



Projet financé par l'ANRS



NeuroFlaviNA - Cibler les infections neuroinvasives associées aux flavivirus avec des analogues nucléosidiques

L'objectif du projet NeuroFlaviNA est de fournir une panoplie d'alternatives thérapeutiques antivirales, orientée vers les Orthoflavivirus neurotropes pathogènes ayant une prévalence clinique significative.

Détails du projet

La pandémie de COVID-19 est une nouvelle fois la preuve que les infections virales constituent une sérieuse menace pour la santé publique mondiale et que les autorités sanitaires doivent se tenir prêtes pour réagir vite.

Les principales mesures prises dans ces situations sont le contrôle de la propagation du virus par des mesures de prévention et l'utilisation d'un traitement antiviral spécifique, quand celui-ci est disponible.

Malheureusement, la disponibilité immédiate d'un traitement efficace est souvent absente, notamment quand une nouvelle épidémie se déclare. Pour combattre un virus et mettre en place une stratégie thérapeutique, il faut le connaître *ab initio*, sur de nombreux aspects qui vont de son mode de propagation, son impact sur les défenses immunitaires de l'hôte, son tropisme tissulaire et les symptômes qu'il provoque.

Depuis quelques années, et en particulier depuis la découverte alarmante que le SARS-CoV-2 pouvait présenter une neuro-invasion, responsable des cas de COVID longs, un nouveau défi est apparu: traiter efficacement les infections virales qui se développent dans le cerveau, alors que celui-ci est très peu perméable aux médicaments. En effet, sa structure particulière et la présence unique de la barrière hémato-encéphalique (BHE) qui le protège, en font un organe difficile à traiter sans entraîner des effets secondaires neurotoxiques graves.

Le projet NeuroFlaviNa a pour objectif de relever ce défi dans la recherche de candidats médicaments contre les infections aux orthoflavivirus. L'un des plus connus est le virus de la Dengue, transmis par le moustique tigre et endémique de plusieurs régions françaises et du bassin méditerranéen, provoquant des fièvres et fièvres hémorragiques mortelles si elles ne sont pas prises en charge rapidement. De nombreux autres orthoflavivirus posent également de sérieux problèmes en santé humaine et animale en France et en Europe. Une épidémie liée au virus de l'encéphalite à tiques s'est répandue récemment en France suite à la consommation de produits laitiers. Le virus West-Nile se propage quant à lui rapidement en Europe, provoquant en Italie le décès de plus de 20 personnes en 2023. Ces deux orthoflavivirus, ainsi que l'encéphalite japonaise et le virus Usutu, sont neurotropes et il n'existe à ce jour aucun traitement efficace.

L'objectif du projet NeuroFlaviNA est de fournir un pipeline complet pour concevoir de nouvelles familles de médicaments antiviraux innovants. Le projet est basé sur l'utilisation d'une stratégie ciblée de cheval de Troie visant à détourner les différents modes de franchissement de la BHE. Comme dit précédemment, le passage de la BHE reste un point critique dans le développement de thérapies efficaces. Bien que des méthodes permettant de surmonter cette limitation aient été développées, la majorité d'entre elles sont invasives et entraînent souvent des effets secondaires neurotoxiques graves. L'innovation du projet NeuroFlaviNA réside dans des approches non invasives basées sur des propriétés de ciblage des médicaments antiviraux spécifiquement vers le cerveau, ces approches devraient permettre aux composés de traverser la BHE sans la perturber.

Pour parvenir à cet objectif, le consortium NeuroFlaviNA rassemble 7 partenaires académiques français avec une expertise multidisciplinaire et complémentaire, couvrant la chimie médicinale, la biochimie, la virologie, la neurophysiologie et la physiologie cellulaire. Le projet est découpé en 8 tâches dont 3 sont dédiées à la conception rationnelle et à la préparation des composés cibles, qui seront ensuite testés dans plusieurs modèles, in vitro et in vivo, infectieux pertinents.

- Institut des Biomolécules Max Mousseron (CNRS UMR 5247), Université de Montpellier, ENSCM – Suzanne Peyrottes (**coordinatrice**)
- CEISAM (Institut de Recherche, Université de Nantes) – porte le projet, avec Arnaud Tessier, Jacques Lebreton
- ICOA (Institut de Chimie Organique et Analytique), CNRS UMR 7311, Université d'Orléans – Vincent Roy
- Unité des Virus Emergents, UMR IRD 190 / INSERM U1207, Aix-Marseille Université / Université de Corse / Institut de Recherche Biomédicale des Armées / EFS – Institut Louis Malardé – Franck Touret
- Architecture et Fonction des Macromolécules Biologiques, CNRS UMR 7257, Aix-Marseille Université / INRAe USC 1408 – Karine Alvarez
- Pathogenesis and Control of Chronic and Emerging Infections, UMR 1058, Université de Montpellier / Inserm / EFS – Yannick Simonin
- Laboratoire de la Barrière hémato-encéphalique, UR 2465 – Fabien Gosselet