

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° 81

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. Le cuivre, un allié contre bactéries et coronavirus ? (F)
2. Lorsque la sérendipité s'invite dans la vaccination anti-SRAS-Cov-2 (C)

Innovations scientifiques et thérapeutiques

3. Un nouveau phytocannabinoïde, le delta-9-tétrahydrocannabiphorol (C)
4. Le tocilizumab contre la COVID-19 (C)
5. Acétylcholine et anorexie mentale (P)
6. La lyophilisation des selles en vue de transplantation fécale (P)
7. Une nouvelle synthèse totale du paclitaxel (F)
8. Remdésivir : le couperet de l'OMS (C)

Santé et environnement

9. Emulsifiants alimentaires et inflammations intestinales chroniques (P)

« Jeune pousse » dans le domaine de la santé

10. CureVac

1. Le cuivre, un allié contre bactéries et coronavirus ?

Dans l'Antiquité, le **cuivre**, doté de vertus antimicrobiennes, était utilisé pour soigner les infections et prévenir les maladies. Ainsi, vers 2 400 ans avant J.-C., les Égyptiens, qui le nommaient *chomt*, l'utilisaient pour stériliser les blessures et l'eau de boisson puis, plus tard, vers 1 500 ans avant J.-C., pour soigner les maux de tête, les brûlures et le prurit. Environ 400 ans avant J.-C., Hippocrate préconisait le cuivre pour soigner les ulcères variqueux des jambes. Les Aztèques combattaient les maux de gorge par des gargarismes composés de divers mélanges à base de cuivre. Des études conduites par l'Agence américaine de l'Environnement (EPA) ont démontré la capacité du cuivre à tuer, le temps d'un contact de deux heures, plus de 99,9 % des bactéries pathogènes comme *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli* (E. coli O 157:H7), *Pseudomonas aeruginosa*, et les staphylocoques résistants à la pénicilline (SARM). Sur une surface en cuivre, le temps de survie des micro-organismes oscillerait entre cinq minutes et deux heures suivant les conditions (température, humidité, concentration en cuivre de l'alliage)¹.

Lors du 25^e congrès de la Société française d'hygiène hospitalière qui s'est tenu à Marseille en 2014, deux expérimentations, l'une menée dans le centre hospitalier de Rambouillet (Yvelines), l'autre au sein du service de néonatalité du CHU d'Amiens (Somme) ont été évoquées². Équipés de poignées de porte, rampes d'accès et autres éléments en cuivre labellisés *Antimicrobial Copper*, ces services ont constaté la chute du nombre de bactéries sur les surfaces de contact. Une étude américaine, réalisée en 2011, révélait déjà que l'utilisation du cuivre permet de réduire de plus de 40 % le taux d'infection dans les hôpitaux³. Plusieurs expérimentations concluantes ont été également conduites en France dans des Etablissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EPAHD). Comme une alternative au cuivre massif très coûteux, certains alliages se montrent tout aussi efficaces (Cf. *MetalSkin Medical*[®]).

Ces propriétés antiseptiques s'appliquent à tous les microorganismes, et selon des données récentes, également au coronavirus. Ainsi, une étude réalisée en 2015 par Bill Keevil^{4,5} sur un coronavirus cousin du coronavirus SRAS-Cov-2, le 229^E, a montré que l'usage d'alliages de cuivre en réduisait la transmission. Déjà en 2005, une équipe chinoise avait montré⁶ qu'exposé à des surfaces constituées de Cu/Al₂O₃, la propagation et la réplication du SRAS-CoV-2 étaient inactivées au même titre que celle d'*E. Coli*. Il en est de même pour le norovirus, responsable d'épidémies de gastro-entérites chez l'adulte⁷.

Alors que la durée de vie du virus est de 24 heures sur du carton, 48 heures sur du plastique... elle est de moins de 4 heures sur le cuivre. Ceci tient à la composition atomique du cuivre qui contient un électron libre susceptible d'oxyder les microorganismes ou les virus, détruisant les acides nucléiques (ADN).

