

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

