



Lettre de Veille Scientifique

du 01/11/2021

Numéro 85

L'Académie, une expertise scientifique au service de la santé publique

Santé publique - Médicaments - Produits de santé - Biologie - Santé et Environnement

Toute l'activité de l'Académie nationale de Pharmacie est accessible sur www.acadpharm.org

La version pdf de cette lettre est accessible :

Actualité

UNE ETUDE FRANÇAISE ETABLIT LES SEUILS D'ANTICORPS PROTECTEURS CONTRE UNE INFECTION PAR SRAS-COV-2

Existe-t-il un lien entre les concentrations sériques d'anticorps dirigés contre la protéine S du SRAS- CoV-2 et le risque d'infection ? L'équipe de virologie du CHU de Toulouse et du centre de recherche INFINITY (INSERM UMR 1291 – CNRS UMR S051) apporte un premier élément de réponse (1).

L'étude a été menée à partir d'une cohorte de 8758 personnels du CHU de Toulouse, suivis depuis juin 2020. La concentration des anticorps totaux a été déterminée de manière longitudinale par méthode ELISA (Wantai) et titrage des anticorps neutralisants (2). Les infections symptomatiques et asymptomatiques survenues jusqu'en avril 2021 ont été détectées par amplification génique (Aptima). Plus de la moitié des participants (54,9 %) avait reçu une dose de VAXSEVRIA® (26,8 %), ou une dose de COMIRNATY® (19,8 %) ou deux doses vaccinales (53,4 %), entre le 1^{er} janvier et le 15 avril 2021.

Les niveaux de protection en fonction des concentrations d'anticorps sont présentés sur la figure 1. Le taux de protection était de 12,4 % avec une concentration d'anticorps totaux supérieure à 13 et inférieure à 141 unités/mL, de 89,3 % avec une concentration comprise entre 141 et 1700 unités/mL et de 100 % avec une concentration supérieure à 1700 unités/mL. Une corrélation de 80 % a été observée entre les anticorps totaux et les anticorps neutralisants. Aucun des personnels ne présentait une concentration d'anticorps inférieure à 141 unités/mL un mois après un schéma vaccinal complet contrairement à 79,3 % d'entre eux après une infection naturelle non suivie d'une vaccination.

La mesure des anticorps totaux pourrait permettre d'optimiser les stratégies vaccinales et l'utilisation d'anticorps monoclonaux à visée prophylactique. Des études complémentaires dans d'autres populations sont nécessaires pour consolider les seuils obtenus, étudier la cinétique d'évolution des anticorps et déterminer l'influence de la capacité neutralisante réduite de nouveaux variants émergents.

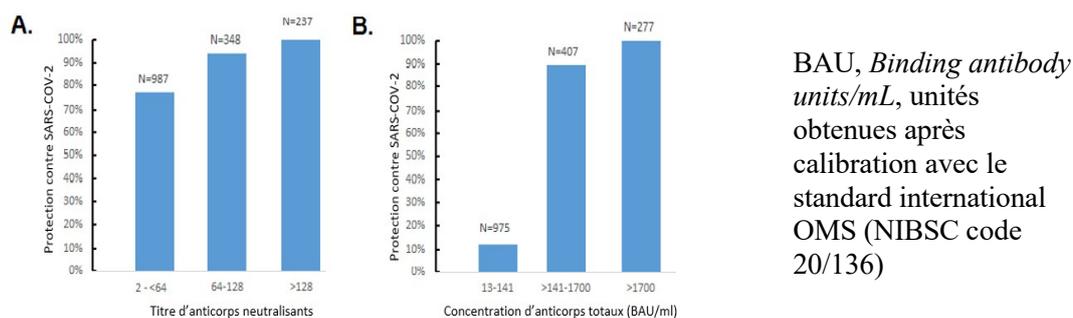


Figure 1. Seuils de protection contre l'infection par SRAS-COV-2

En savoir plus ?

