

## 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

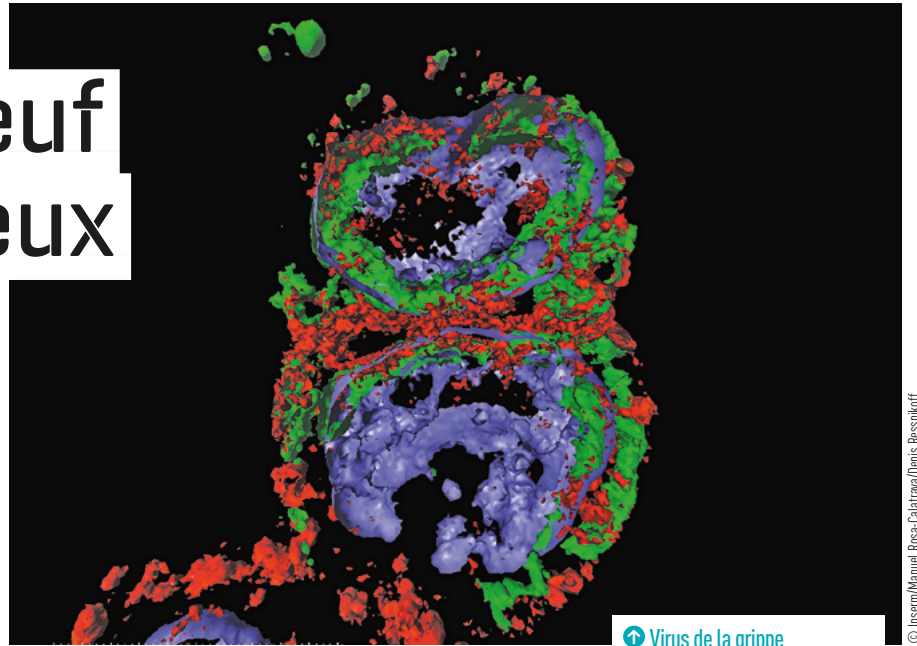
aussi un meilleur taux de réussite. Et c'est donc cette stratégie que Manuel Rosa-Calatrava, directeur de recherche Inserm au sein de l'équipe VirPath à Lyon et cofondateur de la startup Signia Therapeutics, a choisi afin d'identifier de nouvelles molécules efficaces contre la grippe.

## 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

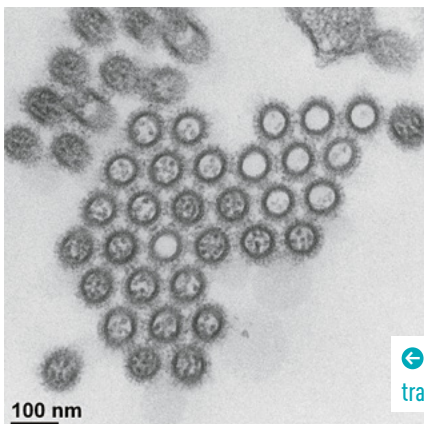
mutation peut suffire à les rendre inefficaces. Notre équipe a donc opté pour une stratégie qui vise à traiter les cellules de l'hôte, dont dépendent les virus pour se multiplier, sans se focaliser sur un composant ou une fonction cellulaire unique. Le but est d'avoir une action antivirale la plus large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