

- **GAGNEZ UNE MAISON GRACE A L'EXPERT FRANCESOIR !** (https://lexpert.francesoir.fr?utm_source=FS&utm_medium=filrouge&utm_campaign=gen)

L'entreprise Gilead aurait-elle dissimulé la vraie toxicité du Veklury© (remdesivir) ?

⌚ Publié le 08/07/2020 à 12:42 - Mise à jour à 20:08



Toxicité du remdesivir dissimulée?

Pexels

PARTAGER :



<https://www.facebook.com/sharer.php?u=http%3A%2F%2Fwww.francesoir.fr%2Fsociete-sante%2Fl-entreprise-gilead-aurait-elle-dissimule-la%2520vraie-toxicite-du-veklury-remdesivir&t=L%27entreprise+Gilead+aurait-elle+dissimul%C3%A9+la+vraie+toxicit%C3%A9+du+Veklury%2C%A9+%28remdesivir%29+%3F>



<https://twitter.com/intent/tweet?text=L%27entreprise+Gilead+aurait-elle+dissimul%C3%A9+la+vraie+toxicit%C3%A9+du+Veklury%2C%A9+%28remdesivir%29+%3F&url=http%3A%2F%2Fwww.francesoir.fr%2Fsociete-sante%2Fl-entreprise-gilead-aurait-elle-dissimule-la%2520vraie-toxicite-du-veklury-remdesivir>



<https://www.linkedin.com/shareArticle?url=http%3A%2F%2Fwww.francesoir.fr%2Fsociete-sante%2Fl-entreprise-gilead-aurait-elle-dissimule-la%2520vraie-toxicite-du-veklury-remdesivir>



[mailto:?subject=Francesoir.fr : L'entreprise Gilead aurait-elle dissimulé la vraie toxicité du Veklury© \(remdesivir\) ?&body=L'entreprise Gilead aurait-elle dissimulé la vraie toxicité du Veklury© \(remdesivir\) ? - Article de Francesoir.fr - http%3A%2F%2Fwww.francesoir.fr%2Fsociete-sante%2Fl-entreprise-gilead-aurait-elle-dissimule-la%2520vraie-toxicite-du-veklury-remdesivir](mailto:?subject=Francesoir.fr : L'entreprise Gilead aurait-elle dissimulé la vraie toxicité du Veklury© (remdesivir) ?&body=L'entreprise Gilead aurait-elle dissimulé la vraie toxicité du Veklury© (remdesivir) ? - Article de Francesoir.fr - http%3A%2F%2Fwww.francesoir.fr%2Fsociete-sante%2Fl-entreprise-gilead-aurait-elle-dissimule-la%2520vraie-toxicite-du-veklury-remdesivir)

Auteur(s): Le Collectif Citoyen pour FranceSoir

Les médias se sont focalisés sur le débat binaire scénarisé autour de l'usage de l'hydroxychloroquine. Entretemps, le **Veklury©** (remdesivir) a été plébiscité pour devenir le remède idoine malgré une quasi-inefficacité thérapeutique.

Ces derniers jours, on apprend que les États-Unis auraient fait main basse sur les stocks de Veklury© et que l'Agence Européenne du Médicament (EMA) donnait une autorisation de mise sur le marché (AMM) de ce médicament pour les formes graves de Covid-19, AMM restant à valider par les états membres.

Nous sommes très surpris par ces décisions, et ce à plusieurs titres.

L'efficacité du Veklury© contre la Covid-19 n'a pas été démontrée et la seule étude à lui prêter une « modeste » efficacité conclut, de manière hasardeuse, que son usage permettrait une sortie d'hospitalisation plus rapide de quelques jours, critère d'évaluation qui ne figurait d'ailleurs pas dans la version initiale du protocole. Nous vous invitons à vous reporter à notre analyse de cette étude (<http://www.francesoir.fr/remdesivir-pour-quelques-milliards-de-plus-producteur-gilead-participation-de-lagence-europeenne-du>) pour apprécier par vous-même la faiblesse des conclusions.

Il est d'usage d'utiliser les antiviraux à un stade précoce des infections virales, au moment où ils ont le plus de chances d'être efficaces. En effet, nombre de médecins estiment qu'aux stades très avancés de la maladie, ce n'est plus le virus qui affecte l'organisme mais la réaction immunitaire, et donc un antiviral pur comme le Veklury© ne se justifie alors pas. Le positionnement du Veklury© au stade avancé de la maladie pose question.

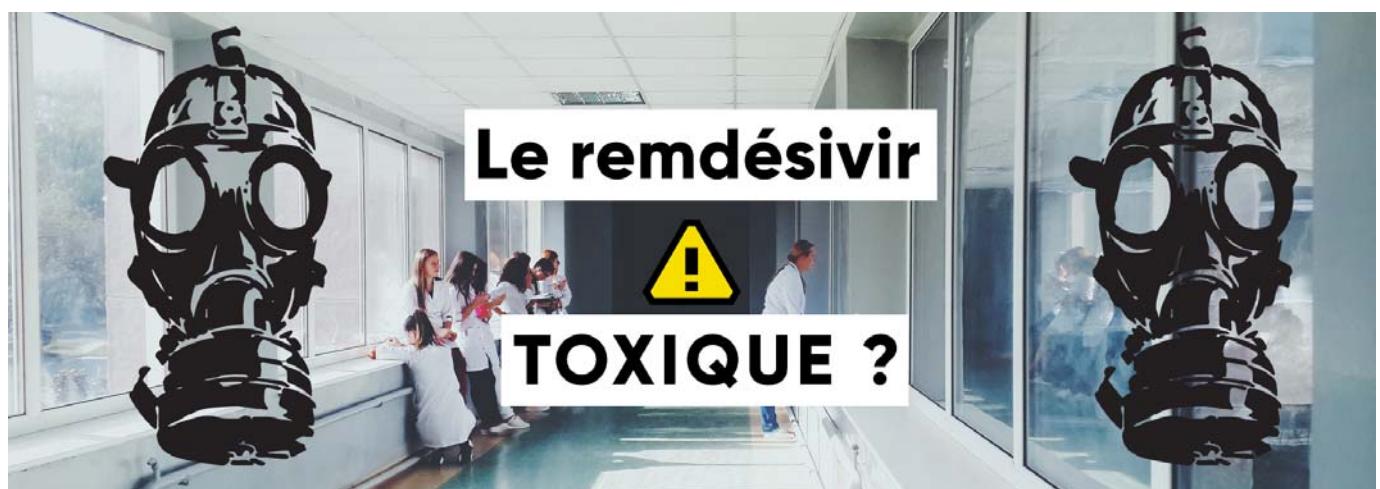
La toxicité de la molécule, la GS-5734, et de son métabolite le GS-441524 n'a pas été sérieusement étudiée et les données quant à son métabolisme dans l'organisme sont non seulement lacunaires mais de surcroît reposent sur un modèle biologique mal défini, en tout cas incomplet. La cible supposée est l'ARN polymérase sans que son principe d'action ne soit établi. Pourtant la pharmacodynamie de cette molécule identifiée depuis 2012 aurait largement eu le temps d'être parfaitement caractérisée depuis.

