

## GRIPPE

Faire du neuf  
avec du vieux

Les virus de la grippe mutent en permanence et la recherche de nouvelles molécules thérapeutiques a du mal à suivre le rythme. Et si, en fouillant dans notre armoire à pharmacie, nous mettions la main sur un médicament à l'efficacité « antigrippe » jusqu'alors insoupçonnée ?

« Rien ne se perd, rien ne se crée, tout se transforme », énonçait le chimiste Lavoisier au XVIII<sup>e</sup> siècle. Mais peut-on vraiment tout recycler ? Prenons l'exemple d'un médicament : est-il vraiment destiné à soigner une seule et unique maladie ? Eh bien non ! Il aurait entre 6 et 13 cibles cellulaires différentes en réalité. Il n'est donc pas surprenant que 30 % des nouveaux traitements autorisés sur le marché par l'agence américaine du médicament soient des médicaments repositionnés. Que sont-ils ? Il s'agit de molécules préexistantes, qui ont déjà fait leurs preuves pour la plupart, et que l'on réutilise à d'autres fins thérapeutiques. Moins coûteux et plus rapide que le développement de composés pharmaceutiques *de novo*, leur « recyclage » ou repositionnement présente

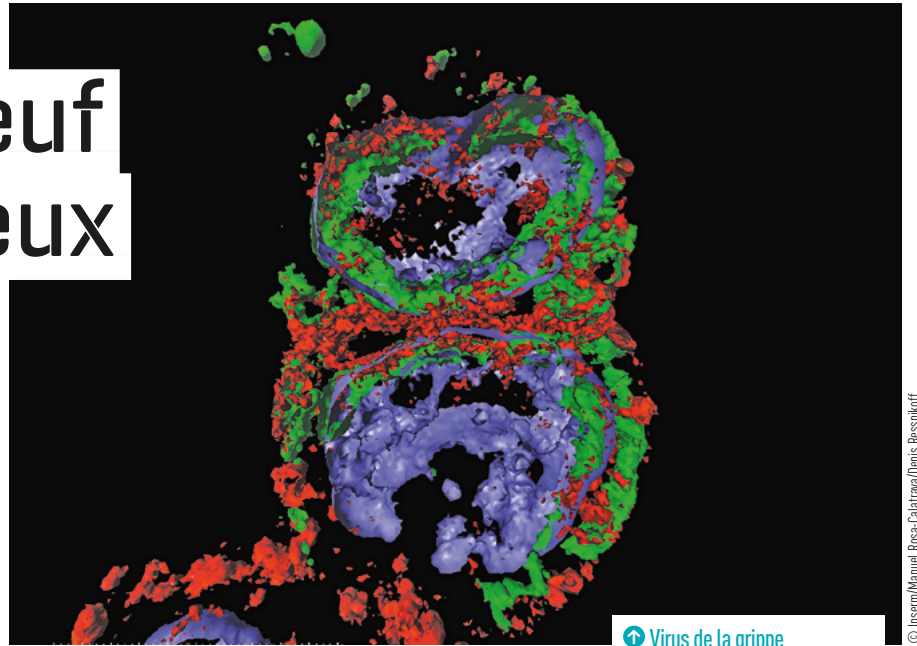
aussi un meilleur taux de réussite. Et c'est donc cette stratégie que Manuel Rosa-Calatrava, directeur de recherche Inserm au sein de l'équipe VirPath à Lyon et cofondateur de la startup Signia Therapeutics, a choisi afin d'identifier de nouvelles molécules efficaces contre la grippe.

