

# ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTE PUBLIQUE - MEDICAMENT - PRODUITS DE SANTE - BIOLOGIE - SANTE 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° 79

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. Quel peut être l'impact sur la santé des compléments alimentaires ? (C)

#### Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. La biologie de synthèse appliquée à la production de colchicine (F)
3. Etudes pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments repositionnés pour le traitement de la COVID-19 (P)
4. Nouvel effet biologique des ondes térahertz (F)
5. Lymphocytes B et personnalisation des traitements par immunothérapie des patients atteints de sarcomes des tissus mous (P)
6. Les « nanoparticules multimédicaments » comme traitement des inflammations systémiques sévères (P)
7. Un vaccin contre le paludisme chez la femme enceinte (C)

#### Le retour des « anciens »

8. Repositionnement de trois anciens médicaments contre le coronavirus

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

MEGA Biopharma

### 1. Quel peut être l'impact sur la santé des compléments alimentaires ?

Les **compléments alimentaires** (CA) sont « des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal » (décret n° 2006-352), concentrées en nutriments ou contenant d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique, sous diverses formes galéniques orales. Ils sont destinés aux sujets bien portants, et sont censés leur apporter du « bien-être » (30 % des adultes et 20 % des enfants en consommeraient régulièrement). Accessibles en vente directe par internet ou dans les magasins « bio » et de produits « naturels », ils sont soumis à une simple déclaration à la DGCCRF, sans exigence de preuve d'efficacité clinique. Leurs actions revendiquées peuvent faire l'objet d'allégations excluant toute indication thérapeutique.

Voici quelques exemples présentés par l'auteur de cette étude : pour les huiles de poisson, riches en acides gras oméga-3, des études observationnelles suggèrent une réduction des décès d'origine cardiovasculaire (non confirmée lors d'essais randomisés contrôlés) et une diminution du taux de **triglycérides** chez des sujets hyperlipémiques, une augmentation légère de HDL-cholestérol, mais aussi du LDL-cholestérol. Les vitamines « antioxydantes », la **curcumine**, les extraits de thé vert et les acides gras oméga-3, parfois utilisés pour réduire la toxicité et les effets secondaires des traitements anticancéreux, sans preuve établie, peuvent provoquer une perte de chance si les CA prennent la place des médicaments. Certaines souches de **probiotiques** procurent une amélioration fonctionnelle digestive, mais doivent être utilisées avec prudence, en raison du risque infectieux, chez les cardiaques, les immunodéprimés et en cas d'altération de la barrière intestinale. Des effets indésirables graves, comme une hépatotoxicité, voire des hépatites fulminantes, ont été observés dans le passé avec des CA à base de plantes (**germandrée petit-chêne**, retirée du marché) et encore actuellement avec *Gersinia cambogia* (plante indienne utilisée dans les régimes « minceur »), les extraits de thé vert, la levure de riz rouge (contenant de la **lovastatine** hypolipémiante), *Indigo naturalis* (plante chinoise proposée en cas de rectocolite hémorragique). D'autres effets secondaires sont répertoriés comme une toxicité musculaire avec la levure de riz rouge, une stimulation cardiovasculaire due à la caféine rajoutée dans les CA « antifatigue », ou des allergies dues à des huiles essentielles. Des fraudes pourraient affecter jusqu'à 30 % des CA par ajout de substances non mentionnées sur l'étiquetage, pouvant être responsables d'importants effets indésirables : **éphédrine**, **sibutramine** (antidiabétique de type II), méthylhexane-amine (vasoconstricteur, stimulant cardiovasculaire, dopant), **prohormones**, stéroïdes anabolisants, **clenbutérol** (anabolisant, dopant). Des interactions médicamenteuses sont fréquentes avec le **millepertuis**, antidépresseur ou la **berbérine**, hypoglycémiante.

En pratique, l'auteur de cette étude souligne qu'il est difficile d'établir une balance bénéfiques — risques pour les compléments alimentaires. Ils doivent rester des aliments destinés à des personnes bien portantes, en considérant toutefois certaines affections « fonctionnelles » et en mettant en garde les personnes sensibles ou fragiles, et surtout les CA ne doivent pas être utilisés comme des médicaments chez des malades.

Source : P. Crenn. Bénéfices et risques des compléments alimentaires. Nutrition clinique et métabolisme — article sous presse disponible en ligne le 5 mai 2020.

