

Quelle est l'efficacité des nouvelles substances?

Antiviraux oraux contre le SARS-CoV-2

Prof. Dr méd. Parham Sendi^{a,b}, Prof. Dr méd. Manuel Battegay^b

^a Institut für Infektionskrankheiten, Universität Bern, Bern; ^b Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Universitätsspital Basel, Universität Basel, Basel

Deux antiviraux oraux contre le SARS-CoV-2, le molnupiravir et le nirmatrelvir/ritonavir, ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché auprès d'autorités sanitaires étrangères. D'autres substances sont en cours de développement. Quelle est l'efficacité de ces médicaments contre le SARS-CoV-2?

Contexte

La vaccination contre le COVID-19 est la mesure la plus efficace contre la pandémie. Deux nouveaux antiviraux oraux – le molnupiravir et le nirmatrelvir/ritonavir – viennent en renfort dans le traitement du COVID-19. Les deux médicaments ont déjà été autorisés à l'étranger. Dans cet article, nous présentons les principaux paramètres de ces deux médicaments (tab. 1) et discutons de différents aspects d'un point de vue clinique.

Mécanisme d'action

L'endroit où interviennent les mécanismes d'action dans le cycle de réplication du SARS-CoV-2 est illustré dans la figure 1.

Le *molnupiravir* (Lagevrio®) est un analogue nucléosidique (analogue ribonucléosidique). Il s'agit d'une prodrogue de la β -d-N⁴-hydroxycytidine (NHC) [1]. Après la prise orale, la NHC dans la circulation systémique est absorbée par les cellules et phosphorylée au niveau intracellulaire en NHC triphosphate. Celle-ci est à son tour incorporée dans l'ARN viral par l'ARN polymérase virale (angl.: «RNA-dependent RNA polymerase» [RdRp]) à la place d'une cytidine triphosphate. Cette incorporation détourne la RdRp: Lors de la synthèse du brin opposé, la NHC peut s'apparier aussi bien avec un résidu uracile qu'avec un résidu guanine, ce qui entraîne finalement des erreurs létales dans le génome viral pendant la réplication [2, 3]. En d'autres termes, le molnupiravir provoque tellement d'erreurs dans le codage de l'ARN viral que le virus ne peut plus se répliquer par la suite [3]. La RdRp est également la cible du remdésivir [4] et d'autres substances prometteuses en cours de développement ou de test (tab. 2).

Paxlovid™ est composé de deux substances, le *nirmatrelvir* et le *ritonavir*. Ce dernier est connu depuis 1996 dans le traitement du VIH; il inhibe le cytochrome P450 CYP3A4 et permet ainsi de booster les concentrations des inhibiteurs de protéase et de réduire le dosage du nirmatrelvir. Durant la réplication virale, des polyprotéines sont produites et clivées en plus petites protéines non structurales par la protéase principale du SARS-CoV-2, appelée M^{pro} ou protéase 3CL [5]. Le nirmatrelvir inhibe M^{pro} et donc le clivage des polyprotéines et la réplication virale [6, 7].

Molnupiravir – données disponibles

Le molnupiravir a été initialement développé comme substance pour le traitement de l'encéphalomyélite équine (encéphalomyélite équine vénézuélienne [un virus à ARN du genre Alphavirus]) [8]. En laboratoire et dans des études chez l'animal, la NHC s'est révélée efficace contre un certain nombre d'autres virus à ARN, y compris les virus Ebola [9], les virus Influenzae [1] et les coronavirus endémiques [10]. Après l'apparition de la pandémie de COVID-19, le molnupiravir a été testé contre le SARS-CoV-2 et a montré des résultats prometteurs in vitro et dans des modèles animaux [11, 12]. Après la réalisation d'études de phase I [13, 14], deux études cliniques (phase IIa [15] et phase III [16]) ont été publiées en décembre 2021 et janvier 2022.