Sources :

1. Monneret C. Le cuivre contre les infections nosocomiales. *Actualité Chimique* 2015; 392:7–8. <https://www.lactualitechimique.org/Le-cuivre-contre-les-infections-nosocomiales>
2. Intérêt de surfaces sèches en cuivre dans la prévention de la transmission des BMR en réanimation, Dr Patrick Pina, 25^e congrès de la Société française d'Hygiène hospitalière SF2H, Marseille, 2014.
3. Salgado C, Sepkowitz KA, John JF, Cantey JR, Attaway HH, et al. Copper Surfaces Reduce the Rate of Healthcare-Acquired Infections Unit, *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2013, 34 (5): 479–86. <https://doi.org/10.1086/670207>
4. Michels H T, Wilks SA, Noyce JO, Keevil CW. Copper Alloys for Human Infectious Disease Control, Presented at *Materials Science and Technology Conference*, September 25–28, 2005, Pittsburgh, PA; Copper for the 21st Century Symposium.
5. Warnes SL, Little ZR, Keevil CW. Human coronavirus 229^E remains infectious on common touch surface materials. *mBio*. 2015; 6(6): e01697. DOI: 10.1128/mBio.01697-15

6. Han J, Chen L, Duan S-M, Yang Q-X, Yang M, et al. Efficient and quick inactivation of SARS coronavirus and other microbes exposed to the surfaces of some metal catalysts. *Biomed Environ Sci* 2005; 18(3):176–80. PMID: 16131020
7. Warnes SL, Keevil CW. Inactivation of norovirus on dry copper alloy surfaces *PLoS One* 2013; 8(9): 75 017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075017>

2. Lorsque la sérendipité s'invite dans la vaccination anti-SRAS-Cov-2

Le laboratoire « suédois AstraZeneca admet que la remarquable activité de son vaccin développé en collaboration avec l'université d'Oxford contre la COVID-19 est le fruit d'une erreur. C'est ainsi que, lors des essais cliniques, un certain nombre de participants se sont vu administrer une demi-dose du vaccin au lieu de la dose prévue. Au-delà d'effets secondaires moindres, comme attendus, plus étonnant était le taux d'efficacité atteignant 90 % contre 62 % chez les sujets ayant reçu les deux doses complètes. Selon les termes mêmes du directeur d'AstraZeneca : « *The reason, we had the half-dose, is serendipity*¹ ».

Ces données représentent en fait la combinaison de deux essais cliniques, l'un mené en Grande-Bretagne, l'autre au Brésil. Le groupe ayant reçu la demi-dose lors de la première injection ne comporte aucun sujet de plus de 55 ans, c'est-à-dire les sujets les plus à risques. Le fait que ce dosage n'a pas été testé sur des personnes plus âgées, particulièrement vulnérables à la COVID-19, pourrait poser problème pour recevoir une autorisation de commercialisation d'urgence de la part des Autorités réglementaires et/ou sanitaires.

Selon le directeur général du groupe, Pascal Soriot², le traitement nécessite une étude « supplémentaire » que l'Organisation mondiale de la Santé attend avec impatience, ainsi que la publication complète des données du consortium Oxford University et AstraZeneca.

Si ces données étaient validées, il reste à expliquer pourquoi l'immunisation serait supérieure chez les sujets ayant reçu la plus faible dose. Selon Morgane Bomsel, virologue et Directrice de recherche au CNRS, l'une des raisons possibles tient à la manière dont les vaccins comme celui d'Oxford fonctionnent : « on injecte une protéine du SRAS-CoV-2 avec un adjuvant — en l'occurrence un virus ayant des effets bénins chez l'homme [NDLR] — qui indique au système immunitaire qu'il faut se défendre. Mais, si l'on met trop d'adjuvant, le corps risque de se concentrer sur lui et ignorer la protéine spicule du coronavirus SRAS-CoV-2 ».

Selon l'avis de spécialistes, dont Zania Stamataki, immunologiste à l'Université de Birmingham, ou encore Morgane Bomsel, il est donc urgent d'attendre avant de critiquer ce vaccin candidat³.

L'« erreur » dans le dosage qui a entraîné l'avalanche de critiques contre les résultats publiés par AstraZeneca pourrait aussi être au final une bénédiction. Les scientifiques ont peut-être, sans le vouloir, trouvé le dosage idéal. Si cela se confirme, c'est un bel exemple de sérendipité !

Sources :

1. Callaway E. Why Oxford positive COVID vaccine results are puzzling scientists. *Nature* 2020. 588; 16–18. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-03326-w>
2. https://www.lemonde.fr/planete/article/2020/11/26/covid-19-astrazeneca-seme-le-doute-sur-son-vaccin_6061262_3244.html
3. <https://www.france24.com/fr/éco-tech/20201126-astrazeneca-oxford-tempête-dans-un-verre-d'eau-autour-des-résultats-du-vaccin>