Note : Pascal Crenn est Président du Comité nutrivigilance de l'ANSES.

## Innovations scientifiques et thérapeutiques

### 2. La biologie de synthèse appliquée à la production de colchicine

Depuis les travaux pionniers de Jay KEASLING — professeur de bioingénierie à l'Université de Berkeley (Californie, États-Unis) — sur l'utilisation de levures dont le génome a été modifié pour biosynthétiser l'acide artémisinique (précurseur de l'**artémisinine** (antipaludéen) [1], la biologie de synthèse qui combine biologie et ingénierie génomique ouvre de belles perspectives pour produire des médicaments, dont les principes actifs sont extraits de plantes. En France, au début des années 2000, Denis POMPON a mené de remarquables travaux sur la production de l'**hydrocortisone** dans *Saccharomyces cerevisiae* (la levure du boulanger) où l'ingénierie génomique avait permis la manipulation d'une quinzaine de gènes d'origines diverses (humaine, animale et végétale) pour produire dans un bioréacteur la biosynthèse totale de l'hydrocortisone à partir d'éthanol et de glucose [2]. Claude MONNERET avait organisé à l'Académie nationale de Pharmacie, le 18 mai 2016, une séance thématique intitulée « Les biotechnologies pour produire les médicaments d'aujourd'hui et de demain » [3].

Très récemment, Ryan S. NETT, Warren LAU et Elisabeth S. SATTELY ont publié dans la revue Nature [4, 5] la découverte et l'ingénierie de la biosynthèse des alcaloïdes précurseurs de la **colchicine**, dans la plante *Gloriosa superba* L. — de la famille des *Colchicaceae* — (aussi appelée lis de Malabar, lis de flamme, lis de feu, lis glorieux ou glorieuse...)

Grâce aux outils de la transcriptomique de la logique métabolique et de la reconstitution des voies de biosynthèse, ils ont pu élucider une grande partie des différentes étapes de la biosynthèse qui conduit à la production de colchicine. Ainsi, ils ont identifié huit gènes de *Gloriosa* qui permettent la biosynthèse de la *N*-formyldémécolcine qui inclut le cycle **tropolone** caractéristique des alcaloïdes, pharmacophores analogues de la colchicine (voir Figure ci-dessous). Il faut noter que l'expansion du cycle de 6 à 7 atomes de carbone est réalisée par un cytochrome P450 non canonique (CYP71FB1), présent dans de nombreuses plantes, qui mène à l'échafaudage moléculaire de la colchicine.

Parallèlement, ils ont déchiffré les gènes qui codent 16 enzymes, dans *Nicotiana benthamiana* qui, à partir de la phénylalanine et de la tyrosine, produisent la *N*-formyldémécolcine !

Les trois dernières étapes de transformation de la *N*-formyldémécolcine en colchicine ne sont pas encore totalement élucidées.

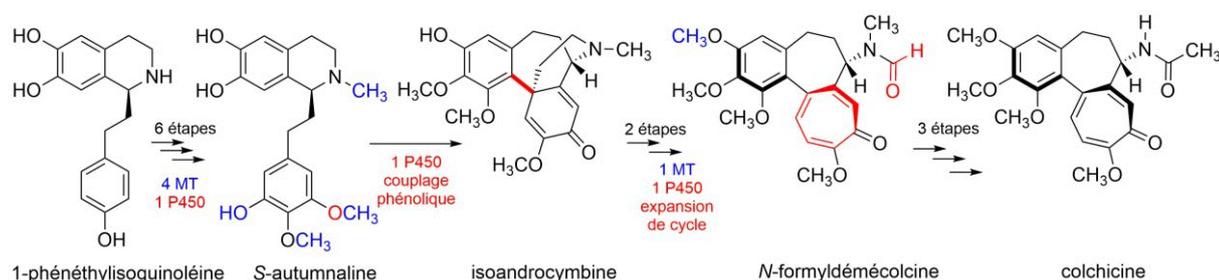


Figure. Voies métaboliques explorées pour la production de colchicine par biologie de synthèse (MT, méthyltransférases ; P450, cytochromes P450).