Dans le cadre d'une étude en double aveugle, randomisée et contrôlée, Fischer et al. [15] ont évalué l'efficacité, la tolérance et la posologie du molnupiravir (traitement de cinq jours) chez des patientes et patients atteints d'une forme légère à modérée de COVID-19. L'étude a inclus 202 personnes non vaccinées avec une durée de symptômes de moins de sept jours. Initialement, 46 personnes ont été randomisées dans un rap-



Parham Sendi

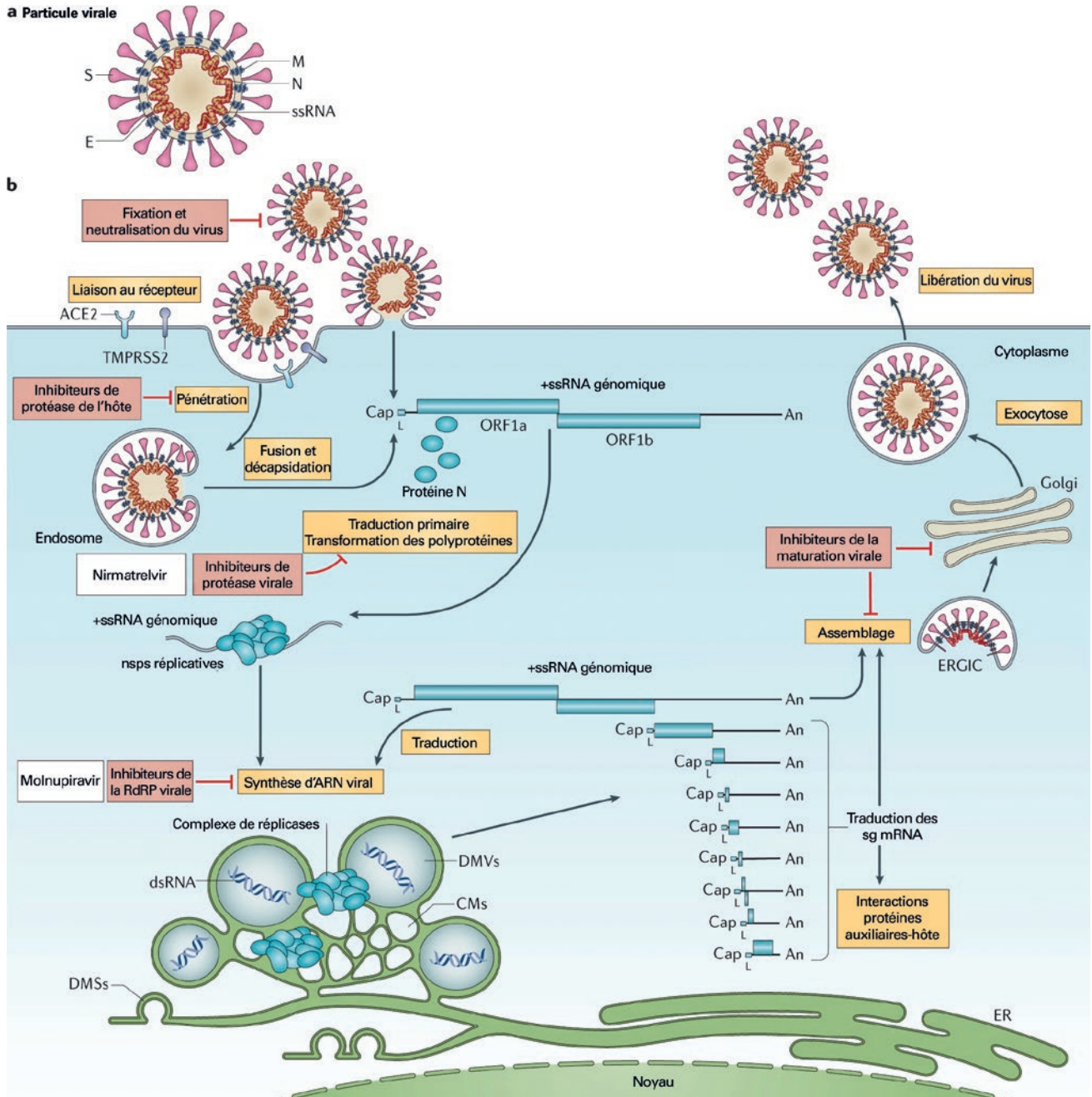


Figure 1: Le virion du coronavirus et son cycle de vie (adapté/traduit avec l'aimable autorisation de Springer Nature Customer Service Centre GmbH, de [5]: Springer Nature, Nature Reviews Microbiology, Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2, V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. doi: 10.1038/s41579-020-00468-6. © 2020, Springer Nature Limited).