Depuis sa création, ce médicament n'a jamais prouvé d'efficacité réelle chez l'être humain, quel que soit le virus pour lequel il a été testé : Ebola, SARS-CoV, MERS-CoV.

Pis, dans chacune de ces pandémies, des conclusions hâtives ont été systématiquement publiées sur son efficacité et présentées au grand public alors que reposant sur des études plus que douteuses, si ce n'est hasardeuses. Pour Ebola, on a par exemple conclu à son efficacité après l'avoir testé sur deux patients qui se sont remis de l'infection, sans jamais avoir démontré que cela était dû à l'administration de remdesivir.

Malheureusement pour les Français, malgré son échec flagrant durant l'épidémie d'Ebola, la supercherie scientifique de Gilead semble survivre à l'épreuve du temps.

Rappelons que le brevet expire en octobre 2035, et que cette molécule est maintenant recommandée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) pour usage thérapeutique contre la Covid-19.



Les scientifiques de Gilead, et autres chercheurs grassement subventionnés pour vendre cette nouvelle molécule de synthèse, mettent en avant un mode d'action *in vitro* expliquant l'efficacité clinique du remdesivir. Ce n'est pas une réalité quand on mesure l'immense différence entre les résultats d'efficacité présentés dans les études chez l'Homme et ceux obtenus *in vitro*.

Pire, nous avons des arguments pour penser que le remdesivir est en fait une molécule très毒ique et que les résultats obtenus *in vitro* s'expliquent avant tout par la cytotoxicité des molécules GS-5734 et de son métabolite GS-441524. Nous pensons en outre que l'usage tardif de cette molécule permet de dissimuler sa toxicité puisque les organes affectés par la Covid-19 et le remdesivir sont les mêmes. Nos propos s'appuient sur des données tangibles issues d'organismes officiels et de publications scientifiques validées par des comités de lecture.

Aussi, si d'aventure nos soupçons sur la toxicité du remdesivir n'étaient pas fondés, nous serions heureux que Gilead et/ou les autorités sanitaires nous fournissent des données complètes démontrant son innocuité, puisque dans les exigences des

recherches cliniques préalables à l'utilisation d'un médicament, ce n'est pas aux patients de démontrer la toxicité d'une molécule mais au laboratoire d'en démontrer l'innocuité.

Les résultats d'une étude parue le 6 juillet sur 5 patients traités au remdesivir à l'hôpital de Bichat font état d'effets secondaires graves. *"Cette série de cas de cinq patients COVID-19 nécessitant des soins intensifs pour une détresse respiratoire et traités avec du remdesivir, met en évidence la complexité de l'utilisation du remdesivir chez ces patients gravement malades. Le remdesivir a été interrompu pour des effets secondaires chez quatre patients, dont 2 élévations des ALAT (3 à 5 N) et 2 insuffisances rénales nécessitant une transplantation rénale"*. Les résultats de l'étude se trouvent dans l'article intitulé (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971220305282>): étude de cas sur les cinq premiers patients traités par COVID-19 avec du remdesivir en France. Un élément choquant est la date de parution de cette étude le 30 juin 2020 (date de disponibilité en ligne) alors que les patients ont été traités entre le 24 janvier et le 1er mars 2020. De telles informations sur la toxicité d'un médicament et conséquences auraient dû être prise en compte par l'EMA.

Nous présentons une analyse globale des données de toxicité afin de ne pas nous perdre dans les détails des études du dossier d'AMM (<http://www.francesoir.fr/societe-sante/remdesivir-lopinion-de-lagence-europeenne-du-medicament-met-elle-en-danger-la-sante>) que nous vous invitons néanmoins à lire. Ces éléments ont leur importance mais permettent trop souvent aux fabricants de médicaments de saucissonner l'information, nous en avons souligné **les principales informations** en annexe I, ainsi que les **carences**.

Nous, citoyens et patients européens, demandons que ces manques **soient corrigés**.

1/ Analyse de données factuelles sur la toxicité du remdesivir

A- Données « officielles »

Quand un médicament commence à être utilisé chez l'être humain, les médecins disposent d'informations sur les études pré-cliniques de toxicité (données in vitro et chez l'animal). Pour plus d'information, vous pouvez vous référer à notre article sur le développement pré-clinique d'un médicament (notre article sur les développements pré-cliniques) (<http://www.francesoir.fr/societe-sante/developpement-pre-clinique-dun-medicament>)

Des les premières études cliniques, on enregistre les événements indésirables déclarés par les patients et recherchés par les médecins. Ces informations sont consignées dans un document dit « brochure de l'investigateur » qui est mis à jour au fur et à mesure de la progression des études cliniques avant AMM.

Un médicament peut bénéficier d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) avant AMM, les médecins doivent alors avoir accès aux informations de tolérance connues à ce stade.

Une fois le médicament commercialisé, il est packagé avec une notice d'information qui, entre autres, informe sur les potentiels événements indésirables. **A ce jour, cette notice n'est pas accessible pour la France.**

Le document qui tiendra lieu de notice pour les médecins hospitaliers n'est pas encore disponible et donc le seul document tenant lieu de notice pour les effets secondaires est aujourd'hui le document produit par l'EMA que nous avons mentionné et en partie analysé en annexe I.