[1] Dimeglio C, Hérin F, Martin-Blondel G, Miedougé, Izopet J. Antibody titers and protection against a SARS-CoV-2 infection. Journal of Infection 2021. DOI: [10.1016/j.jinf.2021.09.013](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.09.013)

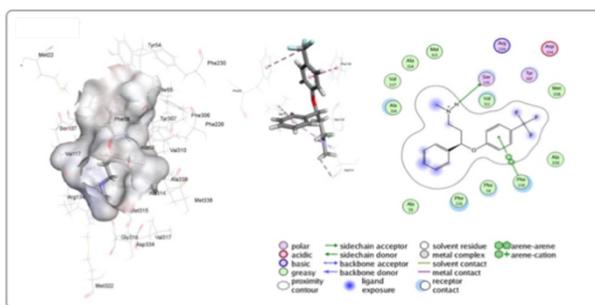
[2] Dimeglio C, Hérin F, Miedougé M, Cambus J-P, Abravanel F, Mansuy J-M, Soulatj-M, Izopet J. Screening for SARS-CoV-2 antibodies among healthcare workers in a university hospital in southern France, Journal of Infection 2021. DOI: [10.1016/j.jinf.2020.09.035](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.09.035)

Rédacteur/Contact : Jacques IZOPET (izopet.j@chu-toulouse.fr)

Coups de cœur

UNE NOUVELLE APPLICATION DE LA FLUOXÉTINE : LA DERMATOLOGIE

La fluoxétine est une molécule, découverte en 1974, qui empêche sélectivement la recapture de la sérotonine et est utilisée, depuis 1986, comme psychotrope dans la dépression. Les plaies chroniques sont souvent invalidantes chez les diabétiques et les sujets âgés et leur infection est reconnue comme un facteur aggravant de leur chronicité. En augmentant la vitesse de migration des kératinocytes et en réduisant un environnement inflammatoire, la fluoxétine semble une approche intéressante de traitement. Sur un modèle de peau *ex vivo*, infecté par *Staphylococcus aureus*, des chercheurs de l'Université de Californie (Sacramento) ont démontré que l'application topique de 0,2 % de fluoxétine réduit très significativement l'infection et l'inflammation (via l'interleukine-6, IL-6 et le facteur nécrosant les tumeurs de type alpha, TNF α).



Fluoxétine et
biofilm
d'après
DOI:10.1038/s415
98-017-12445-w

Par ailleurs, le traitement limite la formation du biofilm, décroît la virulence du pathogène et favorise la réépithélialisation ainsi que les migrations cellulaires des fibroblastes, des neutrophiles et des mastocytes. Cela laisse envisager une activité bénéfique pour une cicatrisation plus rapide. Rappelons que la fluoxétine fait partie de la liste des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la Santé et, étant également inhibiteur de la sphingomyélinase acide, a été testée récemment pour traiter la COVID-19.

En savoir plus ?

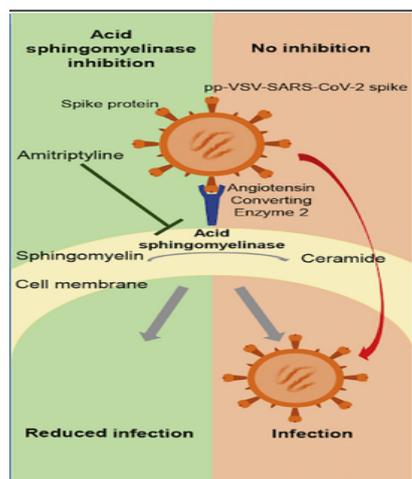
Yoon DY, Nguyen C, Fregoso R, Yang H, Medina Lopez I, Crawford RW, et al, Topical Fluoxetine as a potential non antibiotic adjunctive therapy for infected wounds. J. Invest. Dermatol. 2021, 1608-1611.