Sources :

- [1] Ro D, Paradise E, Ouellet M. *et al.* Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast. *Nature* 200; 440: 940–943 (2006). <https://doi.org/10.1038/nature04640>
- [2] Pompon D, Urban P, Lautier T, Carquet M, Truan G. Nouvelles approches d'ingénierie pour la biologie de synthèse. *Innovations agronomiques*, INRA, 201; 26 : 51–66. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01268037/document>
- [3] [https://www.acadpharm.org/dos\\_public/CommuniqueACADEMIE\\_\\_BIOTECHNOLOGIES\\_VF.pdf](https://www.acadpharm.org/dos_public/CommuniqueACADEMIE__BIOTECHNOLOGIES_VF.pdf)
- [4] Nett RS, Lau W, Sattely E.S. Discovery and engineering of colchicine alkaloid biosynthesis. *Nature* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2546-8>
- [5] Nett RS, Lau W, Sattely ES. Publisher Correction: Discovery and engineering of colchicine alkaloid biosynthesis. *Nature* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2606-0>

### 3. Etudes pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments repositionnés pour le traitement de la COVID-19.

Le groupe « Pharmacologie » de l'ANRS et la Société française de Pharmacologie et de Thérapeutique ont émis récemment des recommandations publiées dans le journal *Antiviral Research* concernant la conduite des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques dans le cadre du repositionnement des médicaments dans le traitement de la COVID-19. Les auteurs alertent sur l'absence de données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques robustes obtenues chez les patients « COVID-19 », permettant de bien comprendre les relations entre dose et exposition, ainsi qu'entre exposition et efficacité – toxicité. En effet, les posologies choisies de ces médicaments repositionnés sont à ce jour essentiellement basées sur des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques anciennes, obtenues dans d'autres pathologies que la COVID-19, telles que le **lupus** et le **paludisme** pour l'**hydroxychloroquine**, le VIH pour le **lopinavir**... Ces données ne prennent pas en compte les modifications physiopathologiques majeures intervenant chez les patients « COVID-19 » hospitalisés, en particulier en réanimation. Parmi celles-ci, le fameux « orage cytokinique » et l'état d'hyperinflammation induit par la production de ces protéines proinflammatoires ont probablement un impact important sur l'altération de la clairance des médicaments chez ces patients. Des modèles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques spécifiques doivent donc être développés permettant de décrire la mise à disposition de ces médicaments chez les patients « COVID-19 », en

particulier la diffusion et les concentrations obtenues aux sites d'action, notamment pulmonaire. Sans ces données spécifiques, notre compréhension de l'efficacité de ces médicaments repositionnés restera incomplète.

Source : Venisse N, Peytavin G, Bouchet S, Gagnieu MC, Garraffo R, Guilhaumou R, Solas C. ANRS-AC43 Clinical Pharmacology Committee, SFPT Therapeutic Drug Monitoring and Treatment Personalization group. Concerns about pharmacokinetic (PK) and pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) studies in the new therapeutic area of COVID-19 infection. *Antiviral Res.* 2020 Jul 10; 181 : 104866. doi : [10.1016/j.antiviral.2020.104866](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104866)

#### 4. Nouvel effet biologique des ondes térahertz

Les ondes térahertz (THz) font partie du spectre électromagnétique entre le rayonnement infrarouge et les micro-ondes correspondant à des longueurs d'onde de 3 mm à 100 µm. Elles présentent un potentiel en imagerie médicale. Le rayonnement térahertz est non ionisant, mais pénétrant, et utilisé dans les scanners corporels de sécurité dans les aéroports. *A priori*, ne créant pas de dommages ADN, il est considéré comme inoffensif pour les individus.

Une étude publiée dans *Scientific Reports*, en 2020, démontre que le rayonnement térahertz peut affecter les tissus biologiques, même après son arrêt par la propagation d'ondes d'énergie dans les tissus en agissant comme une « onde de choc » à l'intérieur des cellules. En s'intéressant à la morphologie de filaments d'actine, les auteurs démontrent une altération des protéines. Cette action n'est pas létale pour les cellules elles-mêmes.

Source : Yamazaki, S., Harata, M., Ueno, Y. et al. Propagation of THz irradiation energy through aqueous layers: Demolition of actin filaments in living cells. *Sci Rep*, 10, 2020, 9008. <https://lejournel.cnrs.fr/articles/la-revolution-des-ondes-terahertz>

#### 5. Lymphocytes B et personnalisation des traitements par immunothérapie des patients atteints de sarcomes des tissus mous.