Pourtant ce médicament, qui existe depuis 2015, a déjà été utilisé en France, en particulier pendant la pandémie Covid-19, et bénéficierait a priori d'une ATU. Sa notice est introuvable, tout comme est introuvable sa fiche ATU sur le site de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Il semblerait que dans le récent dossier d'AMM européen, il ne soit pas fait état de tous les événements indésirables connus des agences sanitaires, puisque rien que pour le premier semestre 2020 en France, il y a au moins 8 événements graves signalés au 22/06/2020, dont 3 cas d'insuffisance rénale ayant nécessité un passage en dialyse. Les chiffres de vente du produit n'étant pas disponibles, l'analyse de risque ne peut être déduite, mais sachant que le produit a peu été utilisé en France, **cela questionne déjà sur ces seuls éléments.**

A noter que Gilead ne publie sur son site internet aucune information précise sur les effets secondaires du médicament, et encore moins sur ses interactions médicamenteuses. Si la société ou les médecins sous conventions parlent bien des bénéfices du produit, personne n'évoque les effets secondaires (communiqués de presse et autres annonces sur les marchés financiers). De plus, dans son brevet déposé, Gilead affirme à plusieurs reprises l'innocuité du médicament si celui-ci est bien dosé, depuis des doses infinitésimales jusqu'à 100 mg/kg /jour ([1](https://patentimages.storage.googleapis.com/c7/a0) <https://patentimages.storage.googleapis.com/c7/a0>

[/79/7f7ffa0aa318fb/US10251904.pdf](https://79/7f7ffa0aa318fb/US10251904.pdf)). Il est à préciser que le mode d'administration actuel de cette molécule est intraveineux.

Les données officielles sur la toxicité, les effets secondaires et les interactions médicamenteuses sont donc quasi inexistantes ou alors très parcellaires. Il est étrange de constater que le document produit par l'EMA qui reprend celui adressé à la FDA (Food and Drug Administration, l'autorité de santé américaine) ne pose pas la question de la toxicité de manière générale, et plus particulièrement de la génotoxicité et la mutagénicité, études qui devraient être disponibles aujourd'hui pour cette molécule dont la « first administration to human » ne date pas d'hier. Mais ce n'est pas **le seul élément de toxicité** du Veklury (remdesivir) qui est **occulté** par le document de l'EMA.

Nous sommes donc surpris des décisions respectives des autorités internationales, OMS, FDA et EMA, d'autoriser dans un premier temps, l'usage du Veklury© à titre compassionnel et depuis peu comme traitement de la Covid-19. Nous nous sommes reportés au communiqué de la FDA autorisant son utilisation (2 (<https://www.fda.gov/media/137566/download>)). D'après les données fournies par Gilead à la FDA, le Veklury (remdesivir) ne présenterait aucun risque de toxicité pour l'organisme, si ce n'est pour des rats ayant reçu des doses supérieures à 3 mg/ kg/jour. Il serait ainsi **seulement question de contre-indication** ou d'une administration adaptée pour certains patients souffrant de troubles rénaux ou hépatiques.

Gilead et l'EMA clament de concert que la toxicité du Veklury (remdesivir) est « acceptable » au regard des bénéfices qui jusque-là, il faut bien l'avouer, sont plus que piétres. Le seul bénéfice réellement mesuré en phase III est en effet une réduction du nombre de jours d'hospitalisation qui passe de 15 à 11 pour les patients qui auraient de toute façon guéri, le taux de mortalité restant le même avec ou sans Veklury (remdesivir). Il faut rappeler à ce titre que le critère initial de l'étude étant arrivé à ces conclusions était précisément le taux de mortalité, et que s'il n'avait pas été modifié, **l'étude n'aurait jamais pu conclure à la moindre efficacité**.

Ceci pourrait être en concordance avec les résultats des phases III des essais chinois et américain qui n'ont pas réussi à démontrer d'efficacité du Veklury (remdesivir) chez les

patients d'origine asiatique ou africaine.

Pour ce qui est de l'efficacité, malgré une tentative très questionnable de faire croire que l'usage du Veklury (remdesivir) pouvait raccourcir le nombre de jours en réanimation, la totalité des études sérieuses ne relèvent pas le début d'une efficacité, quel que soit son usage. Et comme [France soir l'a écrit](http://www.francesoir.fr/societe-sante/remdesivir-lopinion-de-lagence-europeenne-du-medicament-met-elle-en-danger-la-sante) (<http://www.francesoir.fr/societe-sante/remdesivir-lopinion-de-lagence-europeenne-du-medicament-met-elle-en-danger-la-sante>), l'étude pivot du dossier d'AMM européenne est elle aussi douteuse. Il est urgent que les citoyens européens demandent une ré-analyse des données et des informations complémentaires. Evoquer la dimension bénéfice/risque dans le contexte est osé.

Gilead prend cependant le soin de préciser que des précautions sont à prendre pour les patients avec des problèmes rénaux et hépatiques, voire déconseille l'utilisation du Veklury (remdesivir) dans certains cas, cela prouve que la tolérance de la molécule n'est pas anodine.

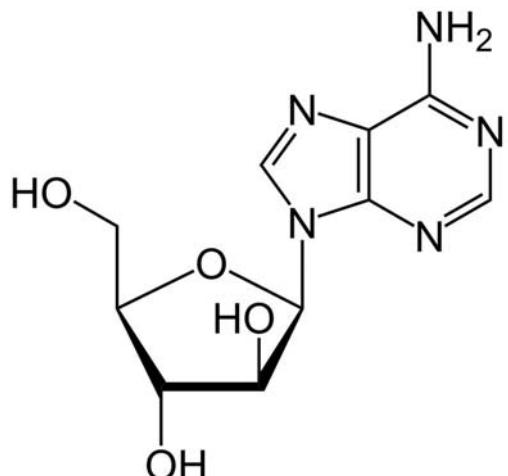
Cependant les toxicités indiquées par Gilead sont loin de faire le compte de la réalité.