DOI: [10.1016/j.jid.2020.11.016](https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.11.016)

Rédacteur/Contact : Frédéric BONTE (fredbo45@yahoo.com)

DES ANTIDEPRESSEURS DANS LE TRAITEMENT DE LA COVID-19

La fluoxétine et la fluvoxamine, deux antidépresseurs bien connus, pourraient avoir un avenir dans le traitement de la COVID-19. En effet, outre leur classique action d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, ces molécules sont aussi des inhibiteurs puissants de la sphingomyélinase acide (ASM), une enzyme présente dans les lysosomes cellulaires et activée par le virus SRAS-CoV-2 lors de sa fixation à son récepteur cellulaire ACE-2. De cette activation résulte une augmentation de la synthèse d'une classe spécifique de lipides membranaires, les céramides, qui servent de porte d'entrée au virus pour infecter les cellules.



Antidépresseurs,
sphingomyélinase acide,
céramides
et ACE-2, modifié
d'après
<https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100142>

Que ce soit par le biais de l'inhibition de l'ASM par la fluoxétine ou la fluvoxamine, ou l'utilisation d'anticorps anticéramides, plusieurs études précliniques montrent que ces stratégies pharmacologiques permettent de réduire fortement l'inflammation associée à l'élévation des taux de céramides lors de l'infection virale. Trois essais cliniques [1, 2, 3], dont deux sont des essais randomisés versus placebo, concluent à une forte efficacité de la fluvoxamine et de la fluoxétine contre la COVID-19. Plusieurs essais cliniques utilisant ces molécules sont en cours dans plusieurs pays (États-Unis, Canada, Afrique du Sud, Brésil et Croatie). Une synthèse des résultats de la littérature internationale sur le sujet vient d'être publiée dans la revue *Molecular Psychiatry*. Elle conclut que l'activité de l'enzyme ASM et les taux plasmatiques de céramides pourraient permettre une meilleure compréhension de cette infection et de ses facteurs de risque de mauvais pronostic, ainsi que des effets antiviraux, anti-inflammatoires et cliniques observés avec les médicaments inhibiteurs fonctionnels de l'ASM, et notamment la fluoxétine et la fluvoxamine.

En savoir plus ?

Kornhuber J, Hoertel N, Gulbins E. The acid sphingomyelinase/ceramide system in COVID-19. *Mol Psychiatry* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01309-5>

Références :

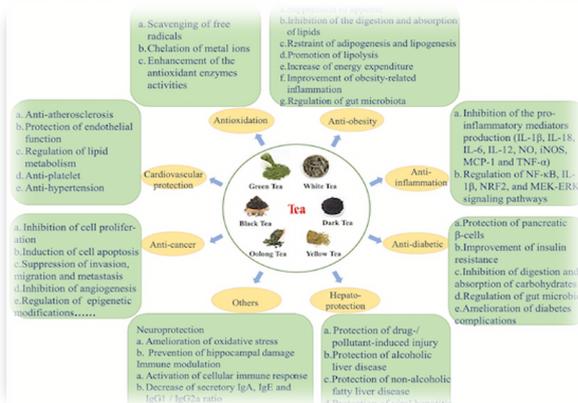
1. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, Stevens A, Schweiger J, et al. Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 324, 2292–2300 (2020). DOI: [10.1001/jama.2020.22760](https://doi.org/10.1001/jama.2020.22760)
2. Seftel D, Boulware DR. Prospective Cohort of Fluvoxamine for Early Treatment of Coronavirus Disease 19. *Open Forum Infect. Dis.* 8, ofab050 (2021).
3. Reis G, dos Santos Moreira Silva EA, Silva DCM, Thabane L, Milagres AC, et al. Effect of Early Treatment with Fluvoxamine on Risk of Emergency Care and Hospitalization Among Patients with COVID-19: The TOGETHER Randomized Platform Clinical Trial. *medRxiv*. 2021; <https://doi.org/10.1101/2021.08.19.21262323>

Rédacteur/Contact : Alain BERDEAUX (aberdal@sfr.fr)