## Des virus en perpétuelle mutation

Chaque année, les virus de la grippe sont à l'origine de plus d'un milliard d'infections à travers le globe. On recense 3 à 5 millions d'infections sévères, où le pronostic vital des patients est engagé, et entre 300 000 et 650 000 décès. « Étant donné le potentiel pandémique de ces virus, la grippe constitue une problématique sanitaire majeure, souligne le chercheur. De plus, nous disposons d'un arsenal limité en matière d'efficacité des antiviraux classiques et de protection des vaccins, du fait des mutations récurrentes des virus qui circulent. » En effet, il n'est pas rare qu'émergent des souches virales, résistantes aux traitements classiques ou qui ne correspondent pas complètement à celles utilisées pour élaborer le vaccin annuel. « Dans ce contexte, développer des composés antiviraux qui ciblent un déterminant précis du virus, c'est faire un pari risqué car une seule

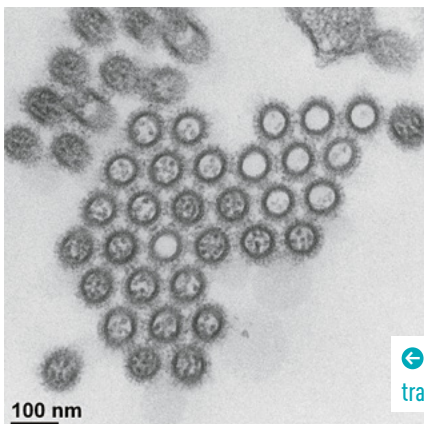
mutation peut suffire à les rendre inefficaces. Notre équipe a donc opté pour une stratégie qui vise à traiter les cellules de l'hôte, dont dépendent les virus pour se multiplier, sans se focaliser sur un composant ou une fonction cellulaire unique. Le but est d'avoir une action antivirale la plus large possible, tout en diminuant les risques de résistance. »

C'est en passant au crible 1309 molécules de la base de données Connectivity Map du Broad Institute [créée par le MIT et l'université d'Harvard en 2004, elle met en relation des profils de maladies avec ceux de médicaments potentiels, ndlr.] que Manuel Rosa-Calatrava et ses collaborateurs ont mis en évidence le potentiel antiviral du diltiazem, un antihypertenseur. « Lorsqu'une cellule est infectée, le profil d'expression de ses gènes, appelé "signature transcriptomique", est profondément chamboulé. Aussi, cette signature de l'infection reflète un état de la cellule globalement favorable au virus. En toute logique, une empreinte inverse devrait correspondre à un état cellulaire défavorable à l'infection. Sur la base de cette hypothèse et de signatures de patients infectés, nous avons donc sélectionné des molécules qui induisent des signatures "antigrippe" caractéristiques. » Puis, les propriétés antivirales des candidats à haut potentiel ont été évaluées dans un modèle de muqueuse épithéliale pulmonaire humaine, reconstituée en laboratoire, et chez la souris. Résultat : non seulement le diltiazem inhibe bel et bien lesdits virus, mais il permet



↳ Virus de la grippe

© Inserm/Manuel Rosa-Calatrava/Denis Resnikoff



© Inserm/Manuel Rosa-Calatrava

↳ Observation en microscopie électronique à transmission de virus influenza H1N1 pandémique

aussi d'augmenter l'effet antiviral de l'oseltamivir, utilisé habituellement pour soigner la grippe. « Grâce à notre technologie fondée sur des signatures transcriptomiques établies à partir de patients, les mécanismes d'action du diltiazem ont pu être élucidés a posteriori. Cette molécule stimule en réalité la réponse immunitaire des cellules épithéliales pulmonaires. Ainsi, en limitant la multiplication du virus, et donc sa faculté de muter, l'utilisation du diltiazem en association avec l'oseltamivir pourrait freiner le développement de résistances virales. » L'essai clinique de phase 2 **Flunext** est en cours dans 25 centres d'investigation clinique en France, afin d'évaluer la combinaison diltiazem/oseltamivir dans la prise en charge des patients atteints de grippe sévère et admis en service de réanimation.