3. Un nouveau phytocannabinoïde, le delta-9-tétrahydrocannabiphorol

Le (-)-*trans*- Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) est le principal composé responsable de l'activité psychotrope du *Cannabis sativa L.* On sait que la longueur de la chaîne alkyle latérale influence l'activité biologique de ce cannabinoïde. En particulier, les analogues synthétiques du Δ^9 -THC avec une chaîne alkyle latérale plus longue que ce dernier qui comporte cinq atomes de carbone ont montré des propriétés « cannabimimétiques » beaucoup plus intenses que celles du Δ^9 -THC lui-même. Ces cannabinoïdes synthétiques ont généralement une structure comportant de 22 à 26 atomes de carbone contre 21 pour le Δ^9 -THC. Sur cette base, une centaine de cannabinoïdes ont été synthétisés par l'industrie pharmaceutique à la recherche de médicaments antalgiques et anti-inflammatoires. Malheureusement, à l'exception de la nabilone (CESAMET[®]), cannabinoïde à 24 atomes de carbone, aucun n'a pu être commercialisé en raison des rapports bénéfiques – risques défavorables. Un nouveau phytocannabinoïde présentant la même structure que le Δ^9 -THC, mais avec une chaîne alkyle latérale à sept atomes de carbone a été identifié récemment. Ce nouveau composé naturel a été isolé, entièrement caractérisé, et sa configuration stéréochimique a été attribuée par correspondance avec le même composé obtenu par synthèse stéréosélective. Il a été désigné sous le nom de (-)-*trans*- Δ^9 -tétrahydrocannabiphorol (Δ^9 -THCP, Fig. 1) et comporte 23 atomes de carbone. L'homologue correspondant au cannabidiol (CBD), le (-)-*trans*-cannabidiphorol (CBDP, Fig. 2), portant une chaîne alkyle latérale à sept atomes de carbone, a également été isolé et identifié sans ambiguïté par correspondance avec son homologue synthétique. L'activité de liaison du Δ^9 -THCP avec le récepteur endocannabinoïde CB₁ humain *in vitro* ($K_i = 1,2$ nM) s'est avérée similaire à celle des cannabinoïdes de synthèse les plus puissants du « marché » des drogues CP 55,940 licence Pfizer ($K_i = 0,9$ nM), AM-2201 ($K_i = 1,0$ nM). Ce sont de puissants agonistes complets de CB₁ dont l'activité est très supérieure à celle du Δ^9 -THC ($K_i = 41$ nM). Sur le plan des tests pharmacologiques, le Δ^9 -THCP a induit une hypomotilité, une analgésie, une catalepsie et une diminution de la température rectale, indiquant une activité cannabimimétique de type THC. La présence de ce nouveau phytocannabinoïde pourrait expliquer les propriétés pharmacologiques de certaines variétés de cannabis difficiles à expliquer par la présence du seul Δ^9 -THC.

Source : Citti C, Linciano P, Russo F, Luongo L, Iannotta M, Maione S, et al. A novel phytocannabinoid isolated from *Cannabis sativa L.* with an *in vivo* cannabimimetic activity higher than Δ^9 -tetrahydrocannabinol: Δ^9 -Tetrahydrocannabiphorol. *Sci Rep.* Dec 30, 2019; 9(1): 20,335. doi: 10.1038/s41598-019-56785-1

4. Le tocilizumab contre la COVID-19

Le **tocilizumab** est un anticorps monoclonal IgG1 humanisé dirigé contre le récepteur de l'interleukine-6 (IL-6) humaine (Dictionnaire Acadpharm). Commercialisé sous le nom de RoActemra[®] (Roche), il est prescrit dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte, lorsque la réponse aux autres traitements de fond a été insuffisante, ou lorsque la polyarthrite rhumatoïde est sévère et évolutive et que le patient n'a pas encore reçu de traitement par le **méthotrexate**. Il est utilisé habituellement en association avec le méthotrexate, mais peut être utilisé seul en cas d'intolérance à ce dernier.

En juin 2020, après un premier échec, le laboratoire Roche a démarré un essai clinique pour évaluer l'action du tocilizumab en association avec le **remdésivir**, de Gilead.

De son côté l'Assistance publique des Hôpitaux de Paris (APHP) a présenté les premiers résultats de son essai baptisé CORIMMUNO-19. Cette plateforme a été conçue et rapidement mise sur pied (le 27 mars 2020) pour permettre de tester l'efficacité et la tolérance de divers médicaments immuno-modulateurs et d'autres traitements, chez les patients adultes ayant une infection COVID-19 sévère, grâce à une série d'essais randomisés, contrôlés et multicentriques. Les patients ont été sélectionnés sur la base d'une hospitalisation pour pneumonie COVID-19 moyenne ou sévère, mais ne nécessitant pas de réanimation au moment de l'admission. Le critère de jugement primaire était la combinaison du besoin de ventilation (mécanique ou non invasive) ou du décès à J14. Selon le communiqué de presse de l'APHP (20 octobre 2020), le tocilizumab améliorerait significativement le pronostic de ces patients.

Un autre essai multicentrique a été conduit grâce à la collaboration de recherche académique COVID-19 APHP/Universités/INSERM-REACTingn, le coordinateur étant le Pr O. Hermine, Hôpital Necker, AP-HP, Imagine Institute, INSERM U1163, Université de Paris.

