Rédaction : 4 rue Montrochet, 69002 Lyon - 04 78 14 76 00 - lprrhone@leprogres.fr ; Publicité : 04 72 22 24 37 - lprpublicite@leprogres.fr

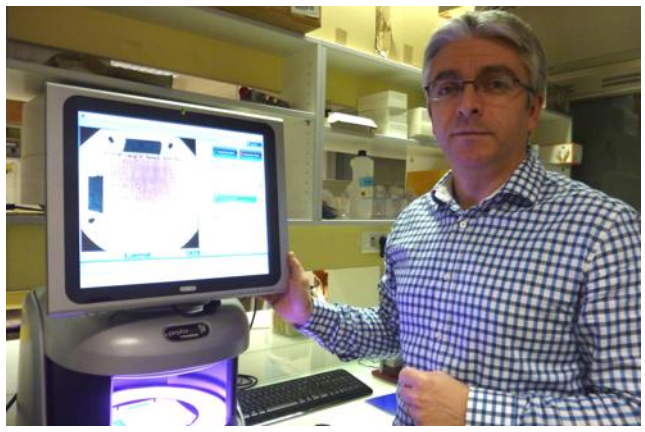
Comment la recherche lyonnaise essaie de mieux soigner la grippe

Santé. Le laboratoire VirPath développe des brevets pour améliorer les antiviraux et les vaccins alors que le vaccin 2014 pourrait se révéler moins efficace qu'attendu.

Le virus de la grippe est un casse-tête sans fin car il mute en permanence. Chaque année, l'épidémie est donc due à de nouvelles souches virales, à partir desquelles il faut créer de nouveaux vaccins. Mais entre la mise au point et la commercialisation du vaccin, 6 à 9 mois plus tard, le virus peut évoluer, rendant alors la protection moins efficace (lire ci-dessous). Ces mutations expliquent également la faible efficacité des antiviraux comme le Tamiflu.

Le virus de la grippe est donc un casse-tête qui occupe depuis longtemps les chercheurs notamment ceux du laboratoire de virologie et pathologie humaine VirPath (HCL, Université Cl-Bernard Lyon 1, Inserm), spécialisé dans les virus respiratoires pathogènes ré-émergents, installé sur le domaine de la Buire à Lyon.

Leur idée pour améliorer les traitements contre la grippe : ne plus cibler ce virus mutant mais les cellules attaquées par le virus. « On diminue ainsi le risque de résistance. L'objectif est aussi de mettre au point des traitements à large spectre ciblant d'autres virus », explique le Dr Manuel Rosa-Calatrava, directeur adjoint de VirPath. Dans cette stratégie, les chercheurs caractérisent tout d'abord la signature du virus puis ils cherchent la molécule qui a la signature inverse. Et c'est dans les médicaments déjà commercialisés qu'ils cherchent cette molécule. « C'est plus avantageux en temps et en coût économique, que de mettre au point de nouvelles molécules », poursuit Manuel Rosa-Calatrava. Outre les intérêts économiques, avoir recours à la pharmacopée existante représente une « force de réaction rapide » en cas de pandémie grippale. Le premier médicament identifié a été le Gutron, un médicament contre l'hypotension agissant sur les vaisseaux sanguins et sur les cellules respiratoires. Une étude menée sur 80 patients grippés au cours de l'hiver dernier n'a pas révélé d'effets secondaires. Un brevet a donc été déposé pour une nouvelle indication thérapeutique de ce médicament.



■ **L'alliance de la recherche fondamentale de VirPath et de la technologie de Calixar permet de sélectionner des antigènes de haute performance**. Photo S.M.

Un modèle pour la bronchiolite

Depuis, les chercheurs ont amélioré leur méthode en réussissant à identifier la signature de l'infection non plus in vitro à partir du virus mais in vivo, chez des patients grippés. Le Gutron est à nouveau « sorti » en signature inverse mais une autre molécule l'a devancée - son nom n'est pour le moment pas divulgué car le brevet est en cours de dépôt-. Elle s'est montrée beaucoup plus efficace que le Tamiflu chez la souris grippée. Les études sur l'homme devraient être menées à l'hiver 2015/16. Validé pour le virus H1N1 devenu saisonnier depuis plusieurs années, ce modèle est sans doute « transposable » à d'autres souches virales de la grippe et à d'autres virus respiratoires comme celui du coronavirus ou celui de la bronchiolite des nourrissons, pathologie pour laquelle il n'existe pas de traitement médicamenteux. VirPath a reçu un financement de l'Agence nationale de recherche (ANR) et de la région pour poursuivre ces recherches prometteuses. ■

Sylvie Montaron

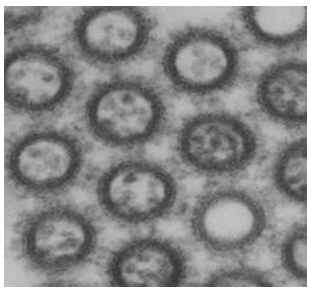
2014 : des questions sur l'efficacité du vaccin