LES MECANISMES MOLECULAIRES EN LIEN AVEC LES BENEFICES DU THE POUR LA SANTE

Le thé, issu de *Camellia sinensis*, est une boisson la plus consommée dans le monde. En fait, il existe de nombreux thés issus d'écosystèmes et de processus de traitement et de fermentation différents. Ces différents thés, riches en familles de molécules bioactives, catéchines, acides phénoliques, alcaloïdes, possèdent alors des compositions moléculaires différentes. Un article de chercheurs chinois propose une analyse critique de la littérature à partir de 147 articles récents. La synthèse présentée permet d'avoir une vue globale des différents grands mécanismes d'actions en relation avec les familles moléculaires. Ainsi sont passées en revue les fonctions antioxydantes, anti-inflammatoires, protectrices du système cardiovasculaire, du système hépatique, neuroprotectrices, anti-obésité et modulatrices du système immunitaire. En conclusion, un article

bien documenté avec une table de 6 pages, même si l'on regrettera que les utilisations du thé vert ou du thé pu erh pour protéger la peau du photo-vieillesse aient été oubliées.



d'après
DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2021.06.006](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.06.006)

En savoir plus ?

Shang A, Li J, Zhou D, Gan R, Li H. Molecular mechanisms underlying health benefits of tea compounds. Free Rad Biol Med 2021; 172 :181–200. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2021.06.006](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.06.006)

Rédacteur/Contact : Frédéric BONTE (fredbo45@yahoo.com)

Mise au point

GLYPHOSATE DANS LE URINES. LES TESTS ET LEURS INTERPRETATIONS

Le glyphosate, symbole de la lutte contre les pesticides, et Monsanto font l'objet de nombreuses controverses. Parmi elles, une campagne organisée par diverses ONG, depuis 2015, conclut à sa présence systématique dans les urines humaines, à des concentrations présentant un risque pour la santé (1, 2). Repris par divers médias, dont l'émission « Envoyé spécial » (3), les fondements de ces assertions méritent pour le moins d'être pondérés.

La recherche de glyphosate dans les urines fait appel à 2 types de méthodes :

1. la méthode ELISA, qui a été systématiquement utilisée dans le cadre de cette campagne, les dosages étant confiés à un même laboratoire allemand (Biocheck), cofondé par une militante opposée au glyphosate ;
2. la méthode chromatographique, pratiquée par des laboratoires d'analyse privés, hospitalo-universitaires et des organismes de recherche, considérée comme une méthode de référence.

Las des conclusions alarmistes, des agriculteurs, mais aussi des journalistes ou des élus, ont fait procéder simultanément à des analyses de leurs urines à partir des deux méthodes.



Des résultats divergents ont été systématiquement rapportés (11 agriculteurs du Finistère et 57 de la région Centre), répondant à l'interrogation du site de vérification des faits du journal Libération : « Les tests urinaires utilisés par les « pisseurs » de glyphosate sont-ils fiables ? » (4) ; et, étayant celles du Mensuel du Morbihan qui titrait « Pisseurs involontaires : la farce des tests au glyphosate ». (5)

L'analyse de 50 études publiées dans la littérature (6) montre que la technique ELISA conduit à 100 % de tests jugés positifs dans la presque totalité des études (17/19), contrairement à l'autre méthode (un cas sur 31 études).

L'article publié dans la revue Sciences et pseudosciences analyse les biais méthodologiques et d'interprétations (7).

Trois éléments doivent être pris en compte pour éclairer ces divergences :

1. le type de test utilisé pour doser le glyphosate dans les urines ;
2. les modalités de mise en œuvre des tests ;
3. les éléments pris en compte pour l'interprétation des résultats.

Il n'est certes pas surprenant de retrouver des traces de glyphosate dans la nature, au même titre que tout autre produit utilisé à des fins industrielles, agricoles ou domestiques. Il est logique que l'on se préoccupe des effets néfastes de ces produits sur la santé humaine ou animale et sur l'environnement et que l'on cherche à en réduire au maximum l'usage.

Encore convient-il de ne pas faire du marketing de la peur, le fondement de toute analyse du risque en s'appuyant sur des faits.

En savoir plus ?