Au total, 130 patients d'âge médian 64 ans ont été inclus dans cet essai clinique randomisé ouvert : 67 pour le traitement usuel et 63 pour le tocilizumab associé au traitement usuel. À l'inclusion, les besoins médians en oxygène étaient de 5 L/min. La proportion de patients ayant nécessité une ventilation non invasive, une intubation ou décédés au 14^e jour était de 36 % avec les soins usuels, et de 24 % avec le tocilizumab. Aucune différence de mortalité à 28 jours n'a été constatée entre les deux bras (11,1 % et 11,9 %, respectivement).

Source: Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, *et al.*, for the CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine* 2020, doi:10.1001/jamainternmed.2020.6820

5. Acétylcholine et anorexie mentale

L'anorexie mentale est un trouble psychiatrique très sévère qui touche jusqu'à 4 % de la population avec un taux élevé de mortalité (1 % des personnes atteintes par an). Il n'existe actuellement aucun traitement pharmacologique spécifique et les mécanismes neuronaux impliqués restent encore mal compris.

Récemment, l'équipe du Pr El Mestikawy (Centre de recherche de l'Institut Douglas /UPMC, Paris) avait montré le rôle essentiel de l'acétylcholine et du glutamate au niveau d'interneurones du striatum. Cette structure centrale est impliquée dans la régulation de l'activité locomotrice et dans la recherche de récompenses. Sa fonction dans la formation de nos habitudes alimentaires restait cependant inconnue.

Utilisant des modèles murins (KO conditionnels délétés en acétylcholine et/ou glutamate), les auteurs ont montré qu'une diminution d'acétylcholine dans le striatum entraînait la formation excessive d'habitudes pouvant conduire à une restriction alimentaire. Cette diminution d'acétylcholine était associée à une diminution sélective de la libération de dopamine dans le striatum dorsomédian (rien au niveau du striatum dorsolatéral). Encore plus intéressante, l'administration de **donépézil** (médicament utilisé dans le traitement de la maladie d'Alzheimer) et de **L-Dopa** corrigeait les anomalies comportementales de ces souris, et tout particulièrement leur vulnérabilité à l'adaptation à un régime alimentaire normal.

Sur le plan clinique, une collaboration avec la Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale (GHU Paris/Sainte-Anne), spécialisée dans la prise en charge des personnes ayant des troubles alimentaires, a permis de transposer chez l'homme les résultats obtenus chez les souris. Grâce à des tests neuropsychologiques, leurs investigations auprès de cohortes de patients ont déjà permis d'identifier les profils souffrant d'anorexie mentale sévère concernés par ces mécanismes

dysfonctionnels liés aux habitudes. Ils ont élaboré un protocole basé sur l'utilisation de ce médicament. Une première étude pilote devrait commencer et les chercheurs espèrent obtenir des résultats cliniques d'ici un ou deux ans.

Au-delà de l'anorexie, cette découverte pourrait également s'appliquer aux pathologies qui impliquent la création d'habitudes et de compulsions telles que les addictions ou les comportements obsessionnels et compulsifs (TOC).

Source : Favier M, Janickova H, Justo D, Kljakic O, Runtz L, Natsheh JY, et al. Cholinergic dysfunction in the dorsal striatum promotes habit formation and maladaptive eating. *J Clin Invest.* 2020, <https://doi.org/10.1172/JCI138532>

6. La lyophilisation des selles en vue de transplantation fécale

Les transferts de selles notamment en cas d'infestations à *Clostridium difficile* sont effectués actuellement avec des selles fraîches ou conservées par congélation, par voie rectale ou colique, ou par voie gastro-duodénale par sonde nasogastrique. Une équipe pluridisciplinaire francilienne a mené une étude sur la viabilité, la prise de greffe et l'efficacité du microbiome avec des échantillons de selles humaines provenant de six donneurs, soit congelés à - 80 °C, soit lyophilisés. La viabilité du microbiote, après une semaine, puis 3, 6, 12 et 18 mois de conservation, n'a montré aucune diminution significative des aérobies suivant les deux modes de conservation, par rapport aux selles fraîches. Pour les anaérobies, les concentrations de *Bifidobacterium* spp. restent stables, seules les quantités de *Bacteroides* spp. diminuent significativement, dès la mise en conservation. Pour les aéro-anaérobies facultatives, des diminutions sont constatées pour les *Enterobacteriaceae*, après trois à six mois, et aucune variation pour *Lactobacillus* spp. Aucune différence significative n'apparaît entre les deux modes de conservation. L'activité fermentescible, évaluée par les concentrations en acides gras à chaîne courte, reste stable. *In vitro* sur *Clostridium difficile* chaque échantillon a montré une activité inhibitrice équivalente. La colonisation intestinale des lyophilisats réhydratés sur des souris axéniques a été effective quatre jours après une administration unique par gavage. Les durées de survie des souris infectées par *Clostridium difficile* et la réduction de l'inflammation colique ont été comparables avec les transplants décongelés et les lyophilisats réhydratés. Les résultats très prometteurs de cette étude permettent d'envisager le développement de formes sèches orales de transplants fécaux, utilisables chez l'homme, permettant de s'affranchir de l'obligation d'utiliser des selles fraîches, ou congelées.

