



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Les antirétroviraux ont-ils une place dans le traitement du syndrome respiratoire aigu sévère ?

Yazdan Yazdanpanah¹, Benoît Guéry²

1. Service universitaire des maladies infectieuses et du voyageur,
2. Service universitaire de réanimation médicale et de maladies infectieuses, Centre Hospitalier de Tourcoing, Faculté de Médecine de Lille (59)

Correspondance :

Yazdan Yazdanpanah, Service universitaire régional de maladies infectieuses et du voyageur, Centre hospitalier de Tourcoing, Faculté de médecine de Lille, 135 rue du Président Coty, 59 208 Tourcoing.
Tél.: 03 20 69 48 48
Fax: 03 20 69 46 15
yyazdan@yahoo.com

■ Key points

Antiretroviral drugs in severe acute respiratory syndrome

Inhibition of viral assembly (protease inhibitors) and of fusion of viral and target membranes (fusion inhibitors) are general approaches to antiviral treatment, not specific for HIV. Nonetheless, the agents that induce these phenomena are most often specific for a given virus or virus family.

Drugs developed for HIV treatment were reevaluated for use against severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) during and after the epidemic in 2003, in view of the absence of any other available treatment.

Of the protease and entry inhibitors approved for treating HIV-infected patients, none was effective against SARS-CoV, although in vitro activity against this virus was reported for the protease inhibitor lopinavir/ritonavir, in results that have not been confirmed in the most recent studies. The epidemiologic methods used to assess this drug's efficacy are not robust.

Preliminary results for SARS treatment with protease and entry inhibitors, although at early stages of development, are promising.

Yazdanpanah Y, Guéry B. Les antirétroviraux ont-ils une place dans le traitement du syndrome respiratoire aigu sévère ?
Presse Med. 2006; 35: 105-7. © 2006, Masson, Paris

■ Points essentiels

L'inhibition d'une protéase ou d'une protéine de fusion est une approche générale en chimiothérapie antivirale et n'est pas spécifique du VIH. Les molécules qui provoquent ces phénomènes sont, en général, très spécifiques d'un virus ou d'une famille virale.

Dans le traitement du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) liés à severe acute respiratory syndrome-Coronavirus (SARS-CoV), l'évaluation de l'efficacité des anti-VIH était essentiellement motivée par l'absence d'alternatives thérapeutiques devant un virus émergent, dans un contexte épidémique inquiétant.

Aucun des traitements commercialisés dans la prise en charge des patients vivant avec le VIH ne semble efficace dans le traitement du du SARS-CoV. Les données in vitro sont non concluantes et les données cliniques fragiles.

Des résultats préliminaires sur les inhibiteurs de protéase et les inhibiteurs d'entrée à un stade précoce de développement, très en amont des phases cliniques, ouvrent des perspectives intéressantes.

Les premiers cas de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) liés à *severe acute respiratory syndrome-Coronavirus* (SARS-CoV) sont apparus à la mi-novembre 2002, en Chine [1]. La pandémie du SRAS s'est ensuite répandue dans le monde, avec un total cumulé de 8098 cas et 774 décès notifiés de la part des 28 pays affectés, de novembre 2002 à juillet 2003 [2]. Après juillet 2003 et jusqu'en novembre 2005, seuls des cas isolés et des cas groupés atteignant un faible nombre de personnes ont été signalés, toujours en Asie du Sud-Est, et le plus souvent liés à une exposition accidentelle lors d'une manipulation de laboratoire [3]. Une résurgence de l'épidémie de SRAS est possible.

Quel traitement antiviral contre SARS-CoV ?

Parmi les traitements antiviraux disponibles, la ribavirine a été utilisée chez les patients infectés par le SRAS au début de l'épidémie. Le bénéfice clinique de ce médicament n'a jamais été montré [4, 5]. Les études *in vitro* ont montré son inefficacité sur le SARS-CoV [6]. La ribavirine est associée à une fréquence élevée d'effets indésirables, parfois graves [7]. L'utilisation de la ribavirine n'est pas recommandée.

De nombreuses équipes tentent d'identifier un traitement antiviral efficace. L'interféron et deux familles de traitements utilisées chez les patients vivant avec le VIH: les inhibiteurs de protéases (IP) et les inhibiteurs d'entrée, ont une activité potentielle [8-15].

Place des inhibiteurs de protéases et des inhibiteurs de fusion dans le traitement du SARS-CoV

L'inhibition d'une protéase ou d'une protéine de fusion est une approche générale en chimiothérapie antivirale et n'est pas spécifique du VIH. Les molécules qui provoquent ces phénomènes sont, en général, très spécifiques d'un virus ou d'une famille virale. Dans le traitement du SARS-CoV, l'évaluation de l'efficacité des anti-VIH, le virus pour lequel il existe le plus grand nombre de molécules, était essentiellement motivée par l'absence d'alternatives thérapeutiques devant un virus émergent, dans un contexte épidémique inquiétant.