Cases rouges: Sites clés dans la réplication virale. Ils constituent des cibles attrayantes pour les substances antivirales. Les inhibiteurs de RdRp (molnupiravir) et les inhibiteurs de M^{pro} (nirmatrelvir) sont des substances utilisées comme antiviraux oraux contre le SARS-CoV-2 (cf. tab. 2).

a) Le virion du coronavirus est constitué de protéines structurales, entre autres des composants suivants: Spike ou spicule (**S**), enveloppe (**E**), membrane (**M**) et capsid, appelée nucléocapside (**N**). La nucléocapside entoure le génome à ARN simple brin sens positif (**+ssRNA**). Lors de l'assemblage des particules virales, la membrane et l'enveloppe entourent le génome et la capsid. La protéine Spike se fixe spécifiquement au récepteur lors de la pénétration dans la cellule hôte.

b) Le SARS-CoV-2 se lie aux récepteurs de la surface cellulaire; l'interaction entre la protéine Spike, les récepteurs cellulaires (par exemple enzyme de conversion de l'angiotensine 2 [**ACE2**] et d'autres facteurs de l'hôte (par exemple sérine protéase **TMPRSS2**) entraîne la pénétration du virus dans la cellule hôte et sa fusion avec la membrane cellulaire ou endosomale. Après pénétration dans la cellule hôte, il se produit une décapsulation et une libération de l'ARN de la capsid. Il s'ensuit immédiatement la traduction de deux grands «open reading frames», **ORF1a** et **ORF1b**. Les polyprotéines qui en résultent sont clivées de manière co-traductionnelle et post-traductionnelle pour former des protéines non structurales («non-structural proteins» [**nsp**]). Ces protéines non structurales forment à leur tour le complexe de réplication et de transcription du virus.

La biogenèse de vésicules – constituées des membranes du réticulum endoplasmique (**ER**) de la cellule hôte – est initiée parallèlement à la synthèse de protéines non structurales. La figure montre des vésicules à double membrane («double-membrane vesicles» [**DMVs**]), des membranes en pelote («convoluted membranes» [**CMs**]) et de petites sphères à double membrane («small open double-membrane spherules» [**DMSs**]). L'intérieur de ces vésicules contient des stades intermédiaires de la réplication virale sous forme d'ARN double brin (**dsRNA**).

Cette biogenèse crée un environnement protecteur au sein de la cellule hôte pour la réplication de l'ARN viral et la transcription d'ARN messagers subgénomiques (**sg mRNAs**). Les protéines structurales issues de la traduction sont transloquées dans les membranes du ER et, de là, dans le compartiment situé entre le ER et l'appareil de Golgi («ER-to-Golgi intermediate compartment» [**ERGIC**]). C'est dans ce compartiment intermédiaire qu'a lieu l'assemblage des composants, de la capsule et de l'ARN nouvellement produit. La maturation des virions nouvellement formés a lieu via l'appareil de Golgi. Finalement, les virions nouvellement formés sont libérés par la cellule infectée via l'exocytose.

Abréviations: An: séquence PolyA 3'; Cap: structure Cap5'; L: séquence leader; RdRP: ARN polymérase ARN-dépendante.

Tableau 1: Extrait des informations professionnelles du molnupiravir [23] et du nirmatrelvir/ritonavir [24] sur la base des FACT Sheets de la «Food and Drug Administration» (FDA; Etats-Unis).