Source : Reygnier J, Charrueau C, Delannoy J, Mayeur C, Robert V, Cuinat C et al. Freeze-dried fecal samples are biologically active after long-lasting storage and suited to fecal microbiota transplantation in a preclinical murine model of *Clostridium difficile* infection. *Gut Microbes* 2020, 2, 11 (5): 1405–1422.
DOI: [10.1080/19490976.2020.1759489](https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1759489)

7. Une nouvelle synthèse totale du paclitaxel

La production du **paclitaxel** (1, Fig. 3) [1], initialement commercialisé sous le nom de TAXOL[®], a constitué un réel défi scientifique, puis industriel, au cours des années 1980. De problèmes écologiques liés à la présence de la molécule dans les seules écorces de l'if du Pacifique (*Taxus brevifolia*) jusqu'à une surproduction de 10-désacétylbaccatine III, un précurseur — présent dans les feuilles de l'if européen (*Taxus baccata*) — découvert au CNRS et qui sauva la mise de la production industrielle, au début des années 2000, les péripéties autour du paclitaxel sont bien connues du monde de la chimie et de la pharmacie [2].

Les synthèses totales de cette molécule naturelle de structure complexe sont, à ce jour, demeurées des curiosités de laboratoire sans application industrielle envisageable [2]. Jusqu'en 2020, ce sont sept synthèses totales et trois synthèses dites « formelles » qui ont été publiées dans la littérature [3]. Pourquoi faire mention d'une huitième synthèse totale en 2020 ? Un travail qui vient d'être publié va,

sans nul doute, constituer une pierre angulaire et une référence dans « l'art de la synthèse totale » [4]. La stratégie qui a été utilisée pour accéder à ce diterpène polycyclique multifonctionnel suit la logique « en deux phases » de la biosynthèse des terpènes complexes (figure).

Ce sont tout d'abord les étapes d'assemblage du squelette « taxane » qui sont mimées : les chimistes ont pu accéder à un squelette (**2**) proche du taxadiène (**3**, le véritable intermédiaire biosynthétique). C'est ensuite la fonctionnalisation de ce squelette **2** qui fait toute la force de l'approche (dans les voies biochimiques, c'est l'apanage, par exemple, des monooxygénases à cytochrome P450) : les méthodes « d'activation C-H » et de « fonctionnalisation C-H » se développent depuis une bonne dizaine d'années et trouvent ici des applications en chimie de molécules hautement complexes. Au départ de **2** (de faible état d'oxydation), les chimistes ont pu accéder au paclitaxel (molécule hautement oxygénée, c'est-à-dire oxydée) par l'exploitation et parfois la découverte de réactions d'oxydation régio-, chimio- et stéréosélectives.

Cette synthèse restera non industrialisable et non rentable face aux procédés industriels de production du paclitaxel. Cependant, la même équipe, en partenariat avec une firme pharmaceutique, a publié, il y a quelques années, une stratégie similaire pour l'accès au mébutate d'**ingénol** qui était, elle, tout à fait compétitive avec l'extraction à partir des matières premières végétales (des espèces du genre *Euphorbia*) [1, 5].

Notons également, que les informations supplémentaires à la publication (et disponibles en ligne) sont tout aussi importantes que la publication elle-même : plus de 180 pages analysent les données de la bibliographie et relatent l'énorme travail de chimie organique qui a été déployé pour finaliser cette nouvelle synthèse du paclitaxel qui vaut bien d'être mentionnée.

Sources :

[1] Définitions dans le Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie : **paclitaxel**, **ingénol**.

[2] Nous ne pouvons que conseiller la lecture du récit de la découverte du docétaxel (un analogue du paclitaxel) relatée (avec celle de la **vinorelbine**) par Françoise Guéritte. En effet, l'histoire de ces deux principes actifs anticancéreux est étroitement liée à celle de l'Institut de Chimie des Substances naturelles de Gif-sur-Yvette. Voir : M. Le Roux et F. Guéritte, « La Navelbine® et le Taxotère® », *Histoires de Sciences*, ISTE éditions, **2017** [9 781 784 052 539].

