infections virales, comme la dengue ou le coronavirus. Ce mécanisme est un risque réel par lequel les anticorps du patient, au lieu de soigner l'infection, peuvent l'aggraver rapidement.

Ce premier essai, directement en phase de développement IIa et non de phase I en raison de la preuve déjà faite par le passé par **XENOTHERA** de l'innocuité de la technologie employée, serait menée en incluant une vingtaine de patients atteints de la Covid-19. Ces patients sont dans un état grave, mais ne seraient pas encore en réanimation, justement pour tenter de leur éviter cette étape plus lourde d'hospitalisation. En termes de calendrier de développement, et si les toutes premières étapes sont franchies avec succès, **XENOTHERA** envisage une phase IIb en septembre, incluant une centaine de patients, et vise une Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) début 2021. En raison de liens historiques, les essais cliniques pourraient se dérouler au CHU de Nantes (Loire-Atlantique).

Cette technologie est basée, sur les anticorps polyclonaux humanisés, lesquels disposent de deux avantages spécifiques par rapport aux anticorps monoclonaux, à savoir une réponse immunitaire la plus proche possible des défenses immunitaires humaines, avec un mélange de centaines d'anticorps pour neutraliser un virus. Ceux-ci pouvant générer des réactions allergiques en raison de la présence en surface de molécules xénoantigéniques, non présentes chez l'Homme, **XENOTHERA** a mis au point une technologie permettant de « glycohumaniser » ces anticorps, et de les rendre similaires aux anticorps humains, donc en éliminant le risque allergique. Ceci évite également le risque d'ADE qui, au lieu de soigner l'infection, peut paradoxalement l'aggraver rapidement.

Sources :

[1] <https://www.gazettelabo.fr/breves/9718Traitement-Covid19-LFBaccord-XENOTHERA.html>

[2] Cottineau J. Qui est Xénothera, une biotech nantaise développant un traitement innovant contre le Covid 19 ? L'Usine Nouvelle consultée sur : <https://www.usinenouvelle.com/article/qui-est-xenothera-une-biotech-nantaise-developpant-un-traitement-innovant-contre-le-covid-19.N954416>

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n° 78 : Alain Berdeaux, Alain Gouyette, Claude Monneret, Frédéric Bonté.