Nom générique	Molnupiravir	Nirmatrelvir/ritonavir
Nom commercial	Lagevrio®	Paxlovid™
Classe de médicaments	Analogue nucléosidique	Inhibiteur de la protéase du SARS-CoV-2 (nirmatrelvir), inhibiteur de la protéase du VIH-1 & inhibiteur du CYP3A4 (ritonavir)
Dosage en fonction de l'âge et du poids	≥18 ans: 800 mg toutes les 12 heures	≥12 ans et ≥40 kg PC: 300 mg de nirmatrelvir plus 100 mg de ritonavir toutes les 12 heures
Comprimés par dose	4 (4x 200 mg)	3 (2x 150 mg de nirmatrelvir plus 1x 100 mg de ritonavir)
Durée du traitement	5 jours	5 jours
Prise avec/sans nourriture	Avec ou sans	– Avec ou sans – Une alimentation riche en lipides réduit l'absorption d'env. 15%.
Adaptation de la dose selon la fonction rénale	Aucune	DFGe ≥60 ml/min: aucune DFGe 30–60 ml/min: 150 mg de nirmatrelvir plus 100 mg de ritonavir toutes les 12 heures DFGe ≤30 ml/min: non autorisé
Adaptation de la dose selon la fonction hépatique	Aucune	L'utilisation en cas d'insuffisance hépatique sévère (classe Child-Pugh C) doit être évitée.
Contre-indications	Aucune mentionnée	– Hypersensibilité aux composants – Administration simultanée de médicaments pour lesquels il existe une interaction avec le CYP3A4
Mises en garde	– Toxicité embryo-fœtale – Toxicité osseuse et cartilagineuse	– Interactions médicamenteuses – Hépatotoxicité
Effets indésirables les plus fréquents	Diarrhée, nausées, torpeur	Troubles du goût, diarrhée, hypertension, myalgie
Grossesse/allaitement	Prise non recommandée*	Pas de données disponibles

* Contraception pendant 3 mois ou plus après la dernière dose de molnupiravir pour les hommes infectés par le SARS-CoV-2 lors de rapports sexuels avec des femmes en âge de procréer.
CYP3A: cytochrome P450, famille 3, sous-famille A; DFGe: débit de filtration glomérulaire estimé; PC: poids corporel.

port 1:1 (placebo versus 200 mg de molnupiravir 2x/jour), puis 156 personnes ont été randomisées dans un rapport 1:3 (placebo versus 400 mg 2x/jour versus

800 mg 2x/jour). Le critère d'évaluation primaire était la durée jusqu'à l'élimination de l'ARN viral, évaluée par frottis nasopharyngé. Les participantes et participants à l'étude traités avec 800 mg 2x par jour ont montré une élimination plus rapide du SARS-CoV-2 que le groupe placebo. Au Jour 3 du traitement, le virus infectieux a pu être cultivé chez une personne (1,9%) sur 53, contre 9 (16,7%) sur 54 dans le groupe placebo. L'étude MOVE-OUT [16] a randomisé 1433 patientes et patients non vaccinés et non hospitalisés pour évaluer l'efficacité et la sécurité du molnupiravir; 717 ont été assignés au bras placebo et 716 au bras de traitement actif (2x 800 mg/jour pendant cinq jours) [16]. Des personnes atteintes d'une forme légère à modérée de COVID-19 avec une durée de symptômes ≤5 jours et au moins un facteur de risque de COVID-19 sévère ont participé. Le critère d'évaluation primaire incluait l'hospitalisation et le décès au Jour 29. Le critère d'évaluation primaire a été observé dans 6,8% (N = 48/709) des cas dans le bras de traitement actif et dans 9,7% (N = 68/699) des cas dans le bras placebo (différence ajustée -3,0%; intervalle de confiance [IC] à 95%, -5,9% à -0,1%; P = 0,0218, réduction du risque relatif 30%, «number needed to treat» 35).

Tableau 2: Sélection d'antiviraux oraux contre le SARS-CoV-2 et leur statut de développement ou de test (modifié d'après [25]: Cully M. A tale of two antiviral targets – and the COVID-19 drugs that bind them. Nat Rev Drug Discov. 2022;21(1):3–5. © 2021 Springer Nature BV. Modification et traduction avec l'aimable autorisation de Springer Nature BV, octroyée par le Copyright Clearance Center.).

Nom du principe actif	Entreprise	Statut
Inhibiteurs de la RdRp		
Molnupiravir	Merck & Co.	Autorisé [23]*
GS-5245 (remdesivir oral)	Gilead/Jubilant	Phase I [26]
<i>Promédicament de la molécule mère du remdesivir (nucléotide GS-441524)</i>		
ODBG-P-RVn	University of California San Diego	Préclinique [27]
GS-621763	Gilead/Georgia State University	Préclinique [28]
Inhibiteurs de M^{pro}		
Nirmatrelvir/ritonavir	Pfizer	Autorisé [24]*
S-217622	SHIONOGI	Phase II/III (Japon) [29, 30]
PBI-0451	Pardes Biosciences	Phase I [31]
EDP-235	Enanta	Préclinique [32, 33]

* Les médicaments ne sont pas encore autorisés en Suisse.