[3] Par exemple, une des premières d'entre elles a permis la préparation de 14 mg de paclitaxel avec un rendement global de 0,007 8 %. Voir : K. C Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sørensen. Total Synthesis of Taxol. *Nature* 1994; 367: 630–634. <https://doi.org/10.1038/367630a0>

[4] Y. Kanda, H. Nakamura, S. Umemiya, R. K. Puthukanoori, V. R. M. Appala, G. K. Gaddamanugu, B. R. Paraselli, P. S. Baran. Two-Phase Synthesis of Taxol. *J Am Chem Soc* 2020; 142: 10 526–105333. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c03592>. Voir aussi : Y. Kanda, Y. Ishihara, N. C. Wilde, P. S. Baran. Two-Phase Synthesis of Taxanes: Tactics and Strategies, *J Org Chem* 2020; 85:10293–10320. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c01287>

[5] S. J. McKerrall, L. Jørgensen, C. A. Kuttruff, F. Ungeheuer, P. S. Baran. Development of a Concise Synthesis of Ingenol. *J Am Chem Soc* 2014; 136: 5799–5810. <https://doi.org/10.1021/ja501881p>

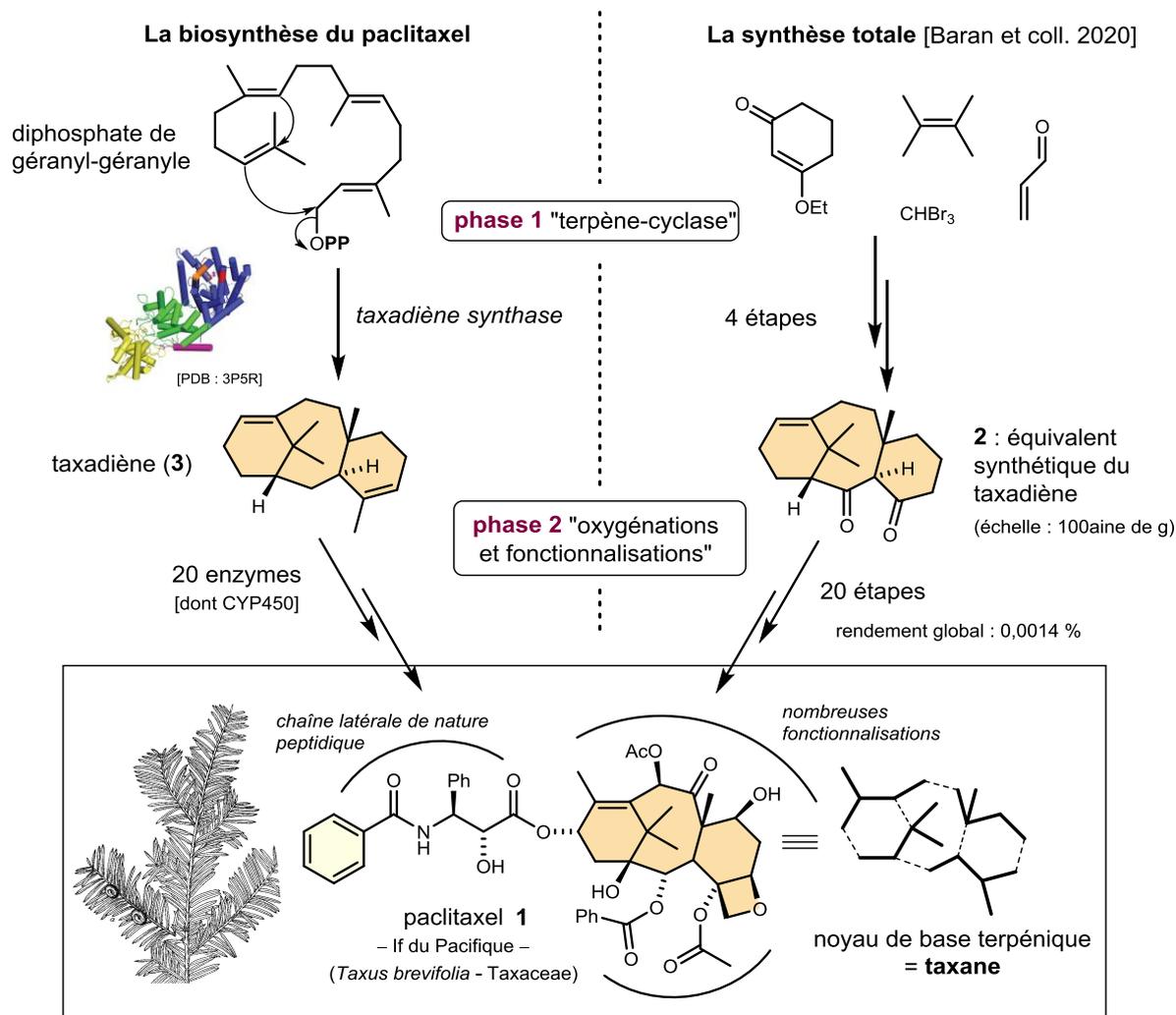


Figure 3. Paclitaxel, analogie entre la biosynthèse et la synthèse totale de Baran et coll. [4]

