



HAL
open science

L'activité Antivirale des Polysulfates : un Moyen Complémentaire pour Lutter Contre le SARS-CoV-2 et ses Variants

Michel Vert

► **To cite this version:**

Michel Vert. L'activité Antivirale des Polysulfates : un Moyen Complémentaire pour Lutter Contre le SARS-CoV-2 et ses Variants. 2021. hal-03157294

HAL Id: hal-03157294

<https://hal.science/hal-03157294>

Preprint submitted on 3 Mar 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

L'activité Antivirale des Polysulfates : un Moyen Complémentaire pour Lutter Contre le SARS-CoV-2 et ses Variants

Michel Vert

Université de Montpellier - CNRS - ENSCM, IBMM UMR CNRS 5247, Faculté de pharmacie, 15 Avenue Charles Flahault, 34091, Montpellier Cedex 5

Courriel : michel.vert@umontpellier.fr

Résumé : Les polyanions sont des macromolécules chargées négativement connues depuis plusieurs décennies pour leur activité inhibitrice envers divers coronavirus *in vitro*, notamment le virus du SIDA. Cette activité repose sur la formation d'un complexe entre une espèce anionique, le polyanion, et les spicules protéiques de surface qui sont, pour les chimistes macromoléculaires, des polymères cationiques. A cet égard, les polyanions de type polysulfate peuvent être considérés comme des anticorps non-spécifiques en termes d'inhibition, de stabilité et d'efficacité. Malheureusement, cette activité antivirale observée *in vitro* n'a pas été confirmée *in vivo*, notamment dans le cas du SIDA, probablement en raison d'interactions avec des éléments sanguins cationiques. Pour cela, les virologues ont abandonné la perspective d'une exploitation thérapeutique des polyanions. Cependant, le jeu n'est peut-être pas terminé dans le cas des coronavirus comme le SRAS-CoV-2 et ses mutants qui infectent par les voies respiratoires et non par le sang. Des stratégies sont proposées pour montrer que le virus peut être attaqué par l'héparine ou d'autres polysulfates avant qu'il atteigne les cellules des voies respiratoires ou en amont lorsque les gouttelettes et les aérosols sont encore dans l'atmosphère. Les moyens techniques existent mais des tests préalables sont nécessaires lorsque la thérapie humaine concerne des virus pathogènes. Pour cela, l'intervention des virologues est indispensable. Malgré leur intérêt, les polysulfates restent étonnamment ignorés apparemment sans raison autre que celle de l'échec pour le SIDA alors que le SARS-CoV-2 infecte les voies aériennes.

Mots clés : polyanion, polysulfate, coronavirus, grippe, SARS-CoV-2, Covid 19, complexe polyélectrolytique, barbotage

Introduction

Les polyméristes qui ont orienté, il y a plusieurs décades, leur activité de chercheurs vers l'interface entre la chimie et la biologie se sont intéressés très tôt aux interactions entre les macromolécules artificielles (non-naturelles) et les éléments du vivant: tissus, cellules et biomacromolécules (protéines, polynucléotides et polysaccharides). Conjointement avec les biologistes, ils ont montré que les macromolécules polyélectrolytes artificielles, très modestes modèles des biomacromolécules, étaient des acteurs thérapeutiques potentiels. Quoique cyto- et hémo-toxiques, les polycations sont couramment proposés pour la transfection non virale de gènes. Quant aux polyanions, il y a longtemps qu'ils sont connus comme capables d'inhiber l'infection de cellules par de nombreux virus *in vitro* [1]. Cette activité inhibitrice a été confirmée à de nombreuses reprises depuis, notamment dans le cas des polysulfates [2-4]. Elle a stimulé les recherches pour une exploitation comme moyen de lutter contre les virus *in vivo*, notamment le VIH, mais aussi contre d'autres virus à couronne circulant dans le sang ou à cible vaginale [5]. Dans tous les cas, force a été de constater que l'inhibition remarquable *in*

vitro n'était pas observée *in vivo*. L'échec, notamment dans le cas du virus du SIDA, était probablement dû à des interactions avec des éléments cationiques du sang. Les virologues ont donc à juste titre considéré les polyanions comme inexploitable dans la lutte antivirale.