[1] Krüger M, Schledorn P, Schrödl W, Hoppe HW, Lutz W, Shehata AA. Detection of Glyphosate Residues in Animals and Humans. *J Environ Anal Toxicol* 2014 ; 4:2, 5 p. DOI: 10.4172/2161-0525.1000210.

[2] Quelle exposition des Français au glyphosate ? Résultats exclusifs de recherche de glyphosate dans les urines. Rapport de Génération Future, avril 2017, 14 p.

[3] Riviere Wekstein G. « *Envoyé Spécial, enquête sur le glyphosate : Élise Lucet face à une avalanche de critiques* », site Agriculture & Environnement, 29 janvier 2019.

[4] [Mouillot P.](#) « *Les tests urinaires utilisés par les « pisseurs » de glyphosate sont-ils fiables ?* » *CheckNews*, publié le 14 septembre 2019.

[5] [Pisseurs volontaires : « La farce des tests au glyphosate » | Alerte Environnement \(alerte-environnement.fr\)](#), le 6 novembre 2019.

[6] Guillemain J. Publié en ligne le 13 avril 2021. <https://www.afis.org/Toxicocinetique-et-glyphosate>

[7] Guillemain J. Présence de glyphosate dans les urines. Les faits et leurs interprétations. *Science et pseudo-sciences* n° 336 (avril 2021). <https://www.afis.org/Presence-de-glyphosate-dans-les-urines-les-faits-et-leurs-interpretations>

Rédacteur/Contact : Joël GUILLEMAIN (guillemainjoel@orange.fr)

DU NOUVEAU POUR LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Selon un décret paru au Journal officiel, les fabricants de produits contenant des substances classées comme perturbateurs endocriniens — molécules capables d'interférer avec notre système hormonal et pouvant entraîner des effets néfastes sur la reproduction ou le développement des enfants — devront mettre, à disposition du public, des informations sur la présence de ces substances, dès l'an prochain.



Accélérer l'évaluation des perturbateurs endocriniens (actualité de l'Anses, 15 avril 2021, <https://www.anses.fr/fr/content/acc%C3%A9l%C3%A9rer-l%E2%80%99%C3%A9valuation-des-perturbateurs-endocriniens>)

L'information des consommateurs se fera à travers la mise en ligne et de données ouvertes en accès public, et exploitables sur internet, avec *la liste de ces produits et des substances que chacun d'entre eux contient*. Le choix d'un *format ouvert* permettra à des plateformes collaboratives (à l'image de [Yuka](#), [Open Food Facts](#), ou encore [QuelCosmectic](#),...) d'exploiter ces informations et ainsi de mieux informer le consommateur, selon le texte officiel. Cette obligation, prévue par la loi antigaspillage du 10 février 2020, entrera en vigueur le 1^{er} janvier 2022.

Cette mesure s'applique aux denrées alimentaires, aux cosmétiques, aux jouets, aux pesticides à usage agricole, humain ou vétérinaire, aux dispositifs médicaux, mais pas aux médicaments. Le quotidien *Le Monde* avait, en son temps, souligné l'utilisation des parabènes comme agents conservateurs dans les médicaments. Le journal avait ainsi listé 400 médicaments et produits pharmaceutiques qui en contiennent.

Les substances concernées sont toutes celles dont l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) qualifie les propriétés de perturbations endocriniennes, d'avérées, de présumées ou de suspectées. Rappelons que pour ces raisons, la grossesse, la petite enfance et l'adolescence représentent des « fenêtres d'exposition » particulièrement sensibles.

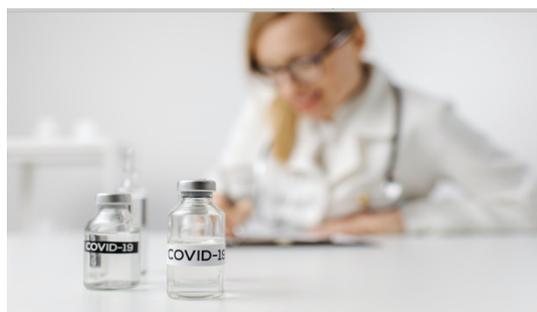
En savoir plus ?