Inhibiteurs de protéases

Le SARS-CoV contient une protéase virale (*SARS-CL protease*) qui intervient dans l'étape d'assemblage des protéines virales [13]. Des travaux ont été conduits pour rechercher une éventuelle efficacité *in vitro* des IP commercialisés, à un stade précoce de développement, ou abandonnés au cours de leur développement pour cause, notamment, d'effets secondaires. L'association lopinavir/ritonavir a été la seule à être efficace *in vitro* [8, 10]. Des données issues d'observations épidémiologiques et cliniques allaient dans le sens de l'efficacité des multithérapies antirétrovirales en général et du lopinavir/ritonavir en particu-

lier [10, 16, 17]. Une première étude a montré l'absence de contamination chez 19 patients séropositifs pour le VIH hospitalisés au même moment et au même étage d'un hôpital de Guangdong en Chine, qui accueillait des patients atteints de SRAS. Des contacts non protégés avaient eu lieu entre les patients SRAS et les patients séropositifs pour le VIH [16, 17]. Parallèlement, 6 cas de SRAS ont été observés chez les 28 personnels soignants ayant travaillé au même étage (considérés comme groupe témoin). Compte tenu de ces observations, 2 hypothèses ont été proposées: l'interférence de l'infection par le VIH avec la réplication du SARS-CoV pouvant empêcher le développement du SRAS, et/ou un éventuel effet prophylactique des traitements antirétroviraux. Une autre étude de Chu *et al.* a évalué l'efficacité clinique de lopinavir/ritonavir chez les patients infectés par le SRAS [10]. Les auteurs ont observé un nombre significativement moins important de syndromes respiratoires aigus et de décès (2,4 %) chez 41 patients atteints de SRAS recevant dès l'admission un traitement par lopinavir/ritonavir (400/100 mg x 2/j) et ribavirine que dans une cohorte historique de 111 patients ayant reçu la ribavirine seule à leur admission (28,8 %).

Les études *in vitro* plus récentes n'ont pas confirmé les données des premières études [9, 13]. La faible, voire l'absence d'efficacité *in vitro* de lopinavir/ritonavir, associée à une CI50 d'environ 25 µm, a été montrée dans l'étude menée de Wu *et al.* [13]. Les autres IP et antirétroviraux commercialisés n'ont jamais été montrés comme étant efficaces *in vitro* [13]. Seul un IP en phase très précoce de développement dans le VIH semble être efficace et prometteur [13, 18]. L'étude de Chen *et al.* rapportant l'absence de survenue des cas de SRAS chez 19 patients infectés par le VIH ne peut pas conclure à un effet prophylactique des traitements antirétroviraux car 8 des 19 patients de cette étude ne recevaient pas de traitement antirétroviral [16, 17]. Parmi ceux qui recevaient un traitement antirétroviral, seuls deux recevaient un IP et il s'agissait de l'indinavir, qui n'a jamais montré d'efficacité *in vitro*. La survenue d'un plus grand nombre de cas de SRAS chez le personnel soignant par rapport aux patients séropositifs pour le VIH est difficilement interprétable car le type de contact d'un soignant avec un patient ne peut être comparé aux contacts d'un patient avec un autre patient. Enfin, l'étude de Chu *et al.* montrant l'efficacité clinique de lopinavir/ritonavir chez les patients infectés par le SRAS était une comparaison historique [10]. La différence constatée entre les 2 groupes peut être liée à une évolution dans le temps de la prise en charge des patients en général et non au traitement par lopinavir/ritonavir. Compte tenu de l'absence de randomisation, la différence de l'efficacité dans les deux groupes peut être liée à des caractéristiques différentes des patients de ces deux groupes. D'autres études fondées sur des schémas d'études plus robustes et un plus grand nombre de patients sont donc nécessaires. Ces études ne pouvaient bien sûr pas être menées au cours de la première

épidémie du SRAS, compte tenu de l'urgence dans laquelle se trouvaient les cliniciens, et de la méconnaissance de l'origine de l'épidémie au départ.

Inhibiteurs d'entrée

Le rationnel de l'utilisation des inhibiteurs d'entrée dans le traitement du SARS-CoV, utilisés plus tardivement que les IP et seulement *in vitro*, résulte de la découverte d'une similarité entre les séquences des acides aminés composant les domaines HR1 et HR2 de la gp 41 du VIH et la protéine de spicule de SARS-CoV [11]. La protéine de spicule de SARS-CoV est, comme la gp 41 dans le VIH, une glycoprotéine de l'enveloppe virale qui permet la fusion de l'enveloppe du SARS-CoV et de la membrane cytoplasmique des cellules cibles. Comme dans le VIH, la protéine de spicule comporte deux domaines qui sont le HR1 et le HR2. Dans la pathologie VIH, la fusion du virus avec la membrane cytoplasmique des CD4 découle d'une interaction entre HR1 et HR2. Les inhibiteurs d'entrée et notamment l'enfuviritide se fixent sur HR1 et empêchent la fixation du HR1 sur HR2 et sur la membrane de la cellule cible. Compte tenu de la similarité retrouvée entre les séquences des acides aminés des domaines HR1 et HR2 de la gp 41 et de la protéine de spicule, la question soulevée est la suivante : peut-on recourir aux inhibiteurs de fusion utilisés dans le VIH ou comme dans le VIH synthétiser des peptides correspondant aux séquences des domaines HR1 et HR2 de la protéine de spicule et empêcher la fusion du SARS-CoV avec la membrane cytoplasmique des cellules cibles ? Les