8. Remdésivir : le couperet de l'OMS

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a très récemment publié [1] une recommandation conditionnelle **contre** l'administration de **remdésivir** (Fig. 4) aux patients hospitalisés, « *quelle que soit la gravité de leurs symptômes, dans la mesure où rien ne prouve à ce jour que le remdésivir améliore pour ces patients les chances de survie et les autres résultats sanitaires* ».

Cette recommandation, rendue publique le 20 novembre 2020, s'inscrit dans les lignes directrices évolutives sur la prise en charge clinique des patients atteints de la COVID-19. Elle a été rédigée par un groupe international chargé de l'élaboration des lignes directrices, composé de 28 experts des soins cliniques, 4 patients partenaires et un déontologue.

Le remdésivir est un analogue de nucléotide doué de propriétés antivirales de large spectre *in vitro* et *in vivo*, actif notamment sur le virus Ebola, le virus Marburg, les coronavirus MERS-CoV (MERS, *Middle East respiratory syndrome*) et SRAS-CoV (SRAS, *syndrome respiratoire aigu sévère*)...

L'ANSM a octroyé au remdésivir injectable une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc). Entrée en application le 15 juillet 2020, cette ATUc avait permis l'accès à cet antiviral

pour la prise en charge de certains patients atteints de la COVID-19, sans attendre la commercialisation effective de ce médicament.

Cette décision fait suite aux résultats négatifs de l'essai Solidarity, mais aussi au fait, comme le souligne l'OMS, que le remdésivir peut être responsable « d'importants effets secondaires », notamment rénaux, que son coût est important et qu'il doit être administré par voie intraveineuse. En effet, le remdésivir (GS-5734) est une prodrogue qui sous l'action d'une estérase et d'une phosphoamidase, est convertie en sa forme active (GS-441524), qui subit encore une triphosphorylation.

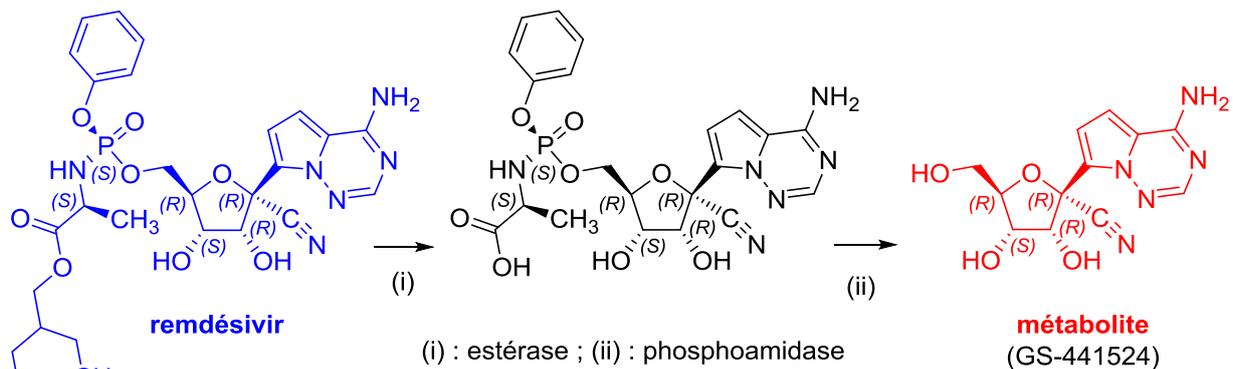


Figure 4. Activation métabolique du remdésivir.

Gilead, qui a déjà réalisé plus de 22 milliards de dollars (18,5 milliards d'euros) de chiffre d'affaires, en 2019, grâce à ses médicaments contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et l'hépatite C (VHC) a, suivant une stratégie scientifique et commerciale parfaitement orchestrée, déjà permis au laboratoire américain d'empocher près de 900 millions de dollars à travers le monde pour la vente de ce médicament, en particulier la majorité des états européens – (exceptée la France) [2].

Déjà, le 13 novembre 2020, l'*European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM), qui regroupe plusieurs milliers de professionnels de santé des soins intensifs, s'était déjà prononcée contre l'usage de cet antiviral. L'association promet la sortie de recommandations plus détaillées au mois de janvier 2021, en partenariat avec une autre société savante, basée aux États-Unis, la *Society of Critical Care Medicine* [3].