B- Données issues de la recherche

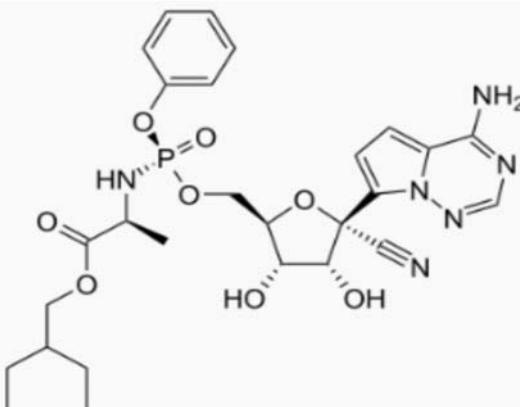
En faisant des recherches sur le site PubChem du [National Center for Biotechnology Information](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/) (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Remdesivir#section=Safety-and-Hazards>), on ne trouve aucune information sur la toxicité du Veklury (remdesivir) mais le lecteur est renvoyé via un lien vers une base de données canadienne sur les médicaments, DrugBank ([4](https://www.drugbank.ca/drugs/DB14761) (<https://www.drugbank.ca/drugs/DB14761>)). Dans cette banque de données, il est conseillé de se référer à un médicament présentant des analogies structurelles, l'aciclovir dont il est précisé qu'il a des effets secondaires importants pouvant aller jusqu'à une encéphalopathie aiguë ([7 sur 26](https://watermark.silverchair.com/22-1-187.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAApMwggKPBgkqhkiG9w0BBwagggKAMIICfAIBADCCAnUGCSqGSlb3DQEhATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMe7YzC1Ko57eW_tjSAgEQgIICRrwwNTt3e7tHAazqT_god-nrvDvzQV6HMsMcq8LwTHNjaX3nJFnsSRgrfGuMWlIs2m9Ell_tFFhbNSpjU5ByCTXiUn2kQ3u8UdhocC1XHVCZunOx8GkBY1oU8tUn7X32CbzMnU0ZvgOee5UfWRs5KtjBy_M0lZ3vSKZmzSJ9DwLbY4jm-mLhuy9UPkeiwN6GnD0zTPuo49s3fmSNGMAQbO2O9cf1hey3vN1S1rkAjGOvTVnw4AYWvlwknR74oRLJGTLhw_bFJu97AqZI28ZBzt-IGXRKv5xgJmXYCHDvosg_ly5NgQSZ7xzhJpCcvGJyE7fDElyQRsnsWDoCTAd8bj6go3AuyWoxet9cbRy358wU2aO-ohW7nUWhwVbNbbjbbwXJVPZOJnCjk2TW7ZwvaaRL3hF1laWjAvdHzRpx-u752pjMr_6LGGfnPvA6LX6g4Vn3fqQemTKHVUO8Am-</p></div><div data-bbox=)

[ew3i1HRsp8gqpT3XiJAfA3NMBAljIEYk_7CzqLoI0jQig_hvTzU3k5dETcjZZ0ZSYfCdcC7LiJrlwWToxqaWsOLfxAk1HLMdtQU0UdgRVJ18Y_jhTz3p3ICp1JJi3ckc9wVl0gWWm5Z_Hv7ojULx13pSJDIHgRgmGxnwVVRQ0QLsLHXLY7nn7Q86h8hTX1nrF7mLDmEzzljpMvKZkpL9qWiDwobSXMpfTosdC39lRf0uQVTHh3MzhFu2nvQAJ-YAPO5xRzYG-33x4U4SgUuzZ6N_dEAiRwOWlG13Brwwn16ASC2jBKw">a\), ou la vidarabine \(5b](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Vidarabine)
(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Vidarabine>)

vidarabine



remdesivir



FranceSoir

L'élément commun à ces deux molécules est un groupement analogue de nucléosides (groupe conjugué plat, base azotée) qui peut potentiellement produire des dommages chromosomiques dans les cultures cellulaires humaines ou être dégradé en **substances potentiellement toxiques**.

Mais qu'en dit la recherche ?

De plus en plus de cas de graves effets secondaires du Veklury (remdesivir) sont révélés de par le monde. C'est ainsi que des lésions hépatiques et rénales, mais aussi des problèmes cardiovasculaires ont été rapportés et bizarrement peu relayés par les médias. Comme FranceSoir le souligne, l'American Society of Health-System Pharmacists, une fondation américaine qui propose une pharmacovigilance réalisée par les pharmaciens eux-mêmes, commence à signaler des alertes concernant les effets secondaires observés (6 <https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/86582>). En effet, Barbara F.

Young, une rédactrice en chef de cette fondation, pharmaciennes, explique que « les premières données sur l'innocuité humaine du remdesivir provenaient du système de traitement du virus Ebola, où le médicament inhibiteur de l'analogue des nucléotides et de la polymérase avait ce qu'un examen a appelé « **un profil d'innocuité acceptable** » bien qu'il n'ait pas été plus efficace que d'autres options expérimentales essayées. Les seuls événements indésirables rapportés dans cet essai étaient des décès, et le seul jugé comme étant potentiellement imputable au remdesivir était un cas d'hypotension suivie rapidement d'un arrêt cardiaque. »

La pharmaciennes de rajouter quant aux effets indésirables retenus : « C'était surprenant quand ceux-ci sont sortis ; il y avait une liste d'effets secondaires très courte. C'est soit le médicament le plus sûr qu'il y ait, ou... ». Ou tout est fait pour dissimuler la toxicité de ce médicament. Pour nous en convaincre, il nous faut donc passer en revue les essais réalisés avec le Veklury (remdesivir). Nous parcourons donc les publications du site dédié, PubChem du National Center for Biotechnology Information (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) (3 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Remdesivir#section=Safety-and-Hazards>)). Là encore, malgré les très nombreux essais cliniques réalisés depuis 2015, il n'y a pas d'éléments précis et rigoureux alors que normalement les essais des phases I et II ont précisément pour objectif d'évaluer la tolérance d'un médicament. On remarque que soit les essais ont été arrêtés précocement pour des raisons mal précisées, soit qu'il a été considéré que les atteintes étaient provoquées par la maladie. **Dans les deux cas, on aimerait disposer d'une analyse claire des conclusions d'imputabilité de la responsabilité de la molécule.**

Une autre chinoise avait fait état d'effets secondaires qui provoquaient une infertilité chez les hommes (7 (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.21.050104v2>)). Cette étude a été retirée du dossier sans que l'on sache pourquoi. Il est surprenant de voir une étude préliminaire retirée, d'autant plus que les chercheurs ne faisaient qu'émettre des hypothèses. Et bien sûr, on mettra les résultats de cette étude en perspective de ce qui suit dans les paragraphes suivants.