Les sarcomes des tissus mous sont un groupe hétérogène de cancers agressifs et résistants à la chimiothérapie. Ils touchent les tissus mous de l'organisme (graisse, muscles, tissus fibreux, vaisseaux sanguins et lymphatiques, nerfs, etc.). Seuls 15 % des patients répondent à l'immunothérapie dans les essais cliniques actuels, ce qui pose la question de l'exposition inutile des autres patients à la toxicité de ces traitements. Identifier des marqueurs prédisant la réponse à ces traitements est donc un réel enjeu. Si jusqu'à aujourd'hui cette stratégie se focalisait essentiellement sur les **lymphocytes T** (les cellules immunitaires capables de reconnaître les cellules infectées, cancéreuses ou étrangères à l'organisme), plusieurs équipes françaises (Sorbonne Université, Université de Paris au Centre de recherche des Cordeliers, en collaboration avec l'équipe Carte d'identité des tumeurs de la Ligue nationale contre le cancer, l'Institut Bergonié) et des équipes américaines et taiwanaises ont cherché à identifier d'autres marqueurs potentiels.

Pour ce faire, ils ont analysé 608 tumeurs, qu'ils ont classées en trois groupes suivant la composition de leur microenvironnement tumoral. Ces trois groupes étaient : les tumeurs immunologiquement pauvres en cellules immunitaires et peu vascularisées, les tumeurs fortement vascularisées et les tumeurs immunologiquement riches. Ces dernières présentent des agrégats de différents types cellulaires riches en lymphocytes B. Les chercheurs ont observé qu'une réponse immunitaire antitumorale s'initiait en leur sein, montrant par là que les lymphocytes B pourraient aussi jouer un rôle antitumoral. De plus, dans un essai clinique de phase II, les patients présentant des tumeurs immunologiquement riches en lymphocytes B ont montré un taux de réponse de 50 % au **pembrolizumab**, et leur taux de survie était plus élevé que celui des patients ayant des tumeurs immunologiquement pauvres en lymphocytes B. Ces résultats ont été étendus au **mélanome** et au cancer du rein.

Il apparaît donc qu'en plus des lymphocytes T, les lymphocytes B sont essentiels dans la réponse à l'immunothérapie pour certains cancers et ces résultats ouvrent surtout la voie à la personnalisation des traitements pour les patients atteints de sarcomes des tissus mous.

Source : Petitprez F, de Reyniès A, Keung EZ, Chen TW, Sun CM, et al. B cells are associated with sarcoma survival and immunotherapy response. *Nature*: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1906-8>

#### 6. Les « nanoparticules multimédicaments » comme traitement des inflammations systémiques sévères.

Les processus inflammatoires incontrôlés posent un problème de santé majeur, car ils sont à l'origine de nombreuses pathologies sévères, parfois létales. Ainsi, des patients atteints par le virus provoquant la COVID-19 voient brusquement leur état se détériorer après une réaction inflammatoire incontrôlée, à l'origine d'une insuffisance respiratoire aiguë, nécessitant alors souvent intubation et réanimation pouvant néanmoins entraîner à terme leur décès.

Actuellement très peu de traitements s'avèrent efficaces pour traiter ces inflammations sévères et ceux qui existent ont des effets secondaires indésirables. Les études menées depuis près de deux décennies tendent à montrer que ces états d'inflammation aiguë seraient liés à la conjonction de deux facteurs : une inflammation combinée à un épisode de stress oxydant, contribuant à s'autoalimenter, et constituer un cercle vicieux capable de perpétuer et de propager la réponse inflammatoire paradoxale.

L'équipe de Patrick COUVREUR (Institut Galien, Université Paris-Saclay) est parvenue à briser ce cercle vicieux grâce à la conception de nanoparticules « multimédicaments ». Ces dernières avaient démontré leur efficacité *in vitro* et *in vivo* dans un modèle expérimental de **choc septique**. Dans un article publié récemment dans la revue *Science Advances*, les chercheurs décrivent la conception de ce nanomédicament qui associe l'**adénosine**, un immunomodulateur, à l'**alpha-tocophérol** (vitamine E), un puissant antioxydant naturel. Concrètement, l'adénosine est couplée chimiquement au **squalène**, un lipide naturel et biocompatible dont la structure moléculaire compacte déclenche la formation spontanée de nanoparticules d'adénosine – squalène par autoassemblage supramoléculaire. En raison de son caractère lipophile, l'alpha-tocophérol s'insère naturellement dans cette nanostructure elle aussi lipophile.