L'analyse des effets indésirables n'a pas révélé de différences statistiquement significatives. Les effets indésirables les plus fréquents sont présentés dans le tableau 1.

Le molnupiravir a entre-temps été approuvé par la «Food and Drug Administration» (FDA; Etats-Unis), la «Central Drugs Standard Control Organisation» (CDSCO; Inde) et la «Medicines and Healthcare products Regulatory Agency» (MHRA; Grande-Bretagne) pour le traitement des formes légères à modérées de COVID-19 chez les patientes et patients présentant des facteurs de risque de COVID-19 sévère.

Nirmatrelvir/ritonavir – données disponibles

La substance précurseur du nirmatrelvir – PF-00835321 – a été développée pour le traitement du SARS-CoV-1 en 2003 [17]. La poursuite du projet a été suspendue à l'époque, car l'efficacité clinique n'a pas pu être évaluée dans le cadre d'études de plus grande envergure après la fin de la pandémie. Après l'apparition de la pandémie de COVID-19, la substance a été réanalysée et s'est avérée être un inhibiteur efficace de la protéase M^{pro} du SARS-CoV-2 [18]. Le nirmatrelvir (PF-07321332) s'est révélé très efficace contre le SARS-CoV-2, tant in vitro que dans des modèles animaux [7, 19]. L'étude EPIC-HR a évalué l'efficacité et la sécurité du nirmatrelvir/ritonavir dans le cadre d'une étude de phase II/III (randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo) [20]. L'étude a inclus 2246 personnes non vaccinées et non hospitalisées, parmi lesquelles 2085 (92,8%) ont pu être incluses dans l'analyse du critère d'évaluation primaire; 1046 ont été assignées au bras placebo et 1039 au bras de traitement actif (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg toutes les 12 heures pendant cinq jours). Des personnes non vaccinées atteintes de COVID-19 symptomatique avec une durée de symptômes ≤ 5 jours et présentant au moins un facteur de risque de COVID-19 sévère ont participé. Le critère d'évaluation primaire incluait l'hospitalisation et le décès au Jour 28. Le critère d'évaluation primaire a été observé dans 0,8% (N = 8/1039) des cas dans le bras de traitement actif et dans 6,3% (N = 66/1046) des cas dans le bras placebo (différence -5,62%; IC à 95% -7,21% à -4,03%; $P < 0,0001$, réduction du risque relatif 87,8%, «number needed to treat» 18). Aucun décès n'a été enregistré dans le bras de traitement actif, contre 12 (1,1%) dans le bras placebo.

Le nirmatrelvir/ritonavir a été approuvé par la FDA (Etats-Unis), l'Agence européenne des médicaments (EMA; UE) et la MHRA (Grande-Bretagne) pour le traitement des formes légères à modérées de COVID-19 chez

les patientes et patients présentant des facteurs de risque de COVID-19 sévère.

Discussion

Le développement de médicaments oraux efficaces contre le SARS-CoV-2 représente un jalon supplémentaire dans la lutte contre la pandémie de COVID-19. Avec la perte d'efficacité croissante des traitements par anticorps monoclonaux – en raison de mutations dans la protéine Spike – et la diminution des titres d'anticorps anti-SARS-CoV-2 plusieurs mois après la vaccination, des indications pour ces médicaments sont vraisemblables dans un avenir proche, y compris en Suisse (par exemple pour les personnes immunodéprimées qui n'éliminent pas le virus).

Par analogie avec d'autres traitements de maladies virales, comme par exemple la grippe avec l'oseltamivir, l'utilisation précoce des antiviraux est déterminante pour le devenir des patientes et patients. Les résultats cliniques obtenus jusqu'à présent ne permettent pas de déterminer le dernier moment possible pour commencer le traitement après le début des symptômes (≤ 3 jours ou ≤ 5 jours ou ≤ 7 jours). Du point de vue des mécanismes physiopathologiques après l'infection, «le plus tôt est le mieux». Ceci est à son tour assorti d'obstacles logistiques et organisationnels, si l'on tient compte des intervalles de temps entre le début des symptômes et le résultat du test, ainsi qu'entre le résultat du test et l'approvisionnement en médicaments. Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de la prophylaxie post-exposition.