résultats préliminaires sont encourageants [11, 13-15]. Si aucune étude n'a montré que l'enfuviritide pouvait être efficace *in vitro*, un inhibiteur d'entrée, en phase très précoce de développement dans le VIH, semble être prometteur [13, 19]. Des peptides correspondant aux séquences des domaines HR1 et HR2 de la protéine de spicule ont été synthétisés et semblent être associés à une efficacité antivirale [11, 14, 15]. Ces résultats sont très en amont des phases cliniques et doivent être confirmés *in vivo* et dans les essais cliniques.

Conclusion

Au total, aucun des traitements commercialisés dans la prise en charge des patients infectés par le VIH ne semble efficace dans le traitement du SRAS. Les données *in vitro* sont non concluantes et les données cliniques fragiles. Des résultats préliminaires sur les IP et les inhibiteurs d'entrée à un stade précoce de développement ouvrent des perspectives intéressantes. Les expériences acquises dans les domaines de recherche et développement pour le VIH ont certainement contribué aux avancées réalisées dans le développement des traitements antiviraux efficaces contre SARS-CoV. Si l'on assiste cette année ou dans les années à venir à une résurgence du SARS, compte tenu des avancées réalisées dans cette période post-épidémique, de multiples médicaments expérimentaux pourront être testés afin d'évaluer leur efficacité clinique.

Conflits d'intérêt : aucun

Références

- Drosten C, Gunther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S *et al.* Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1967-76.
- World Health Organization. Probable cases of SARS by date of onset, Worldwide, 1 November 2002 - 10 July 2003, 2003.
- Normile D. Infectious diseases. Mounting lab accidents raise SARS fears. *Science.* 2004; 304: 659-61.
- Hsu LY, Lee CC, Green JA, Ang B, Paton NI, Lee L *et al.* Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore: clinical features of index patient and initial contacts. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9: 713-7.
- Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA *et al.* Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA.* 2003; 289: 2801-9.
- Larkin M. SARS treatment: who will lead the way forward? *Lancet Infect Dis.* 2003; 3: 400.
- Knowles SR, Phillips EJ, Dresser L, Matukas L. Common adverse events associated with the use of ribavirin for severe acute respiratory syndrome in Canada. *Clin Infect Dis.* 2003; 37: 1139-42.
- Chan KS, Lai ST, Chu CM, Tsui E, Tam CY, Wong MM *et al.* Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J.* 2003; 9: 399-406.
- Chen F, Chan KH, Jiang Y, Kao RY, Lu HT, Fan KW *et al.* *In vitro* susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *J Clin Virol.* 2004; 31: 69-75.
- Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS *et al.* Role of Lopinavir/Ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004; 59: 252-6.
- Liu S, Xiao G, Chen Y, He Y, Niu J, Escalante CR *et al.* Interaction between heptad repeat 1 and 2 regions in spike protein of SARS-associated coronavirus: implications for virus fusogenic mechanism and identification of fusion inhibitors. *Lancet.* 2004; 363: 938-47.
- Loutfy MR, Blatt LM, Siminovich KA, Ward S, Wolff B, Lho H *et al.* Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: a preliminary study. *JAMA.* 2003; 290: 3222-8.
- Wu CY, Jan JT, Ma SH, Kuo CJ, Juan HF, Cheng YS *et al.* Small molecules targeting severe acute respiratory syndrome human coronavirus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101: 10012-7.
- Yuan K, Yi L, Chen J, Qu X, Qing T, Rao X *et al.* Suppression of SARS-CoV entry by peptides corresponding to heptad regions on spike glycoprotein. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 319: 746-52.
- Zhu J, Xiao G, Xu Y, Yuan F, Zheng C, Liu Y *et al.* Following the rule: formation of the 6-helix bundle of the fusion core from severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein and identification of potent peptide inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 319: 283-8.
- Chen XP, Li GH, Tang XP, Xiong Y, Chen XJ, Cao Y. Lack of severe acute respiratory syndrome in 19 AIDS patients hospitalized together. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003; 34: 242-3.
- Chen XP, Cao Y. Consideration of highly active antiretroviral therapy in the prevention and treatment of severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis.* 2004; 38: 1030-2.
- Brik A, Muldoon J, Lin YC, Elder JH, Goodsell DS, Olson AJ *et al.* Rapid diversity-oriented synthesis in microtiter plates for *in situ* screening of HIV protease inhibitors. *Chembiochem.* 2003; 4: 1246-8.
- Wu CY, Chang CF, Chen JS, Wong CH, Lin CH. Rapid diversity-oriented synthesis in microtiter plates for *in situ* screening: discovery of potent and selective alpha-fucosidase inhibitors. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2003; 42: 4661-4.