Il a été montré qu'en exploitant les dysfonctionnements de la barrière endothéliale au niveau des sites de l'inflammation, ces nanoparticules d'adénosine – squalène – vitamine E pouvaient délivrer les agents thérapeutiques de manière précise et ciblée. L'étude *in vivo* réalisée sur un modèle expérimental de choc septique a montré, après traitement, une diminution significative des cytokines proinflammatoires, alors que des cytokines anti-inflammatoires étaient exacerbées. Ces observations se sont traduites par une augmentation importante de la survie des animaux traités, comparativement aux contrôles (non traités ou traités par les médicaments libres en mélange). Des études *in vitro* ont également permis de comprendre, aux échelles moléculaire et cellulaire, le mécanisme d'action de ces nanoparticules multimédicaments.

L'absence de toxicité et la bonne tolérance du traitement, qui étaient attendues en raison du caractère naturel de tous les éléments constitutifs des nanoparticules (c'est-à-dire, squalène, adénosine et vitamine E), ont été confirmées grâce à l'étude histologique des tissus, ainsi qu'au travers des tests biochimiques classiques.

Ces résultats prometteurs doivent désormais être complétés par des études cliniques pour espérer parvenir au développement d'un nouveau médicament efficace pour lutter contre les inflammations sévères et incontrôlées et ouvrir de nouvelles pistes pour lutter contre les réactions inflammatoires paradoxales, comme celles associées à l'infection par le virus responsable de la COVID-19.

Source : Dormont F, Brusini R, Cailleau C, Reynaud F, Peramo A, Gendron A, et al. Squalene-based multidrug nanoparticles for improved mitigation of uncontrolled inflammation. *Science Advances* 6: eaaz5466 (2020).

## 7. Un vaccin contre le paludisme chez la femme enceinte

Le **paludisme** pendant la grossesse représente un problème de santé publique majeur dans les régions où la maladie est endémique, augmentant de manière substantielle les risques pour la santé de la mère et de l'enfant à naître. La pathologie est notamment associée à un faible poids de naissance pour le bébé et à un sur-risque de mortalité néonatale. Pour protéger cette population, une équipe de chercheurs Inserm et Université de Paris a développé un vaccin baptisé PRIMVAC à l'Institut national de transfusion sanguine. Ce vaccin a fait l'objet d'un essai clinique publié dans *Lancet Infectious Diseases* pour étudier sa tolérance et obtenir des données préliminaires sur sa capacité à induire une réponse immunitaire adaptée.

Le vaccin a été évalué chez 68 femmes non enceintes âgées de 18 à 35 ans, à Paris au centre d'investigation clinique Cochin Pasteur, puis au Burkina Faso au Centre national de recherche et de formation sur le paludisme, à Ouagadougou. Les résultats montrent que le vaccin PRIMVAC est bien toléré et sa capacité à produire une réponse immunitaire est démontrée avec une production d'anticorps chez 100 % des femmes vaccinées après seulement deux injections. Les anticorps produits sont capables de reconnaître l'antigène parasitaire à la surface des globules rouges infectés et d'inhiber leur capacité adhésive responsable de leur accumulation dans le placenta, ce qui est crucial pour lutter contre cette forme gestationnelle du paludisme.

Étudier cette réponse immunitaire à plus long terme et la protection associée fera l'objet de futurs essais cliniques. Les chercheurs veulent notamment continuer à suivre les 50 volontaires burkinabés, afin d'évaluer si cette réponse immune induite par la vaccination se maintient jusqu'à leur première grossesse.

Source : Sodiomon B, Richer L, Chêne A, Konate AT, Champion C, Dechavanne S, et al. PRIMVAC vaccine adjuvanted with Alhydrogel or GLA-SE to prevent placental malaria: a first-in-human, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Infectious Diseases*, 2020. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30739-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30739-X)

## 8. Repositionnement de trois anciens médicaments contre le coronavirus SARS-CoV-2

Faute de principes actifs susceptibles d'efficacité marquée vis-à-vis du coronavirus SARS-CoV-2, les chercheurs font appel à d'anciennes molécules. C'est le cas de l'**hydroxychloroquine**, sujet sur lequel nous ne reviendrons pas ici. Ainsi, trois autres molécules d'activités pharmacologiques totalement différentes font l'objet d'essais cliniques dans le cas de la COVID-19 avec des finalités différentes.