Sur la description du remdesivir, nous constatons que la toxicité n'est pas évaluée faute de données suffisantes. Mais dans la section « Safety and hazards », soit Santé et Risques, nous sommes interpellés par un **pictogramme** qui semble évoquer une **toxicité assez importante**.

Pictogramme DANGER POUR LA SANTE



Ces produits rentrent dans une ou plusieurs de ces catégories :

- **produits cancérogènes** : ils peuvent provoquer le cancer
- **produits mutagènes** : ils peuvent modifier l'ADN des cellules et peuvent alors entraîner des dommages sur la personne exposée ou sur sa descendance (enfants, petits-enfants...)
- **produits toxiques pour la reproduction** : ils peuvent avoir des effets néfastes sur la fonction sexuelle, diminuer la fertilité ou provoquer la mort du fœtus ou des malformations chez l'enfant à naître
- **produits qui peuvent modifier le fonctionnement de certains organes comme le foie, le système nerveux**
- **produits qui peuvent entraîner de graves effets sur les poumons et qui peuvent être mortels s'ils pénètrent dans les voies respiratoires**
- **produits qui peuvent provoquer des allergies respiratoires** (asthme, par exemple).

— FranceSoir

Comment se fait-il qu'une molécule affublée d'un avertissement aussi grave sur son impact sur l'organisme n'ait pas fait l'objet d'études de sécurité clinique plus poussées ?

Pour comprendre ce paradoxe, nous avons procédé à une analyse prospective en nous basant sur la chimie de cette molécule dont le code propriétaire identifiant unique est GS-5734.

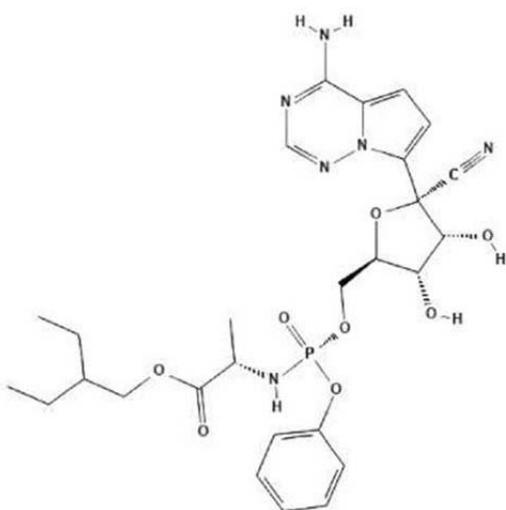
II/ Analyse prospective de la toxicité du Veklury (remdesivir).

Pour pouvoir envisager la toxicité de ce médicament, nous avons regardé la chimie de la molécule, une piste d'investigation naturelle.

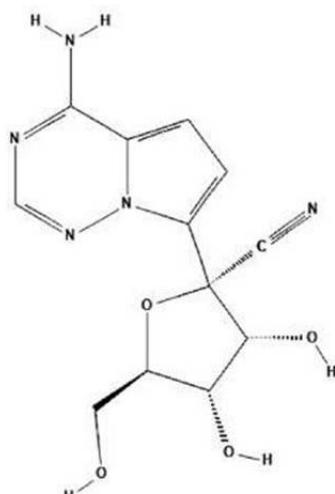
A- Biochimie du Veklury (remdesivir).

FORMULE CHIMIQUE A : GS-5734 (remdesivir) B : GS-441524

A



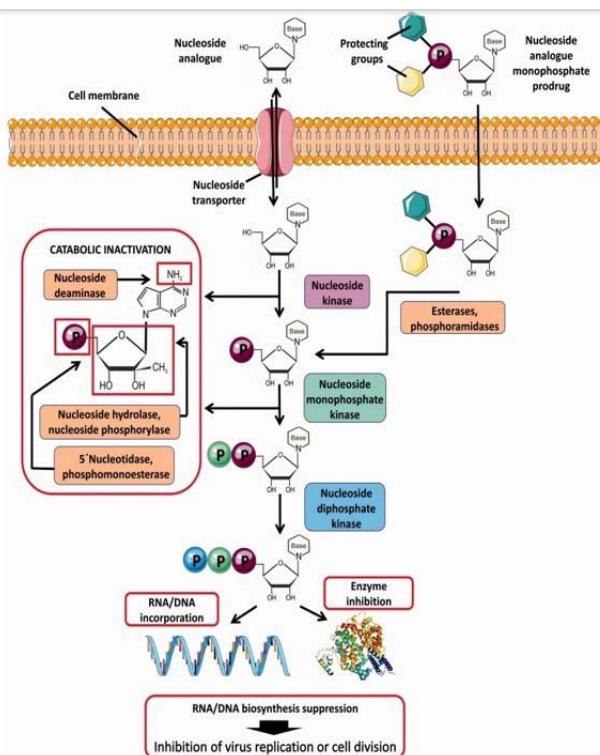
B



FranceSoir

Le Veklury (remdesivir) est un analogue de l'adénosine (8 (<https://www.asbmb.org/asbmb-today/science/031720/what-makes-remdesivir-a-promising-antiviral>)), molécule utilisée en cardiologie dont l'effet pharmacodynamique est à la racine d'effets secondaires potentiels cardiaques, et par ailleurs responsable d'événements indésirables pulmonaires (9 (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63052537&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>)). Sa courte durée de vie dans l'organisme (qui s'explique par le pont carbone-carbone entre la partie ribose et la partie adénine) permet en général de maîtriser rapidement cette toxicité. Gilead se réclame d'avoir transformé ce pont pour rendre la molécule plus stable. Il faut réaliser que le Veklury (remdesivir) (GS-5734) est une prodrogue, ce qui signifie qu'une fois métabolisé dans l'organisme, **il va se décomposer** pour donner la molécule active, identifiée comme GS-441524.