<https://www.lci.fr/sante/lesindustriels-vont-publier-la-liste-des-produits-contenant-des-perturbateurs-endocriniens2194605.html>

Rédacteur/Contact : Claude MONNERET (c.monneret@orange.fr)

Jeunes Pousses

LES JEUNES POUSSÉS FRANÇAISES ENGAGÉES DANS LA COURSE AUX TRAITEMENTS DE LA COVID-19



Si les vaccins occupent le devant de la scène en matière de lutte contre la COVID-19, les traitements potentiels restent d'intérêt pour apporter une réponse à ces futures mutations sur SRAS-CoV-2. Ils pourraient également empêcher la survenue de formes graves de COVID-19 et, ainsi, limiter la saturation des services de réanimation.

Basée à Nantes, **Xenothera** (cf. *Lettre 78*) a été la première entreprise au monde à publier au sujet des traitements. Xav-19, qui se destine *aux patients en début d'hospitalisation*, repose sur un cocktail d'anticorps polyclonaux qui, à l'inverse des monoclonaux, s'attaquent au SRAS-CoV-2 sur plusieurs fronts à la fois. Les études de Xenothera, en phase IIb, sont en cours en France comme dans d'autres pays européens, étalées sur l'année 2021.

Inotrem (Paris, Nancy) développe, pour sa part, le nangibotide qui diminuerait la *sévérité des défaillances respiratoires*, dans le but de restaurer une réponse immunitaire appropriée en cas de COVID-19 déclaré. Son étude clinique, de phase II/III, prévoit de recruter jusqu'à 730 patients en Europe comme aux États-Unis, et devrait publier ses résultats finaux en 2022.

Génoscience Pharma (Marseille) cherche à *bloquer la réplication virale* par le biais de sa molécule GNS561, initialement développée contre les cancers du foie et du pancréas. Cette thérapie cible le mécanisme d'inhibition d'un processus de protection et de recyclage d'éléments cellulaires connu sous le nom d'autophagie lysosomale. Concrètement, cela a pour effet d'empêcher le virus de sortir des cellules.

Medesis Pharma (Montpellier) ne met pas au point un, mais deux traitements. À base de nanoémulsions de NanoManganese®, le premier bloque les processus inflammatoires sévères et permettrait de traiter de façon durable les cas graves de COVID-19. L'autre est un antiviral spécifique à cette maladie et sera destiné à la médecine de ville, pour traiter les premiers symptômes. Administrables par voie orale, les principes actifs du laboratoire en arrivent au stade de l'étude clinique. Notons que l'agence sanitaire a refusé, en août 2021, la demande d'autorisation pour l'évaluation de son candidat - médicament à base de manganèse contre la COVID-19.

Biophytis (cf. Lettre 78) se concentre sur les causes de l'insuffisance respiratoire chez les plus de 65 ans. Elle développe une enzyme qui restimule cette fonction clé. Spécialisée dans les maladies du vieillissement, l'entreprise exploite les propriétés de son Sarconeos, développé comme un traitement contre la dégénérescence musculaire, mais dont les capacités stimulantes en font un médicament contre les effets graves liés au coronavirus.

Acticor BioTech (cf. Lettres 36 & 48) entend inhiber la fibrose pulmonaire avec sa molécule phare, le glenzocimab, qui prévient l'apparition du syndrome de détresse respiratoire aiguë associé au SRAS-CoV-2. Les études cliniques de phase Ib/IIA sont en cours au Brésil et en France. De premières conclusions devraient être tirées dans les prochaines semaines.

En revanche, **Abivax (cf. Lettre 51)**, **ABScience** et **Innate (cf. Lettre 12)** semblent avoir jeté l'éponge, au moins momentanément.

En savoir plus ?

<https://www.maddyness.com/2021/07/15/covid-19-liste-biotech-francaises-traitements/>

Rédacteur/Contact : Claude MONNERET (c.monneret@orange.fr)