Après des chercheurs québécois, les centres de contrôle et de prévention des maladies (CDC) des Etats-Unis viennent d'alerter à leur tour sur une moins bonne efficacité du vaccin 2014. En effet, l'une des trois souches utilisées pour les vaccins, la H3N2, aurait muté en été. Le vaccin serait donc potentiellement moins efficace qu'attendu. Mais « la situation est complexe », explique le Pr Bruno Lina, directeur de VirPath et du Centre national de référence sur la grippe pour le sud de la France. « C'est le début de l'épidémie aux Etats-Unis et deux virus co-circulent en même temps. On ne sait pas lequel sera le plus important. » Quant à la France, il y a trop peu de virus en circulation actuellement. Chez les six malades ayant développé des formes graves, nécessitant une hospitalisation en réanimation, 3 virus B et 3 virus A dont deux A (H3N2) et un A (H1N1) ont été détectés.

Pour le moment, l'activité de la grippe reste faible en France avec un taux d'incidence de 77 cas pour 100 000 habitants en dessous du seuil épidémique de 168 cas pour 100 000 habitants même si certaines régions sont déjà en situation épidémique. En Rhône-Alpes, le taux d'incidence est de 117 cas pour 100 000 habitants depuis le début du mois de décembre..

Un premier pas vers des vaccins plus efficaces avec moins d'antigènes

Chaque année, la mise au point du vaccin contre la grippe est une sorte de pari. En février, l'OMS décide quelles seront les trois souches qui entreront dans la composition du vaccin pour l'hiver suivant dans l'hémisphère nord. Mais quand cette épidémie commence six à neuf mois après l'élaboration du vaccin, il peut arriver que l'une ou plusieurs couches aient muté comme c'est le cas cette année (voir ci-contre). Les taux d'efficacité des vaccins contre la grippe connaissent ainsi de fortes variations. « Quand une variation intervient, on perd un tiers de l'efficacité du vaccin en terme de personne infectée avec le nouveau virus », explique le Pr Bruno Lina, directeur du Centre national de référence sur la grippe pour le sud de la France. Mais l'efficacité peut chuter à 15 % comme en 1997 après une mutation du virus H3N2. Il y a quelques années, l'efficacité du vaccin était tombée à 40-45 % après une mutation sur le virus B, sachant qu'une « bonne » efficacité se situe aux alentours de 70 %.



■ **Le virus influenza H1N1 pandémique observé au microscopie électronique.** Photo M. Rosa-Calatrava/VirPath/UCBL

Les chercheurs du laboratoire VirPath essayent d'améliorer l'efficacité des vaccins. Ici, le pari est de permettre aux industriels « de produire plus vite avec des antigènes de meilleure qualité », explique le Dr Manuel Rosa-Calatrava, directeur adjoint du laboratoire. Les processus de fabrication altèrent en effet fortement les antigènes. Il en faut ainsi une quantité importante pour fabriquer un vaccin et/ou améliorer leurs performances du vaccin à l'aide d'adjuvants comme l'aluminium. Dans ce projet, VirPath a allié ses compétences sur la caractérisation des génomes des virus, à celles de la société lyonnaise Calixar qui a mis au point une chimie particulière préservant les antigènes. Leurs travaux ont porté sur les antigènes vaccinaux contre le virus H1N1 devenu saisonnier depuis 2010. Les antigènes ainsi produits en œuf au sein du laboratoire VirPath et extraits grâce à la technologie de Calixar se sont révélés six fois plus actifs en comparaison avec les vaccins actuels les plus performants. Mais les chercheurs ont l'ambition de permettre aux industriels de fabriquer des vaccins avec 30 fois moins d'antigènes qu'aujourd'hui. Outre l'intérêt économique – produire autant de vaccins avec moins d'antigènes – et sanitaire – assurer une vaste production en cas de pandémie – ces antigènes à « haute performance » pourraient aussi devenir « une alternative » aux adjuvants mis en cause par les détracteurs de la vaccination. ■

Du fondamental à l'industriel

« Il y a une seule science et les applications que l'on peut en faire. » Manuel Rosa-Calatrava a fait sienne cette maxime de Louis Pasteur. C'est avec cet état d'esprit qu'il défend la recherche fondamentale - génératrice de « nouvelles connaissances » - mais dans le but d'organiser son transfert vers la clinique et l'industrie. Le laboratoire de virologie et pathologie humaine VirPath, spécialisé dans les virus respiratoires pathogènes ré-émergents, a ainsi déposé plusieurs brevets soit en propre (pour ses tutelles : HCL, Université Lyon 1 et Inserm) soit en commun avec des entreprises privées telles Calixar et Imaxio. Associé à l'Organisation mondiale de la santé, VirPath héberge le centre national de référence des virus influenza et dispose d'un laboratoire P3. Outre les traitements et les vaccins, il travaille sur des projets de désinfection au sein du nouveau laboratoire BioVirSafe, créé en collaboration avec PSA (Produits sanitaires aéronefs).