FONCTIONNEMENT DE CETTE MOLECULE



FranceSoir

Les chimistes ont volontairement créé un analogue de nucléosides proche de l'adénosine puisque l'objectif était justement de pouvoir interagir avec l'ARN viral afin de le neutraliser et ainsi bloquer la réplication. Gilead expose des modèles simples par le biais de nombreux schémas expliquant le fonctionnement de ce médicament.

Ce schéma n'est qu'un modèle et ne tient compte que de manière partielle des nombreuses interactions moléculaires possibles et même probables au sein de l'organisme. Il faut savoir que ce modèle a été élaboré *in vitro* avec des cellules isolées. Or les deux états dans lesquels le Veklury (remdesivir) va se trouver dans l'organisme laisse entrevoir de très nombreuses interactions qui interrogent sur le modèle simplifié, si ce n'est simpliste, qui sous-tend l'efficacité de ce médicament. **En effet, ces deux molécules possèdent des groupements chimiques à haute réactivité.**

Il est important dans un premier temps de préciser que la prodrogue, le GS-5734, est accompagnée en intraveineuse d'un adjuvant qui sert de véhicule, le SBECD. Il s'agit d'un long oligosaccharide qui peut affecter les fonctions rénales et hépatiques. Son fabricant Gilead affirme que les doses utilisées sont infimes et la durée d'exposition courte ([10 \(<https://jasn.asnjournals.org/content/31/7/1384>\)](https://jasn.asnjournals.org/content/31/7/1384)). **On peut toutefois se demander si une partie des atteintes rénales et hépatiques observées chez certains patients ne seraient pas**

dues à ce SBECD.

La structure de la molécule active, le GS-441524, est effectivement très proche de l'adénosine. Il y a cependant deux différences fondamentales. Le GS-441524 est bien plus stable que l'adénosine et donc subsiste plus longtemps dans l'organisme. Or la toxicité de l'adénosine est redoutable lorsque l'organisme y est exposé durablement, ce n'est que le temps de vie très court de la molécule qui rend sa toxicité provisoire et donc tolérable. Problèmes cardiaques, hépatiques, rénaux seraient sinon plus que fréquents dans son usage thérapeutique. De plus, le caractère mutagène de l'adénosine est très puissant, c'est d'ailleurs l'essence même de la molécule puisqu'il s'agit qu'elle s'incorpore à l'ARN viral.

Il est important d'insister sur le caractère mutagène et cancérogène de l'adénosine et, par extrapolation, du potentiel caractère mutagène et cancérogène du GS-441524. L'adénosine joue un rôle important dans le développement de nombreux cancers notamment par son rôle immunosuppressif de la réponse antitumorale (11 [\(https://www.hindawi.com/journals/bmri/2019/4093214/\)](https://www.hindawi.com/journals/bmri/2019/4093214/)). A tel point que c'est une des pistes les plus prometteuses dans la recherche sur les cancers. Malheureusement, ces effets n'ont jamais pu être évalués pour le Veklury©, l'étude sur ses effets à long terme est absente du dossier pré-clinique. Nous pouvons cependant nous référer aux nombreuses études sur la toxicité des analogues de l'adénosine et des nucléosides qui, elles, sont éloquentes sur les effets à court et à long termes de ce type de molécules (12 https://www.memoireonline.com/05/07/453/m_famille-nucleosides-monophosphate-kinases4.html).

A moins que Gilead ait trouvé une formule magique, rien en l'état actuel ne laisse présager que ces propriétés toxiques soient absentes pour le Veklury©.

Les groupements ajoutés pour rendre la molécule plus efficace sont dotés d'une haute réactivité. C'est ainsi que pour minimiser cette réactivité, on a protégé le groupement phosphate avec des esters et des amides qui, une fois dans la cellule, seront clivés. Quid du devenir de ces décompositions ?

Un autre ajout et non des moindres a été réalisé par les chercheurs afin d'inhiber les

interactions entre les enzymes de l'ARN mitochondrial et la molécule active, interactions qui tuaient la cellule plus que le virus. Les chimistes de Gilead reconnaissent alors avoir testé plusieurs combinaisons pour diminuer cet effet délétère de la molécule initiale et d'après leurs tests, que nous aimerais bien pouvoir consulter, c'était le groupement le plus sûr. D'après Katherine Soley-Radtke, Professor of Chemistry and Biochemistry and President-Elect of the International Society for Antiviral Research, « On ne peut pas prédire l'activité. Vous devez le faire et le tester ». Et d'ajouter : « Mais même de petits changements peuvent avoir des conséquences étonnantes. ».

Il faut alors noter que ces recherches ont été effectuées *in vivo*, en absence de nombreux autres éléments pouvant démontrer précisément le comportement de la molécule dans l'organisme. Aussi, peut-on se demander si ce groupement cyanide a bien plus de « conséquences étonnantes » que le laisse envisager les recherches *in vitro* présentées par Gilead. Et au regard de la réactivité et des nombreuses interactions potentielles, nous pouvons même demander si le Veklury (remdesivir) atteint réellement sa cible pharmaceutique : le SARS-CoV-2. Il semblerait que pour Ebola, le SARS-CoV et le MERS, son activité antivirale *in vivo* soit spéculative.

Si le Veklury© alias remdesivir n'atteint pas le virus, il ne lui reste donc que son très fort potentiel toxique comme impact sur l'organisme.

B- Le Veklury© ou remdesivir est un altrononitrile.

Le remdesivir est un nitrile. Plus précisément, un altrononitrile. Cela est décrit dans son nom IUPAC : l-alanine, N-((S)-hydroxyphenoxyphosphinyl)-, 2-ethylbutyl ester, 6-ester with 2-C-(4-aminopyrrolo(2,1-f)(1,2,4)triazin-7-yl)-2,5-anhydro-d-altrononitrile.

Les nitriles sont très bien connus des chimistes. Ce sont des molécules très réactives et très souvent toxiques. Ils sont d'ailleurs utilisés dans l'industrie chimique pour fabriquer des insecticides, des pesticides, de puissants détergents pour des matériaux difficiles à décaper comme les métaux.

