



# aeis-2021 : LES SIGNATURES DES ÉTATS MÉSOSCOPIQUES DE LA MATIÈRE 28 & 29 Octobre 2021

28-29 oct. 2021 75005 Paris (France)



## COVID19, recherche et traitements antiviraux: où en est-on?

**Bruno CANARD, PhD**

CNRS et Aix-Marseille Université

29 octobre 2021



# LES VIRUS EMERGENTS: UN DEFI GLOBAL

---

- Surgeon General of the United States of America, William Stewart, said in 1967:

**“The time has come to close the book on infectious diseases. We have basically wiped out infection in the United States.”**



# HISTORIQUE DES PRINCIPALES MALADIES INFECTIEUSES (>1M décès)

Avant le XX<sup>e</sup> siècle:

- Peste (*Yersinia pestis*)
- Variole (*Variola major*)
- Cholera (*Vibrio Cholerae*)
- Grippe
- Rougeole

Pendant/après le XX<sup>e</sup> siècle :

- Grippe/Rougeole
- VIH
- Virus Hepatite C
- SARS-CoV2



Nouveau virus



Nouveau virus

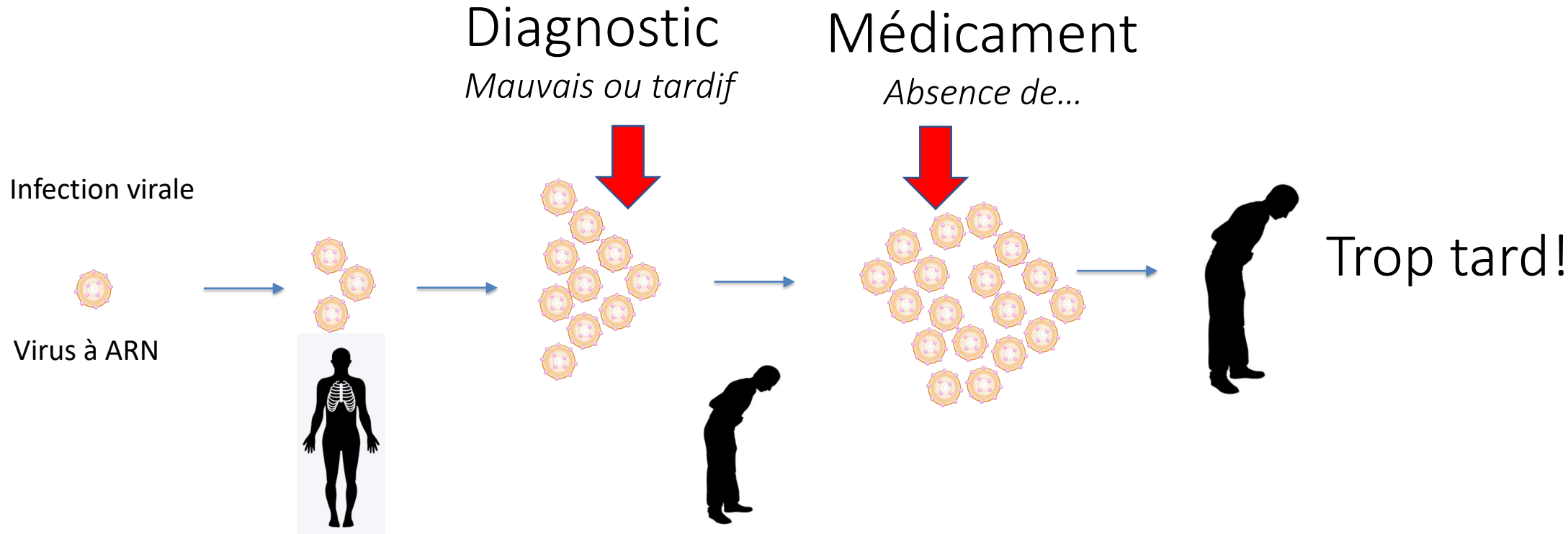


Nouveau virus



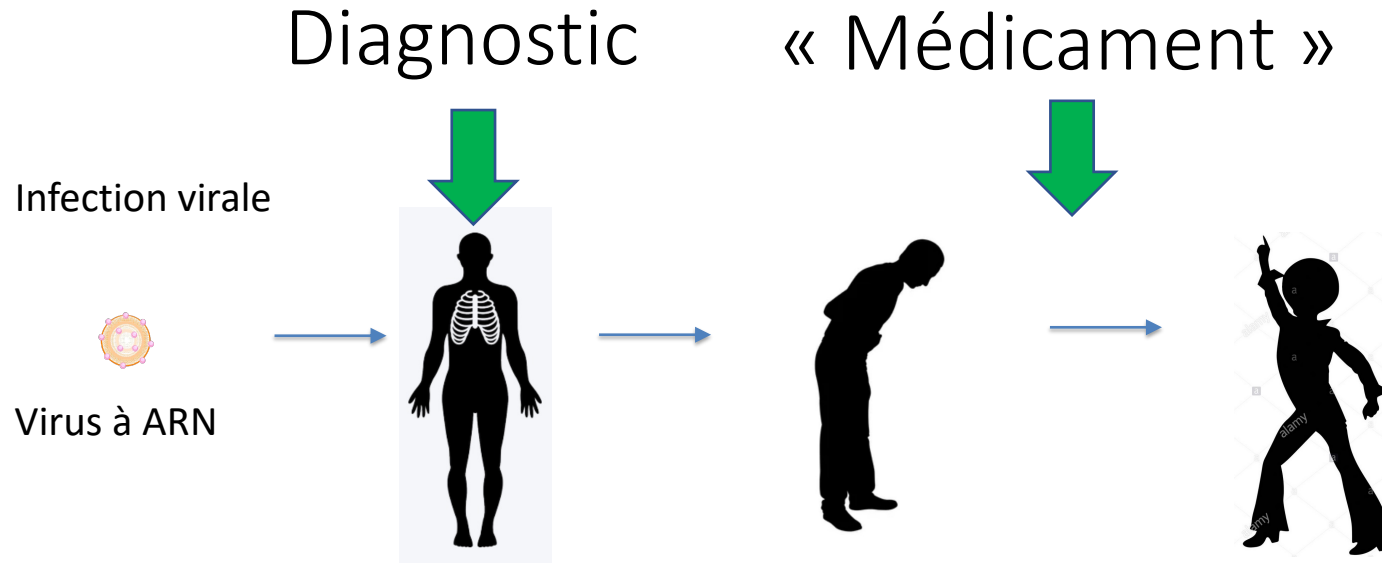
Stele Egyptienne 18e Dynastie  
(1580–1350 BC)

# Depuis longtemps, les infections virales posent un problème...



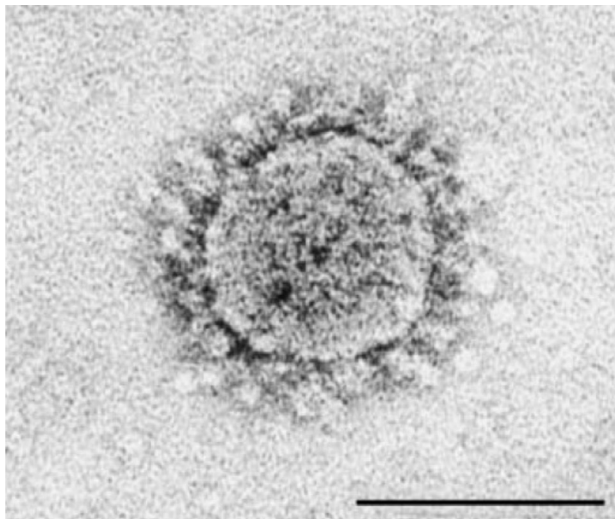
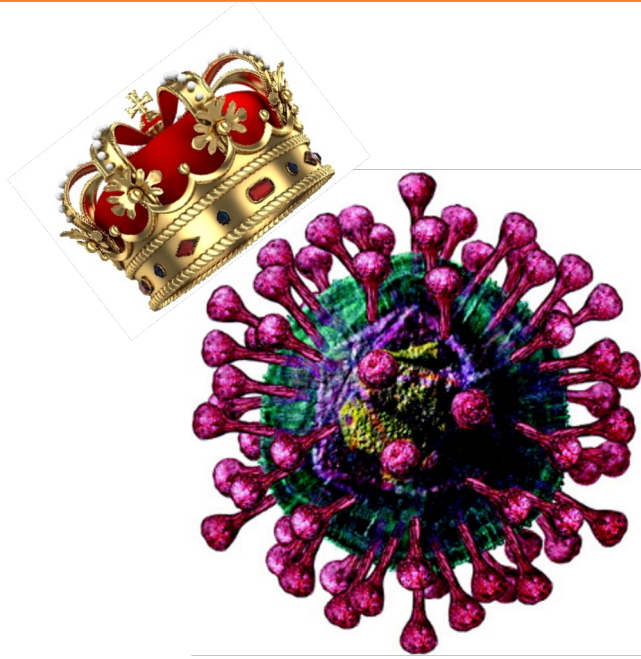
Réponse immunitaire immédiate (innée)  
Réponse Immunitaire différée (adaptative, mémoire)