Pour le spécialiste des macromolécules synthétiques, un coronavirus, dont les spicules de surface sont chargés positivement, n'est qu'une nanoparticule cationique. C'est le cas du VIH, des virus grippaux, du MERS, du SRAS-CoVx et des mutants. Comme toute nanoparticule cationique, ces virus peuvent interagir avec les polyanions et plus particulièrement avec les polysulfates plus efficaces que les polycarboxylates. L'action inhibitrice qui en résulte a été rappelée dans des revues récentes [6-7]. Face à l'absence de médicaments pour traiter la maladie Covid-19, comme largement souligné par les médias, reconsidérer l'activité antivirale des polysulfates est une voie de recherche qui aurait dû être prospectée en vue d'une exploitation anti SARS-CoV-2, ce virus infectant via les voies aériennes et non via le sang. Or, les polysulfates en sont toujours au stade de la démonstration d'activité anti SARS-CoV-2 *in vitro* [7]. L'échec historique des tentatives d'application au virus du SIDA reste la raison du vide actuel. Pourtant, il est évident que les virus aériens sont définitivement différents du VIH.

Cette brève communication examine pourquoi et comment les polysulfates pourraient être testés, voire exploités, pour inhiber les particules virales du SRAS-CoV-2 avant qu'elles atteignent les cellules pulmonaires et d'autres cellules cibles présentes dans les voies respiratoires.

L'attaque au niveau des voies respiratoires

Un virus SRAS-CoV-2 enfermé dans une cellule infectée est quasiment inaccessible aux macromolécules, en particulier celles du type polysulfate. En revanche, il est accessible et vulnérable tant qu'il n'a pas atteint et pénétré une cellule des voies aériennes où il se reproduit, ou encore lorsque la reproduction est terminée et que les particules virales nouvellement générées quittent la cellule hôte. Des images de microscopie électronique ont bien démontré la présence de particules virales accessibles entre les cils dans les alvéoles pulmonaires.

Dans le cas d'un vaccin, l'inhibition immunitaire d'un virus résulte de l'activité d'un anticorps selon un mécanisme biologique complexe agissant normalement par l'intermédiaire du sang. En revanche, l'inhibition par un polyanion dans les voies respiratoires est basée uniquement sur la chimie et la physico-chimie. Malgré cette différence, les deux mécanismes inhibiteurs sont comparables. Le vaccin génère des anticorps spécifiques qui inhibent le virus en interagissant avec la partie antigène selon un processus de reconnaissance spécifique dit clé-serrure. Si la complexation antigène-anticorps inhibe le virus, empêche la prolifération et minimise les conséquences de la maladie, elle n'empêche pas nécessairement la contagion car la complexation est postérieure à l'infection. Les polyanions inhibent également le virus mais la complexation se fait avec les spicules cationiques, outil du virus pour détecter et pénétrer dans ses cellules cibles. L'interaction est de type électrostatique coopératif. En conséquence, elle est non spécifique, quasi immédiate et conduit à des complexes difficiles à déstabiliser [8]. Un polysulfate antiviral administré par les voies respiratoires peut donc être considéré comme un anticorps agissant à l'extérieur des cellules des voies respiratoires, c'est-à-dire dans des conditions analogues aux conditions *in vitro*.

Les voies respiratoires comprennent le nez, la bouche, les bronches et des branches de plus en plus petites qui se terminent par de très petites alvéoles. Les cavités buccale et nasale sont faciles d'accès en utilisant, par exemple, une solution aqueuse administrée par gargarisme ou par pulvérisation. L'accès aux alvéoles pulmonaires est plus difficile mais la nébulisation des aérosols le permet [9]. Dans les trois cas, une fois que les particules inertes du complexe polysulfate-virus sont formées dans le mucus, elles peuvent fondamentalement être éliminées des voies respiratoires en

suivant la remontée des sécrétions qui sont les moyens naturels disponibles pour éliminer les particules, les poussières, les nanoparticules et les molécules que nous inhalons toute la journée en respirant. Bien sûr, rien n'est parfait en thérapie. Il existe plusieurs objections potentielles indépendantes de l'action négative du sang.

La première objection, fréquente dans le domaine des polymères artificiels à visée thérapeutique, concerne la biocompatibilité. Contrairement aux polymères chargés positivement qui sont toxiques, les polyanions, et les polysulfates en particulier, sont très bien tolérés lorsqu'ils sont administrés par voie intramusculaire ou intraveineuse. Une incompatibilité avec l'épithélium des voies aériennes est donc peu probable mais doit être évaluée. Parmi les polysulfates utilisables, on trouve les héparines, les dextrans sulfates, les chondroïtine sulfates, les fucoïdanes, l'héparane sulfate, dont certains déjà exploités en pharmacologie, et même le polystyrène sulfonate qui est un polyanion artificiel industriel [6-7].