### 8.1. Le **sildénafil** comme traitement de l'atteinte pulmonaire : voir Lettre n° 78.

### 8.2. La **chlorpromazine** pour ses effets immunomodulateurs

Récemment, une équipe de chercheurs de l'hôpital Sainte-Anne à Paris a annoncé le lancement d'un essai intitulé « reCoVery » [1] qui vise à évaluer l'efficacité d'un traitement par chlorpromazine (CPR) dans le traitement de la COVID-19 sur la base d'arguments d'ordre épidémiologiques, cytologiques, virologiques, immunologiques et pharmacologiques.

Il y a une discordance entre les pourcentages de personnes infectées par le SARS-CoV-2 au sein de leur établissement : si 14 % des médecins et infirmiers ont été contaminés, seulement 4 % des patients traités par CPR l'ont été. Les auteurs signalent que des discordances similaires leur ont été rapportées par d'autres établissements psychiatriques français, mais aussi Italiens, Espagnols et Chinois. On sait, depuis la fin des années 1970, que certains neuroleptiques dérivés de la **phénothiazine**, comme la CPR, sont capables d'inhiber les mécanismes d'endocytose. Des travaux plus récents ont montré que ces substances agissent particulièrement sur l'endocytose dépendante des **clathrines** grâce à une action inhibitrice de la dynamine, empêchant ainsi la pénétration du virus dans la cellule hôte.

Dans un modèle murin de virus SARS-CoV-1, il a été montré que l'administration de CPR ne réduisait pas la réplication de SARS-CoV-1 dans les poumons des souris, mais limitait les symptômes de la maladie et réduisait significativement la perte de poids. L'Institut Pasteur a testé la CPR contre le virus SARS-CoV-2 *in vitro* avec de premiers résultats qui sont prometteurs.

La CPR aurait aussi des effets immunomodulateurs. Dans un modèle murin de choc septique provoqué par des endotoxines, la CPR semble réduire la synthèse de messagers immunitaires proinflammatoires (**interleukines** IL-2 et IL-4, **interféron** alpha, **TNF alpha**, etc.) et augmenter la production d'IL-10 (anti-inflammatoire). Après administration de CPR, la concentration pulmonaire d'IL-10 est de 20 à 200 fois plus élevée que sa concentration plasmatique. Il en est de même pour la concentration salivaire (20 à 60 fois plus élevée que celle du plasma) et, bien sûr, encéphalique (25 fois plus élevée que celle du plasma). Cette distribution préférentielle semble donc particulièrement propice pour un usage dans le traitement de la COVID-19.

Cet essai « reCoVery » est un essai multicentrique, randomisé, en simple aveugle, destiné à évaluer les effets de l'administration de CPR en plus du traitement standard chez 40 patients atteints de formes modérées de la COVID-19, l'administration débutant au moment de l'apparition des symptômes respiratoires. Après initiation à 75 mg par jour par voie orale, la dose administrée jusqu'à guérison (disparition de la fièvre et de la dyspnée, 21 jours maximum) sera la dose maximale tolérée. Une étude similaire a été lancée incluant 60 patients souffrant de dyspnée, à l'Université du Caire (injection IV de 25 mg de CPR toutes les 6 heures pendant une semaine).

Seul bémol relevé dans cet essai : l'absence d'élément de prévalence du tabagisme dans les populations susmentionnées, plus forte chez les patients psychiatriques que chez les soignants. Compte tenu des effets secondaires importants de la CPR, il est aussi urgent d'attendre la fin des essais cliniques, pour toute prescription.

### 8.3. La **dexaméthasone**, autre traitement immunosuppresseur.

Glucocorticoïde de synthèse, la dexaméthasone est déjà commercialisée dans de nombreuses indications pour ses puissants effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. A fortes doses, elle diminue donc la réponse immunitaire. Dans l'essai britannique « Recovery » [2, 3] initié en mars 2020 dans 175 hôpitaux pour identifier des traitements efficaces contre la COVID-19 chez plus de 11 500 malades, les responsables ont annoncé le 16 juin 2020 que la dexaméthasone réduisait les décès d'un tiers chez les patients placés sous ventilation artificielle, et d'un cinquième chez des patients moins gravement atteints, sous oxygène, mais non intubés. L'ensemble des données permettant aux chercheurs d'aboutir à ces conclusions n'ont pas encore été publiées, mais, dans la foulée, le gouvernement britannique a annoncé que ce traitement allait être immédiatement utilisé pour traiter les malades

concernés. En revanche, la dexaméthasone n'a pas montré de bénéfice notable chez les patients qui n'avaient pas besoin d'assistance respiratoire.