# Ce que l'on veut d'un traitement antiviral



Que se cache sous le terme « médicament »?  
Quel est le mécanisme d'action?  
Peut-on prévenir et/ou guérir?  
Peut-on anticiper pour les prochains virus?

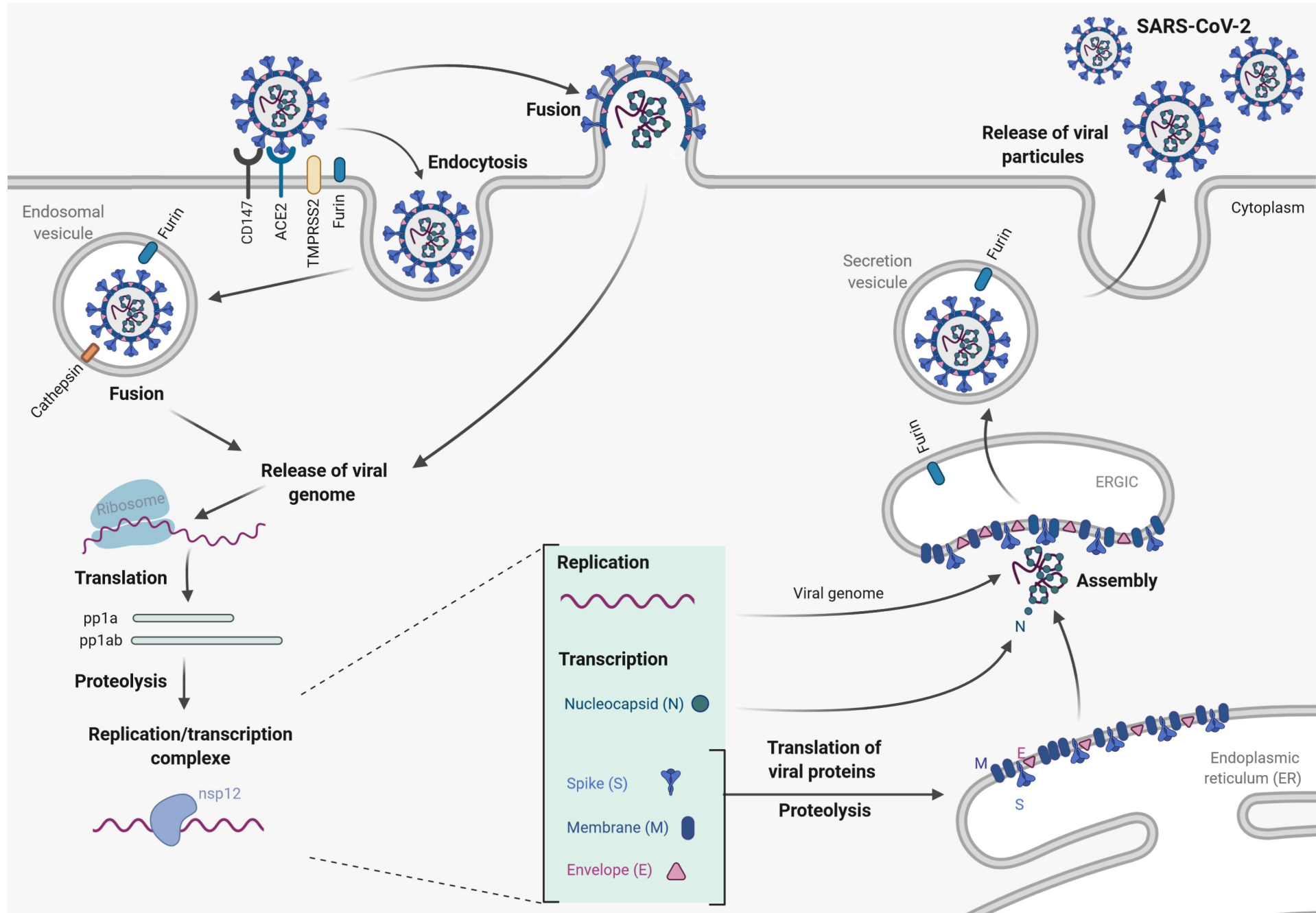
# Les Coronavirus (CoV)