La deuxième objection concerne une interaction inhibitrice possible avec les composants des sécrétions nasale, buccale et bronchique. Les mucines sont les principales. Le rôle de ces glycoprotéines est de maintenir le mucus neutre et à l'état de gel [10]. Le risque d'inhibition des molécules polysulfate à ce stade devrait être faible aussi. Quoi qu'il en soit, la compatibilité et la rétention d'activité peuvent être facilement vérifiées expérimentalement à l'aide de sécrétions aériennes, de virus et de tests pour détecter le virus.

Si les objections précédentes peuvent être surmontées, la perspective de l'usage thérapeutique chez l'homme impose, comme pour tout nouveau médicament, des tests pharmacologiques et une optimisation. Dans le cas présent, ces exigences concernent un virus pathogène auquel les chimistes n'ont pas accès.

Les raisons justifiant d'étudier l'action antivirale des polysulfates administrés par voie respiratoire sont nombreuses:

- 1) les fondamentaux existent comme indiqué ci-dessus;
- 2) les tests préliminaires sont relativement simples et peuvent être complétés en peu de temps; le vison d'élevage (néovison vison) pouvant peut-être servir de modèle animal ;
- 3) les quantités de polysulfate à administrer sont à déterminer mais doivent rester de l'ordre de quelques mg par millilitre;
- 4) L'inhibition antivirale lutterait contre la contagion mais pourrait également être partiellement thérapeutique en minimisant la charge virale dans les alvéoles pulmonaires;
- 5) différents polysulfates sont disponibles;
- 6) les polysulfates ne sont pas spécifiques et devraient donc être actifs contre tout mutant doté de spicules cationiques.

Pour toutes ces raisons, le jeu en vaut la chandelle. Dans le domaine de la recherche thérapeutique et de l'innovation, il ne faut jamais dire «jamais» lorsqu'il s'agit de sauver des vies. Quoi qu'il en soit, attaquer le virus dans les voies respiratoires n'est pas la seule solution.

L'attaque au niveau de l'atmosphère

L'action inhibitrice des polyanions sur les coronavirus à protéines de surface positives n'est pas limitée aux voies respiratoires. Elle peut être également et plus facilement exploitée dans l'atmosphère où se trouvent les gouttelettes et les aérosols plus ou moins dispersés qui véhiculent le virus. La capture au niveau des voies respiratoires humaines exige l'approbation des agences réglementaires. Ce n'est pas le cas dans l'atmosphère car les conditions sont alors comparables aux conditions *in vitro*. Toutefois, c'est maintenant la capture de très petits vecteurs gouttelettes et aérosols dispersés dans l'environnement qui est problématique. Le lavage extérieur à grande échelle convient aux surfaces mais est beaucoup moins efficace dans le cas des vecteurs très dispersés dans

l'air. La filtration et l'ultrafiltration sont utilisées dans l'industrie pour éliminer les particules et les nanoparticules générées dans l'atmosphère des bâtiments. Ces techniques sont également utilisées pour éliminer des microbes et même des virus, mais elles nécessitent alors des filtres haute performance complétés par une source de lumière ultraviolette. En 2017, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a déclaré à propos des virus que *«les données scientifiques collectées et analysées ne permettent pas de démontrer l'efficacité et la sécurité en conditions réelles d'utilisation des appareils d'épuration de l'air intérieur fonctionnant sur les principes de la catalyse ou de la photocatalyse, du plasma, de l'ozonation ou de l'ionisation»*. L'activité antivirale des polysulfates n'est pas concernée car elle est fondée sur la chimie.

Pour capturer et inhiber les particules virales type grippe ou SARS-CoV-2, il est possible de faire appel au barbotage dans une solution aqueuse contenant un polysulfate. L'intérêt du bullage d'air dans un milieu virucide de type polyanion n'est pas nouveau. Il a été évoqué dans la littérature scientifique sans détail pratique [5]. La capture des gouttelettes et des aérosols par barbotage dans l'eau contenant un polysulfate, composé non-volatile, peut être réalisé à l'aide d'un équipement sans ultrafiltre, simple et moins cher. Ce type d'équipement semble encore à développer. On pourrait, par exemple, adapter les dispositifs de purification de l'air existants pour élaborer de petits dispositifs électriques éventuellement alimentés par batterie à placer sur des tables dans des salles à manger ou des bureaux. L'industrie de l'électroménager pourrait développer rapidement de tels équipements. Les équipements industriels disponibles pourraient quant à eux être simplifiés en éliminant les ultrafiltres et les sources UV et adaptés à des pièces plus grandes. L'ingénierie nécessaire ne semble pas hors de portée.

