

GRIPPE

Leurrer le virus

La spin-off de l'Inserm AIS Biotech travaille à une nouvelle stratégie de lutte contre les virus influenza, comme ceux responsables de la grippe saisonnière. Le traitement bernerait ainsi les agents infectieux grâce à un sucre.

La grippe saisonnière touche de 2 à 6 millions de personnes chaque année en France. Elle est responsable de 10 000 décès en moyenne par an, dont 90 % de personnes de plus de 65 ans. À l'impact sanitaire s'ajoutent les conséquences économiques avec 2 à 12 millions de jours d'arrêt de travail. Aujourd'hui, la vaccination assure une protection de 80 % chez les adultes en bonne santé et de 60 % chez les personnes âgées. Dans les formes graves, des antiviraux (oseltamivir ou baloxavir) peuvent être prescrits. « *Malheureusement, les vaccins ne protègent pas de la transmission de la grippe. Quant aux antiviraux actuels, ils ont la faiblesse d'induire des mutations qui rendent les virus résistants aux traitements* », indique **Manuel Rosa-Calatrava**, directeur de recherche à l'Inserm et cofondateur d'AIS Biotech. Cette spin-off de l'Inserm, qui a vu le jour en mars 2023, explore une nouvelle voie thérapeutique contre les virus influenza, responsables des différentes formes de grippe. « *Ces virus pénètrent dans les cellules de notre muqueuse nasale en adhérant à un sucre complexe présent sur leur membrane. Ils peuvent alors utiliser les machineries intracellulaires pour se multiplier et induire la maladie. Notre stratégie innovante consiste à leurrer ces agents pathogènes à l'aide d'un sucre administré par un spray nasal. Les virus y adhèrent et peuvent ainsi être évacués avec le mucus. Ce traitement fonctionnerait donc en prévention mais également en traitement de l'infection pour limiter la propagation des virus* », indique Aurélie Juhem, présidente et cofondatrice d'AIS Biotech. Cette ancienne post-doctorante à l'Inserm n'était



➔ Manuel Rosa-Calatrava, cofondateur d'AIS Biotech

pas destinée à travailler dans le domaine de la virologie jusqu'à croiser la route de Manuel Rosa-Calatrava.

La virologie comme terrain de jeu

Soutenue en 2001, la thèse de Manuel Rosa-Calatrava à l'Institut de génétique, biologie moléculaire et cellulaire à Strasbourg porte sur les adénovirus, responsables des pharyngites, des angines, des conjonctivites ou encore des gastroentérites. Il en étudie la biologie fondamentale et les possibilités d'application. Une expérience fondatrice, comme l'explique Manuel Rosa-Calatrava : « *Cela a orienté ma carrière, non seulement en ce qui concerne mon domaine d'activité, la virologie, mais aussi mon état d'esprit : faire de la recherche avec l'objectif de transférer les nouvelles connaissances pour les appliquer et être utile.* » Sa thèse Cifre² est réalisée en partenariat avec Transgene, société de biotechnologie spécialisée dans l'immunothérapie² contre le cancer, qu'il intègre sitôt sa soutenance réussie.

Quatre années plus tard, le scientifique souhaite revenir à la recherche académique. Il devient chargé de recherche Inserm en 2004 et rejoint un laboratoire lyonnais étudiant les adénovirus. En 2005, l'unité s'attaque à un nouvel axe de recherche sur les virus influenza. Manuel Rosa-Calatrava réoriente ses travaux sur les virus respiratoires, sujet qu'il ne quitte plus.

« *Nous avons traversé la pandémie de grippe H1N1 de 2009, qui a bien stimulé nos activités de recherche et structuré mon équipe. Nous nous sommes focalisés sur l'étude des mécanismes d'émergence des virus influenza et nous nous sommes également intéressés au virus respiratoire syncytial (VRS) et au métapneumovirus (hMPV) – tous deux responsables des bronchiolites des jeunes enfants et des pneumopathies sévères chez les personnes âgées.* »

À partir de 2010, en collaboration avec des virologues québécois, il développe de nouvelles stratégies antivirales, qui consistent à repositionner comme antiviraux des molécules prescrites dans le cadre d'autres pathologies, et de nouvelles stratégies vaccinales, qui s'appuient sur un métapneumovirus incapable de se multiplier. Fort de ces recherches, Manuel Rosa-Calatrava cofonde plusieurs start-ups dont Vaxxel en 2019, qui développe un candidat vaccin à délivrance nasale contre les virus respiratoires VRS et hMPV. Entretemps, il est devenu directeur de recherche (2016) et a intégré avec son équipe le Centre international de recherche en infectiologie et cofondé le laboratoire international de recherche Respivir France-Canada, récemment labélisé *joint lab* par l'Inserm.