Sources :

[1] <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-covid-19-patients>

[2] https://www.lemonde.fr/planete/article/2020/11/27/covid-19-comment-gilead-a-vendu-son-remdesivir-a-l-europe_6061300_3244.html

[3] <https://www.industriepharma.fr/covid-19-l-utilisation-du-remdesivir-de-gilead-remise-en-cause-par-l-oms,114669>

Santé et environnement

9. Emulsifiants alimentaires et inflammations intestinales chroniques

Des chercheurs de l'Inserm, du CNRS et de l'Université de Paris viennent de montrer que les émulsifiants alimentaires présents dans de nombreux plats transformés peuvent avoir un impact délétère sur certaines bactéries spécifiques du microbiote intestinal, conduisant à une inflammation chronique et des pathologies comme la maladie de Crohn ou les rectocolites hémorragiques.

Largement utilisés par l'industrie agroalimentaire, les émulsifiants (composés ayant une affinité à la fois avec l'eau et l'huile permettant aux différentes phases d'un composé de rester mélangées) ont pour fonction d'en améliorer la texture et d'en prolonger la durée de conservation.

Par exemple, la lécithine et les polysorbates permettent de garantir la texture onctueuse des crèmes glacées industrielles et d'éviter qu'elles ne fondent trop rapidement une fois servies.

Expérimentalement il a été montré que des bactéries présentes dans le microbiote et normalement inoffensives, mais ayant un potentiel pathogène comme certaines souches d'*Escherichia coli*, peuvent favoriser le développement d'une inflammation intestinale chronique du fait d'une interaction spécifique entre le microbiote et ces émulsifiants. En leur présence ces bactéries surexpriment des gènes qui augmentent leur virulence et induisent une inflammation chronique. Identifier cliniquement ces bactéries microbiotiques sensibles aux émulsifiants permettrait de prévenir ces maladies inflammatoires intestinales en mettant en place des recommandations nutritionnelles personnalisées.

Source : Viennois E, Bretin A, Dube P, Maue A, Dauriat C, Barnich N, et al. Dietary Emulsifiers Directly Impact Adherent-Invasive *E. coli* Gene Expression to Drive Chronic Intestinal Inflammation. *Cell Reports*, October 2020. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108229>

« Jeune pousse » dans le domaine de la santé

CureVac

Exceptionnellement, compte tenu de l'actualité, il s'agit ici d'une « jeune pousse » allemande.

Berlin a annoncé, mardi 16 juin dernier, son intention d'investir 300 millions d'euros dans CureVac, une entreprise de biotechnologie sise à Tübingen (Bade-Wurtemberg), actuellement considérée comme l'une des plus en pointe, à l'échelle mondiale, dans la recherche d'un vaccin contre le coronavirus SARS-CoV-2. Cette initiative concrétise la nouvelle orientation du gouvernement dans le sens d'une plus grande protection des « pépites industrielles » jugées stratégiques face aux rachats étrangers. L'investissement, d'un montant de 300 millions d'euros, assure à l'Etat allemand 23 % du capital de la société.

De son côté, la Commission européenne a réservé 225 millions de doses de ce vaccin potentiel, avec une option pour 180 millions de doses supplémentaires. Ce vaccin, qui appartient à la classe des vaccins à ARN messager (ARNm), doit cependant prouver son efficacité et son innocuité à large échelle.

L'entreprise se concentre, par ailleurs, sur le développement de vaccins contre les maladies infectieuses, et de médicaments pour traiter le cancer et les maladies rares. Fondée en 2000, CureVac compte 470 salariés et n'a pas encore, à ce jour, de produit sur le marché, réalisant de ce fait un relativement faible chiffre d'affaires.

La technologie développée chez CureVac consiste à armer directement les cellules de l'organisme pour faire face au virus en utilisant un ARNm qui code la synthèse d'une protéine du SRAS-CoV-2, celle qui compose les spicules en surface du virus, c'est-à-dire des éléments en forme d'aiguilles qui lui permettent de s'accrocher, puis de s'introduire dans les cellules hôtes.

Sources :

https://www.lemonde.fr/economie/article/2020/06/16/berlin-investit-dans-curevac-une-biotech-en-pointe-dans-la-recherche-d-un-vaccin-contre-le-covid-19_6043001_3234.html

<https://www.industriepharma.fr/covid-19-curevac-recoit-une-commande-de-405-millions-de-doses-pour-son-vaccins-en-phase-i,112674>

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n° 81 : Alain Berdeaux, Alain Gouyette, Claude Monneret, Jean-Pierre Goullé, Erwan Poupon.