Les nitriles sont des composés cyanés. Cette classe de composés est caractérisée par la présence d'un groupement $\text{C}\equiv\text{N}$ (cyano) et englobe les cyanures et les nitriles ($\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$), ainsi que des composés chimiques apparentés tels que les cyanogènes, les isocyanates

et les cyanamides. Ils doivent leur toxicité principalement à l'ion cyanure qui, lorsqu'il est libéré dans l'organisme, est capable d'inhiber de nombreuses enzymes, en particulier la cytochrome-oxydase. La mort, qui survient plus ou moins rapidement selon la vitesse de libération de l'ion cyanure, est le résultat d'une asphyxie chimique au niveau cellulaire.

La question qui se pose est la stabilité de ce groupement au sein de la molécule. Si l'on en juge par le pictogramme d'avertissement, rien n'est moins sûr.

Les nitriles ou cyanures organiques sont donc des composés organiques caractérisés par la présence d'un groupement fonctionnel cyano ($-C\equiv N$) dont la formule générale est RCN . Ils peuvent être considérés comme des dérivés hydrocarbonés dans lesquels trois atomes d'hydrogène liés à un atome de carbone primaire sont remplacés par un groupement nitrilo ou par des dérivés d'acides carboxyliques ($R-COOH$) dans lesquels les radicaux oxo et hydroxyle ont été remplacés par un groupement nitrilo ($-C\equiv N$). Par hydrolyse, ils donnent un acide qui contient le même nombre d'atomes de carbone et c'est par cette analogie qu'on les dénomme habituellement acide cyanhydrique, plutôt qu'en tant que dérivés du cyanure d'hydrogène. Les nitriles sont **des composés très dangereux** car ils libèrent du cyanure d'hydrogène lorsqu'ils se décomposent sous l'effet de la chaleur.

Voici le type de symptômes que peut engendrer un agent cyané :

SYMPTOMES QUE PEUT ENGENDRER UN AGENT CYANE

Signes cliniques Concentration (0,2- 2 mg/l)	Signes cliniques Concentration (2 - 3 mg/l)
Faiblesse musculaire	Troubles du rythme cardiaque (34%) (2) (3)
Irritation oculaire	Troubles de la repolarisation (7%) (2) (3)
Vertiges	Coma (83%) (1)
Nausées / Vomissements	Mydriase (77%) (1)
Sueurs	Convulsions (26%) (1)
Tachycardie	Hypotension, état de choc
	Arrêt respiratoire
	Arrêt cardiaque (14%) (1) (36%) (2) (3)

FranceSoir

La question est donc de savoir si notre altrononitrile doit être considéré comme les nombreux nitriles toxiques. Est-ce que le Veklury (remdesivir) est assez stable par rapport au groupement nitrile pour qu'il ne soit pas directement libéré ou hydrolysé en résidu acide carboxylé ?

Que sait-on des altrononitriles ? Très peu de choses. Les agents cyanés ont une longue histoire militaire (<https://www.cs.amedd.army.mil/FileDownloadpublic.aspx?docid=0642ff72-db78-4f6f-bc77-16c71bdc8e15>). Ils sont déclinés, depuis la première guerre mondiale, sous de nombreuses formes et se sont révélés être des **armes chimiques redoutables**, comme le Zyklon B.

C- Précaution de fabrication du Veklury© ou remdesivir

En se référant à l'une des notices de prévention pour la fabrication des molécules GS-5734 et GS-441524, les deux formes du remdesivir dans l'organisme, on constate que nous avons effectivement affaire à un nitrile hyper toxique et corrosif, ce qui nous ramène au pictogramme évoqué au début de cet article, qui est présent sur le site PubChem du National Center for Biotechnology Information (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) (3 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Remdesivir#section=Safety-and-Hazards>)).

En effet, on constate que les avertissements dans les notices des fabricants (14

(https://shop.bioservuk.com/wp-content/uploads/2020/04/SDS_BSV-S8932.pdf) alertent sur la toxicité importante du produit : toxicité aiguë, corrosion / irritation de la peau, dommages oculaires graves / irritation, sensibilisation respiratoire ou cutanée, mutagène des cellules germinales, toxicité de la reproduction, toxicité spécifique des organes cibles (exposition unique), toxicité spécifique des organes cibles (exposition répétée). On retrouve absolument toutes les atteintes potentielles que l'on retrouve chez les nitriles les plus toxiques dont il n'est point besoin de rappeler leur sinistre usage comme gaz de combat.

Si l'on s'intéresse aux précautions à prendre lorsque l'on manipule les produits, on apprend qu'il ne faut pas utiliser de cuir car le produit troue le cuir et que les vêtements en caoutchouc doivent être lavés immédiatement après utilisation. On apprend aussi qu'il faut s'équiper d'un masque à oxygène car le produit attaque l'épithélium pulmonaire, le même tissu qui est préférentiellement gravement atteint par la Covid-19.

Un élément nous surprend : il existe des risques de décomposition en différentes substances très toxiques : monoxyde de carbone, dioxyde de carbone, oxyde d'azote (15 (<https://www.selleckchem.com/msds/remdesivir-MSDS.html>)).

En ce qui concerne le métabolite actif GS-441524, les notices des fabricants inventent les mêmes éléments de toxicité aiguë (16 (<https://static.cymitquimica.com/products/3D/pdf/sds-AG167808.pdf>)).

La toxicité du remdesivir et de son métabolite, le GS-441524, s'arrêterait-elle à la surface de la peau ? Peau qu'elle transpercerait si par malheur une seule goutte s'y déposait.

Gilead opposerait le faible dosage (<3 mg/kg/jour) et la durée courte d'exposition pour minimiser la toxicité au regard du bénéfice supposé. Cependant de bénéfices, il n'y en a point, mise à part une réduction de 4 jours du temps d'hospitalisation moyen.

Aucune étude ne permet clairement aujourd'hui d'affirmer que ce médicament amènerait un quelconque autre bénéfice.

Il semble donc qu'au regard des éléments présentés précédemment, nous puissions fortement penser que le Veklury (remdesivir) est un médicament nocif et que ces éléments ont été dissimulés par Gilead. Nous pensons que l'opération de lobbying conduite dans les médias et certaines instances de santé publique afin de décrédibiliser l'hydroxychloroquine, spécifiquement en milieu hospitalier, avait vocation à faire du Veklury (remdesivir) la seule solution dans cette situation.

Nous attendons d'ailleurs toujours les données et les dossiers de pharmacovigilance du premier trimestre 2020 pour ces deux molécules que l'ANSM résiste à produire.