Les deux substances présentent une efficacité élevée contre les «variants of concern» du SARS-CoV-2, y compris une efficacité contre Omicron [21, 22]. La crainte que des résistances se développent en cas de monothérapie est justifiée, car les substances s'attaquent chacune à une molécule cible.

D'un point de vue clinique, des questions se posent. Les populations étudiées étaient des personnes non vaccinées. L'effet chez les personnes vaccinées est indéterminé. Les études cliniques présentées ont montré une différence au niveau du critère d'évaluation «hospitalisation et décès» de -3% à -6% entre le traitement actif et le placebo. L'étude a été menée avant la vague Omicron. La différence au niveau de ce critère d'évaluation sera réduite et le «number needed to treat» augmenté si le variant viral en soi entraîne moins d'hospitalisations.

L'efficacité du molnupiravir et du nirmatrelvir/ritonavir était réduite chez les patientes et patients présentant des anticorps contre le SARS-CoV-2. Dans l'étude MOVE-OUT, la différence au niveau du critère d'évaluation primaire par rapport au placebo n'était pas statis-

tiquement significative [16]; dans l'étude EPIC-HR, elle était de -1,34% (par comparaison, chez les patientes et patients séronégatifs: -10,25%) [20]. On ne sait pas encore si la sérologie doit être prise en compte dans la prise de décision concernant l'indication du traitement. Si oui, il est nécessaire de communiquer rapidement les résultats après le prélèvement.

Le potentiel d'interaction du nirmatrelvir/ritonavir est élevé et la vérification des interactions médicamenteuses est obligatoire (par exemple à l'aide de <https://www.covid19-druginteractions.org>). Cela concerne avant tout les médicaments pour lesquels il existe une interaction avec le CYP3A4. Cela pourrait représenter un défi pharmacologique, notamment en cas d'utilisation à grande échelle dans le domaine ambulatoire.

Même si le traitement ne dure «que» cinq jours, il comporte un nombre relativement élevé de comprimés (8 comprimés de molnupiravir par jour ou 6 comprimés de nirmatrelvir/ritonavir par jour). Le nombre de comprimés pourrait influencer l'observance, en particulier dans le cadre d'un traitement ambulatoire.

Enfin, les effets indésirables doivent être suivis de près, même après l'autorisation des médicaments. Comme mentionné ci-dessus, le molnupiravir induit une mutagenèse létale dans le SARS-CoV-2. Les études pré-cliniques de génotoxicité et les études de phase I n'ont pas révélé de risque pour le génome humain. Une surveillance critique continue à cet égard est primordiale.

Le molnupiravir et le nirmatrelvir/ritonavir sont des antiviraux dits de 1^{ère} génération contre le SARS-CoV-2. Le regard rétrospectif sur le développement des traitements contre le VIH et l'hépatite C encourage à penser que ces points pourront être optimisés à l'avenir.

Le contenu de l'article reflète l'état des connaissances publiées en décembre 2021.

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir d'obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références sélectionnées

- 5 V'Kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):155–70.
- 15 Fischer WA 2nd, Eron JJ Jr, Holman W, Cohen MS, Fang L, Szwedczyk LJ, et al. A phase 2a clinical trial of molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. *Sci Transl Med.* 2022;14(628):ab17430.
- 16 Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al.; MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med* 2021;386:509–20.
- 20 Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al.; EPIC-HR Investigators. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2022;NEJMoa2118542.
- 21 Li P, Wang Y, Lavrijsen M, Lamers MM, de Vries AC, Rottier RJ, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant is highly sensitive to molnupiravir, nirmatrelvir, and the combination. *Cell Res.* 2022:1–3.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2022.09108>.

Correspondance:
Prof. Dr méd. Parham Sendi
Institut für
Infektionskrankheiten
Universität Bern
Friedbühlstrasse 51
CH-3001 Bern
[parham.sendi\[at\]
ifk.unibe.ch](mailto:parham.sendi[at]ifk.unibe.ch)