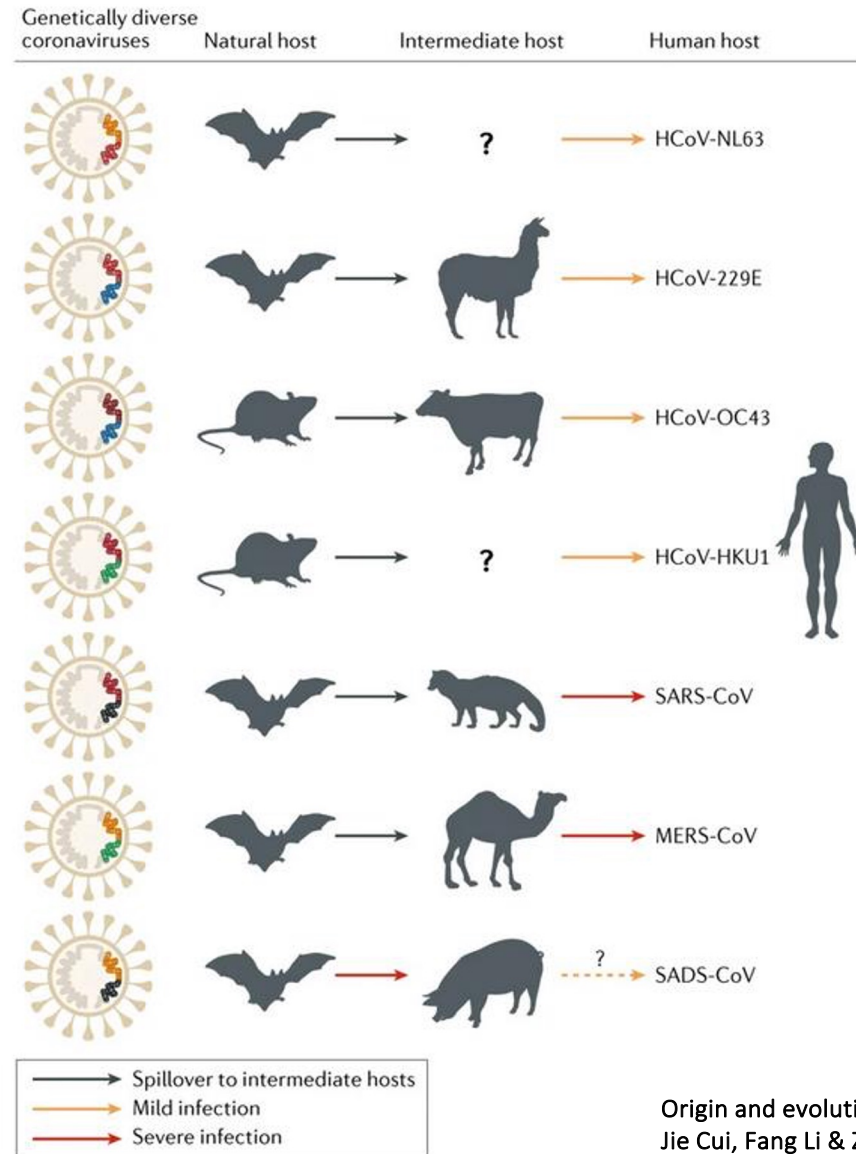
100 nm

- Virus enveloppé
- Génome ARN+
- Génome de 30 000 nucléotides
- Virus entérique et respiratoire
- Virus infectant de nombreuses espèces animales