## Un enjeu sanitaire

Car, la grippe peut avoir de lourdes conséquences sur la santé publique. **Julien Poissy**, du pôle de médecine intensive et réanimation au CHRU de Lille, dirige cet essai clinique. « Chaque année, nous sommes surpris par le type de virus qui circule dans la population, la gravité des symptômes ou encore les tranches d'âge touchées. Il est donc urgent d'envisager de nouvelles stratégies, assure-t-il. Les malades que nous soignons sont en défaillance respiratoire et ont besoin d'une assistance ventilatoire mécanique, plus ou moins invasive selon leur état. » Sur trois à quatre saisons grippales, de novembre à janvier, l'objectif des cliniciens est d'inclure un

effectif total de 176 patients graves dans cet essai. « Nous espérons que la combinaison diltiazem/oseltamivir soit aussi efficace chez l'Homme qu'en laboratoire. Car l'oseltamivir est actuellement utilisé seul et constitue un traitement satisfaisant uniquement chez les malades qui sont pris en charge en ambulatoire. Son impact clinique reste largement insuffisant chez les patients les plus graves, dont le pronostic vital est engagé. C'est pourquoi, dans l'essai clinique que nous menons, le critère de jugement principal est le pourcentage de malades survivants, qui ont éliminé le virus de leur organisme après 7 jours de traitement. Il y a donc un bénéfice espéré à la fois en matière de survie des patients et de durée des symptômes. » Il faudra attendre 2021 pour statuer sur la pertinence de cette thérapie combinatoire chez l'Homme. Néanmoins, l'innovation autour du diltiazem, elle, est déjà en marche. Manuel Rosa-Calatrava collabore avec **Nathalie Heuzé-Vourc'h**, directrice de recherche Inserm au Centre d'étude des pathologies respiratoires de Tours, afin d'optimiser les conditions d'administration de la molécule. « Il est plus pertinent d'avoir recours à l'inhalation pour les traitements à visée respiratoire. L'apport du médicament, sous la forme d'un aérosol, se fait directement au niveau des poumons ce qui permet de concentrer le principe actif dans la zone ciblée. L'efficacité thérapeutique peut ainsi être accrue et les effets indésirables limités », détaille l'experte en aérosolthérapie. Avec son équipe, elle teste plusieurs types de générateurs pour disperser la solution médicamenteuse sous forme d'un

nuage de fines gouttelettes, inhalables par le patient. « Nous vérifions que le composé reste actif et que les propriétés aérodynamiques du nuage de diltiazem sont compatibles avec son dépôt dans un territoire donné de l'appareil respiratoire. Ensuite, les performances du couple générateur d'aérosol/diltiazem seront évaluées afin de prédire la quantité délivrée localement et de pouvoir le tester chez l'Homme. » Il faudra donc patienter encore quelques années avant que les malades puissent humer le précieux nuage. À noter enfin que la nouvelle indication thérapeutique du diltiazem, protégée par deux brevets depuis 2018, est également valable contre d'autres agents infectieux respiratoires, tels que le virus respiratoire syncytial, bien connu des pédiatres et pour lequel aucun traitement antiviral ni vaccin efficace n'est aujourd'hui disponible sur le marché. Comme quoi, les fonds de tiroirs des pharmaciens regorgent encore de trésors à redécouvrir !

**Marie Terol**

**Essai clinique de phase 2.** Essai réalisé sur 100 à 300 volontaires malades avec pour objectif de déterminer la dose minimale efficace de produit et d'éventuels effets inattendus

**Manuel Rosa-Calatrava :** unité 1111 Inserm/Université Claude Bernard-Lyon 1/École normale supérieure de Lyon/CNRS, Centre international de recherche en infectiologie (CIRI)

**Julien Poissy :** unité 995 Inserm/Université de Lille/CHRU de Lille, Centre international de recherche sur l'inflammation de Lille (LIRIC)

**Nathalie Heuzé-Vourc'h :** unité 1100 Inserm/Université de Tours

Pizzorno et al. *Front Immunol.*, janvier 2019 ; doi : 10.3389/fimmu.2019.00060

Pizzorno et al. *Front Immunol.*, mars 2019 ; doi : 10.3389/fimmu.2019.00531

↓ Manipulation de virus influenza H5N1 dans le laboratoire BSL3 (plateforme expérimentale de haute sécurité) de l'équipe VirPath