Ces résultats ont été tempérés par le Pr Raoult qui a rappelé le taux de mortalité monstrueux dans le groupe SOC (*Standard of Care*) de l'essai Recovery, à savoir 41 % chez les patients ventilés, 25 % chez les patients nécessitant de l'oxygène et 13 % dans le groupe ne nécessitant aucune intervention. Ceci contre une mortalité globale de 16 % des patients, 5 % pour les patients uniquement admis à l'hôpital et 0,6 % pour ceux traités à l'hydroxychloroquine, à Marseille.

Rappelons qu'en France, on a très rapidement donné des corticoïdes chez des patients atteints de la COVID-19 pour diminuer l'inflammation au niveau des poumons.

Sources :

1. [https://www.vidal.fr/actualites/24911/chlorpromazine\\_et\\_covid\\_19\\_les\\_raisons\\_de\\_l\\_etude\\_clinique\\_lancee\\_a\\_sainte\\_anne/](https://www.vidal.fr/actualites/24911/chlorpromazine_et_covid_19_les_raisons_de_l_etude_clinique_lancee_a_sainte_anne/)
2. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 – Preliminary Report. RECOVERY Collaborative Group, N Engl J Med. 2020: NEJMoa2021436. doi : 10.1056/NEJMoa2021436.
3. Johnson RM, Vinetz JM Dexamethasone in the management of COVID-19. BMJ. 2020 ; 370 : m2648. doi : 10.1136/bmj.m2648

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

### *MEGA Biopharma*

Selon l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), le terme « biotechnologie » englobe toutes les applications de la science et de la technologie à des organismes vivants ou à leurs composantes, produits ou modélisations, dans le but de modifier des matériaux, vivants ou inertes, à des fins de production de connaissances, de biens ou de services. *MEGA Biopharma*, société par actions simplifiée est active depuis 11 ans. Localisée en Île-de-France (Crosne, 91560), elle est spécialisée dans le secteur d'activité de la recherche et développement dans le domaine des biotechnologies.

A partir des travaux pionniers et innovants des chirurgiens français Georges et Serge Camprasse, la société *MEGA Biopharma* utilise la nacre pour des applications thérapeutiques de régénération tissulaire. « *Issue de la coquille de mollusques bivalves, la nacre est une matière ancestrale, apparue il y a des dizaines de millions d'années, dont la composition complexe présente une étonnante similarité et une grande complémentarité avec celle des tissus vivants, notamment humains* », explique Dominique Gourmelen, l'un des fondateurs de *MEGA Biopharma*. Ses remarquables propriétés d'aide à la réparation ont donné lieu, depuis fort longtemps, à de très nombreuses utilisations empiriques dans différentes régions du monde où la nacre est souvent présente dans les pharmacopées locales, notamment pour des applications de soins cutanés.

Les scientifiques de *MEGA Biopharma* ont tout d'abord longuement étudié le métabolisme de ces coquillages et les mécanismes de création de la nacre qui constitue l'exosquelette de ces organismes. Ils ont ensuite sélectionné des espèces particulières, notamment les *Pinctada maxima*, l'une des formes principales de l'huître perlière (également appelée « *Mother-of-Pearl* »). Les travaux de recherche et les observations précliniques et cliniques ont permis à la société de mettre au point des procédés spécifiques brevetés, et de prouver la faisabilité et la performance de plusieurs types d'application, selon les formes possibles du biomatériau :

- implants, plaques et vis, ancrés, destinés à la réparation orthopédique, façonnés, éventuellement sur mesure, à partir des formes solides ou biorésorbables de BIONACRE® ;
- substituts osseux pour la réparation dans les domaines dentaires ou orthopédiques, ciments de scellement pour la vertébroplastie, réalisés à partir de la forme poudre de BIONACRE® ;
- crèmes dermato-cosmétiques destinées au traitement des manifestations visibles de certaines maladies de peau (dermatoses telles que le psoriasis) particulièrement douloureuses et invalidantes, également à base de la forme poudre de BIONACRE® .

Source : <https://partenaires.lepoint.fr/special-biotech/mega-biopharma>

---

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n° 79 : Alain Berdeaux, Alain Gouyette, Claude Monneret, Jean-Claude Chaumeil, Sylvie Michel, Frédéric Bonté, Nicolas Venisse, Patrick Couvreur.