# Cycle de réplication des Coronavirus

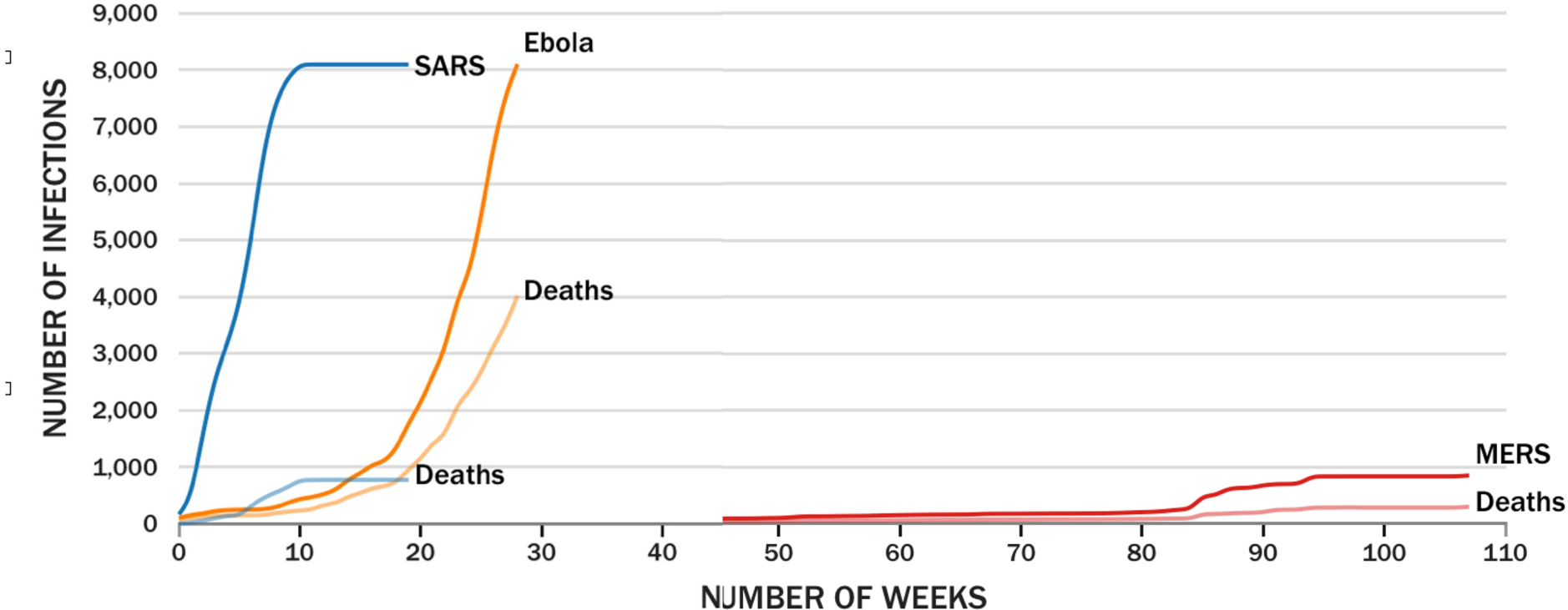