Etant donné la très grande toxicité potentielle du remdesivir, nous faisons l'hypothèse que, malgré son caractère antiviral qui le destinerait en principe à un usage précoce, Gilead n'a, pour le moment, voulu faire entrer le Veklury© sur le marché qu'en phase tardive de la Covid-19. Les effets secondaires et la toxicité de la molécule pouvant être « confondues » avec des atteintes de la Covid-19, il est très difficile d'imputer à la prise de Veklury©, l'aggravation d'une détresse respiratoire, de lésions rénales ou hépatiques ainsi que des complications cardiovasculaires. D'ailleurs, l'essai de phase III publié dans le NEJM (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764>) évite soigneusement de donner la mortalité finale (à 28 jours) dans le bras Veklury (remdesivir) en comparaison du placebo, ce qui est plus qu'anormal. Cet essai est d'autant plus questionnable qu'il est quasiment impossible de trouver les chiffres correspondant aux tableaux de données dans le texte. Cette étude donne l'impression d'un enfumage scientifique en règle cherchant à noyer le poisson et à trouver à tout prix une forme de résultat, tout en se gardant de parler des effets secondaires (Annexe II).

En conclusion, il nous paraît évident qu'il faille **questionner de manière officielle la toxicité** de cette molécule aux propriétés hautement nocives et qui **n'a démontré à ce jour aucun avantage patient**.

Annexe I : sur la toxicité

La société devrait fournir par exemple les données de génotoxicité qui sont mentionnées dans le résumé des caractéristiques produits (SPC) pour l'usage compassionnel, fournies à la FDA et dans lequel il est mentionné très brièvement que « remdesivir was not genotoxic in a battery of assays, including bacterial mutagenicity, chromosome aberration using human peripheral blood lymphocytes, and in vivo rat micronucleus assays», ce qui se traduit par « Le remdesivir n'a pas démontré d'effet génotoxique dans une série de tests effectués, incluant une étude de mutagénèse bactérienne, la détection d'aberrations chromosomiques sur les lymphocytes humaines, et lors des études réalisées in vivo chez le rat. » Il est étrange de constater qu'en arrivant ensuite sur le bureau de l'évaluateur de l'agence européenne de santé (EMA), le remdesivir qualifié de non génotoxique et non mutagène le devient implicitement à un degré très vague qui

reste à définir. « A short discussion regarding assessment of mutagenic and potentially mutagenic impurities is presented and is acceptable considering the acute, potentially life-saving use. It is expected that this section is further extended for any upcoming applications. », ce qui se traduit par : « Une brève discussion sur l'évaluation de la mutagénicité du produit et potentiellement de ses impuretés est présentée et est acceptable considérant le caractère urgent de son utilisation potentielle pour sauver des vies. Il est attendu que cette section sera plus développée pour les futurs enregistrements. ». Cela sous-entend que le Veklury (remdesivir) a vocation à être utilisé à plus grande échelle, voire à très grande échelle, au-delà de soins compassionnels, ce qui est bien évidemment le but de Gilead. Le document explique que les données manquantes sur le caractère génotoxique et mutagène du remdesivir seront complétées le moment venu. Si le sujet n'était pas aussi grave, la contorsion sémantique de ce document serait des plus délectables. Ce genre de procédés est sournois car il permet de faire passer à la trappe, sous prétexte de l'urgence, des éléments cruciaux sur l'appréciation de la toxicité réelle du remdesivir. Chacun a pu mesurer au cours de l'existence que remettre à plus tard une tâche essentielle aboutit généralement à une catastrophe. Plus le temps passera et moins ces éléments seront portés à la connaissance des autorités de santé et donc des médecins traitants en milieu hospitalier. Devant une telle incurie, on est en droit de se demander si après des années d'utilisation, des effets néfastes finiront par apparaître suffisamment fréquemment pour entraîner un énième scandale sanitaire. De qui se moque donc Madame Janet Koënig, le rapporteur de l'EMA responsable de l'édition de ce document qui sera à la base du blanc-seing donné au Veklury© (remdesivir), dans un premier temps en usage compassionnel et ensuite de façon généralisée dans le traitement de la Covid-19 ?

Annexe II

Nous avons demandé une interview à la présidente de l'EMA Madame Christa Wirthumer-Hoche afin de comprendre la procédure d'approbation du Veklury© dans les détails.

Et la réponse fut que la présidente n'était pas la bonne personne pour nous répondre car la molécule avait été évaluée au travers d'une procédure centralisée, et que c'était le CHMP qui avait donné un avis favorable.

LA PRESIDENTE DE L'EMA NE SE CONSIDERE PAS LA BONNE PERSONNE POUR REPONDRE



Christa Wirthumer-Hoche
À christa.wirthumer-hoche@francesoir.fr

jeu. 02/07/2020 14:50

Vous avez transféré ce message le 03/07/2020 18:42.
Cliquez ici pour télécharger des images. Pour protéger la confidentialité, Outlook a empêché le téléchargement automatique de certaines images dans ce message.

Dear Mr. [REDACTED]

thank you for your mail.

Remdesivir was assessed via a centralised authorisation procedure, positive opinion adopted by CHMP and the MA granted by the European Commission, so therefore I am not the right person to give this interview

Best regards

DI Dr. Christa Wirthumer-Hoche

Leiterin des Geschäftsfeldes AGES Medizinmarktaufsicht / Head of Austrian Medicines and Medical Devices Agency
AGES Medizinmarktaufsicht / Austrian Medicines and Medical Devices Agency

FranceSoir

Nous avons contacté le CHMP (Comité des Médicaments à usage humain), sans succès.

Annexe III

Analyse de FranceSoir sur l'opinion de l'Agence Européenne du Médicament

<http://www.francesoir.fr/societe-sante/remdesivir-lopinion-de-lagence-europeenne-du-medicament-met-elle-en-danger-la-sante>

Analyse de l'étude sur le remdesivir du New England Journal of Medicine (<http://www.francesoir.fr/remdesivir-pour-quelques-milliards-de-plus-producteur-gilead-participation-de-lagence-europeenne-du>)

1

Auteur(s): **Le Collectif Citoyen pour FranceSoir**