En 2020, parallèlement à ses nombreux programmes de recherche translationnelle sur le SARS-CoV-2, il débute une collaboration avec le Centre de recherches sur les macromolécules végétales près de Grenoble, notamment avec une équipe spécialisée dans la glycobiologie qui étudie les interactions

entre les glycanes complexes (des sucres) et les protéines. « Cette équipe dispose d'une technologie faisant appel à des bactéries pour synthétiser des glycanes complexes avec des acides saliques, indique le chercheur. Or, ces sucres sont les récepteurs naturels des virus influenza à la surface des cellules du système respiratoire. »

Des sucres dans le nez contre la grippe

Manuel Rosa-Calatrava décèle-là une voie thérapeutique novatrice, un leurre pour les virus influenza, avec un procédé de production industrialisable. Son équipe dispose des modèles précliniques in vitro et in vivo d'infection permettant d'évaluer les propriétés neutralisantes des composés du Centre de recherches sur les macromolécules végétales. En 2021, la SATT Linksum à Grenoble finance le programme collaboratif de recherche pour faire la preuve de concept. Un brevet est déposé par l'Inserm, l'Université

Claude-Bernard - Lyon 1, le CNRS, l'ENS et l'Université Grenoble-Alpes.

Le projet est suffisamment mûr pour créer une start-up. C'est Aurélie Juhem, biologiste de formation et cofondatrice d'une autre start-up soutenue par la SATT grenobloise, qui est choisie pour cofonder et diriger la start-up. AIS Biotech est créée en mars 2023. Entre le prêt d'honneur, le prêt d'amorçage de Bpifrance, un prêt bancaire, la bourse French Tech Emergence, le capital des cofondateurs et la prime du concours I-lab 2023, l'entreprise se lance. « Durant l'année 2023-2024, nous avons notamment validé l'efficacité antivirale du GlycoFlu, le nom de la molécule-leurre, sur différents modèles et avec divers laboratoires », détaille la dirigeante. La prochaine étape consiste à valider l'efficacité du GlycoFlu sur des furets, modèles de référence pour l'évaluation des traitements de la grippe parce que leur tractus respiratoire est très proche de celui de l'être humain. Pour financer cet essai préclinique, l'entreprise doit

lever des fonds à hauteur de 500 000 euros. Au moment où nous mettons sous presse, l'opération est en cours. Aurélie Juhem ajoute : « De la réussite de ce projet dépend également le développement de cette stratégie pour d'autres agents pathogènes, comme les norovirus responsables des gastroentérites ou des bactéries résistantes aux traitements actuels et impliquées dans certaines pathologies comme les maladies nosocomiales. »

Pascal Nguyen

❖ **Cifre (Convention industrielle de formation par la recherche).** Dispositif qui permet à des entreprises d'embaucher un doctorant dont le projet de recherche, réalisé en collaboration avec un laboratoire public, mène à la soutenance d'une thèse

❖ **Immunothérapie.** Traitement stimulant le système immunitaire pour lutter contre des pathologies, comme le cancer ou des maladies dégénératives

❖ **SATT.** Les sociétés d'accélération du transfert de technologie ont pour objectifs la valorisation de la recherche académique et l'amélioration du processus de transfert de technologies vers les marchés socioéconomiques.

Manuel Rosa-Calatrava : unité 1111 Inserm/CNRS/ Université Claude-Bernard - Lyon 1/École normale supérieure



➡ Emilie Laurent, ingénieure d'étude dans l'équipe Virologie et pathologies humaines

RETOUR SUR...

Orixha, un nouveau souffle

S'appuyant sur la ventilation liquidienne, le dispositif Vent2Cool, mis au point par Orixha, permet d'abaisser la température corporelle à 33 °C en moins d'une heure au lieu de quatre aujourd'hui. Cette hypothermie a pour but de protéger les organes vitaux à la suite d'un arrêt cardiaque. Nous avons rencontré les fondateurs de la *spin-off* juste avant le premier confinement, pendant la pandémie de Covid-19. Depuis, la société a levé plus de 11,5 millions d'euros, notamment auprès de l'European Innovation Council Fund et du fonds French Tech Seed de Bpifrance. Ce financement a permis à Orixha de préparer son étude clinique. Étude qui a reçu le feu vert de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en septembre 2024. Une première mondiale pour cette technique.

* voir *Le magazine de l'Inserm* n° 46, Entreprendre « Sauver des vies avec la ventilation liquide », p. 40-41