Conclusion

Personne ne peut contester la gravité du moment et l'absence de solution thérapeutique même si les vaccins nouvellement apparus semblent prometteurs pour atténuer les effets dramatiques de la maladie Covid-19 en attendant l'immunisation collective. La probabilité d'inhiber le virus SARS-CoV-2 et ses variants par une solution de polysulfate dans les voies respiratoires ou par bullage dans une machine extérieure est assez élevée. En effet, elle est étayée par la littérature récente et par des arguments solides relevant de la polymérogie*. La capture du virus avant qu'il atteigne ses cellules cibles pourrait se révéler nouveau moyen de traiter les patients, de prévenir l'infection et la contagion y compris par des mutants, et de permettre la réouverture des lieux fermés comme les théâtres, restaurants, musées, salles de classe, etc. Le jeu en vaut la chandelle. Encore faut-il que les tests préalables nécessaires pour confirmer ou infirmer les attentes soient réalisés.

De nombreuses autres molécules telles que l'hydroxychloroquine ont été testées en dehors de leur activité pharmacologique approuvée. Le SARS-CoV-2 n'est pas le seul virus concerné. D'autres virus aériens et leurs mutants le sont aussi. Alors, pourquoi les polysulfates sont-ils toujours considérés comme sans intérêt dans la lutte contre ces virus? La réponse n'est certainement pas : « parce qu'ils n'ont pas réussi à éliminer le virus du SIDA ».

*Le terme polymérogie est un néologisme encore peu utilisé qui reflète l'ensemble des composantes de la science des macromolécules et des composés macromoléculaires (matières et matériaux) qu'ils soient synthétiques ou naturels car, fondamentalement, ils relèvent tous des mêmes fondamentaux chimiques et physico-chimiques, même si c'est à des degrés de complexité très différents [11].

References

[1] R.M. Ottenbrite, Bioactive Carboxylic Acid Polyanions. In: C.G. Gebelein, C.E. Carraher (eds), Bioactive Polymeric Systems. Springer, Boston, MA, (1985) Chap. 2. (https://doi.org/10.1007/978-1-4757-0405-1_18).

- [2] E. Gonzalez, B. Alarcon, L. Carrasco, Polysaccharides as Antiviral Agents: Antiviral Activity of Carrageenan, *Antimicrob. Agents Chem.*, 1987, p.1388-1393.
- [3] Lüscher-Mattli M. Polyanions : a lost chance in the fight against HIV and other virus diseases? *Antivir. Chem. Chemother.* **2000**, 11, pp. 249-59.
doi: 10.1177/095632020001100401. PMID: 10950387.
- [4] A. C. Couffin-Hoarau, A. M. Aubertin, M. Boustta, S. Schmidt, J. A. Fehrentz, J. Martinez, M. Vert, "Peptide-Poly(L-lysine citramide) Conjugates and their In Vitro Anti-HIV Behavior," *Biomacromolecules*, 2009, 10, p. 865-876
- [5] T. Ghosh, K. Chattopadhyay, M. Marschall, P. Karmakar, P. Mandal, B. Ray, Focus on antivirally active sulfated polysaccharides: From structure–activity analysis to clinical evaluation, *Glycobiology*, 2009, 19, 2–15, <https://doi.org/10.1093/glycob/cwn092>
- [6] P. S. Kwon, H. Oh, S.-J.Kwon, et al., Sulfated polysaccharides effectively inhibit SARS-CoV-2 in vitro, *Cell Discovery*, (2020) 6:50 (<https://doi.org/10.1038/s41421-020-00192-8>).
- [7] Rachel H. Bianculli, Jonathan D. Mase, and Michael D. Schulz, Antiviral Polymers: Past Approaches and Future Possibilities, *Macromolecules*, 2020, 53, 9158–9186
- [8] A.E. Machinskaya, L. Leclercq, M. Boustta, M. Vert, V.V. Vasilevskaya, Salt Effects on Macrophase Separations in Non-Stoichiometric Mixtures of Oppositely Charged Macromolecules: Theory and Experiment, *Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.*, **2016**, 54, p. 1717-1730.
- [9] Groupe aérosolthérapie de la Société de Pneumologie de langue Française, GAT-form, Module de formation aérosol, **2003**. <https://www.splf.org>
- [10] R. Bansil, B. S. Turner, Mucin structure, aggregation, physiological functions and biomedical applications, *Current Opinion in Coll. & Interface Sci.*, **2006**, 11, p. 164 – 170.
doi:10.1016/j.cocis.2005.11.001.
- [11] M. Vert, "Prebiotic Macromolecules and Today's Biomacromolecules in the Light of Polymerology," *Europ. Polym. J.*, **2016**, 100, p. 25-36.