# Mécanismes d'émergence des CoV humains

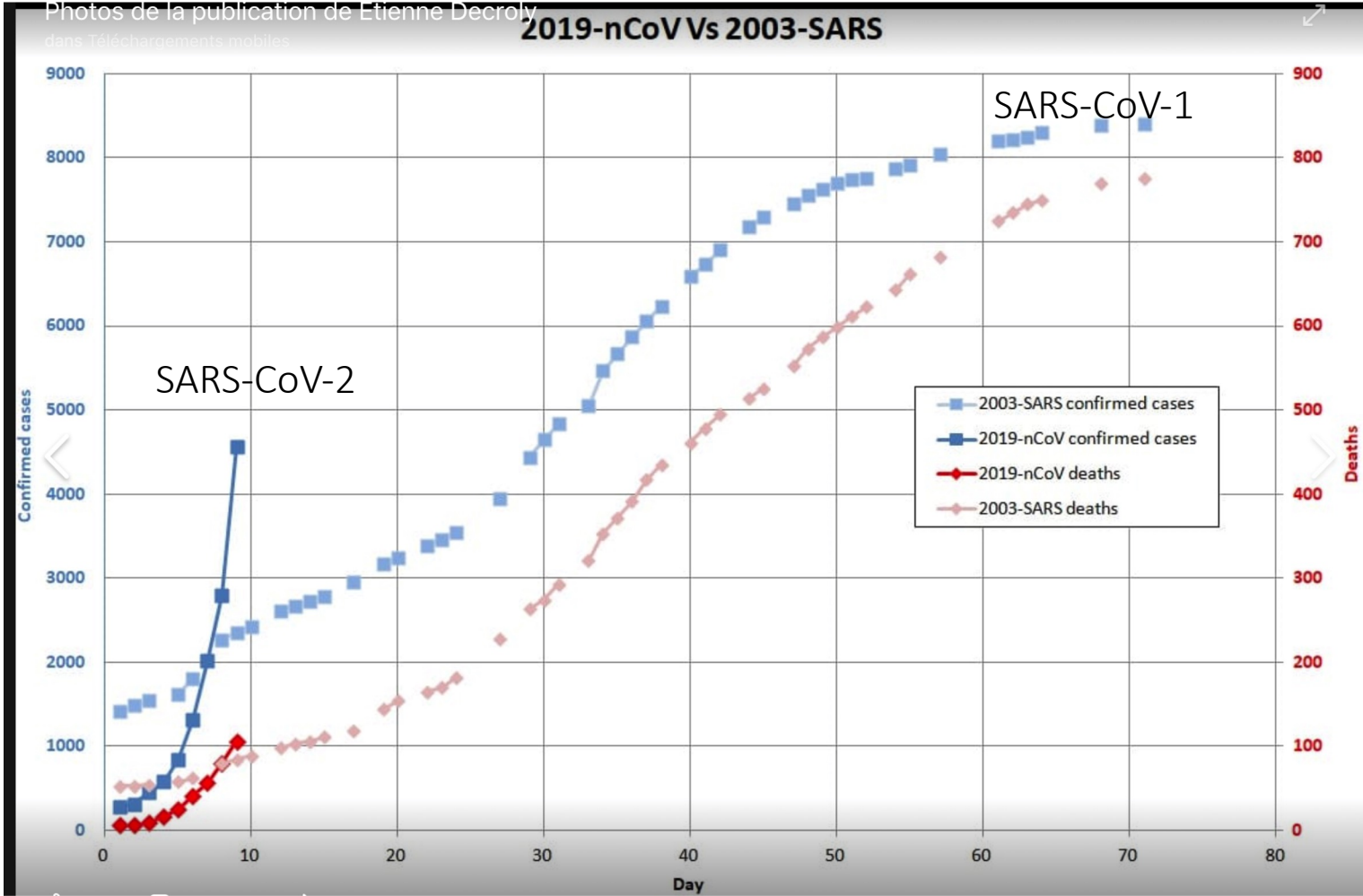


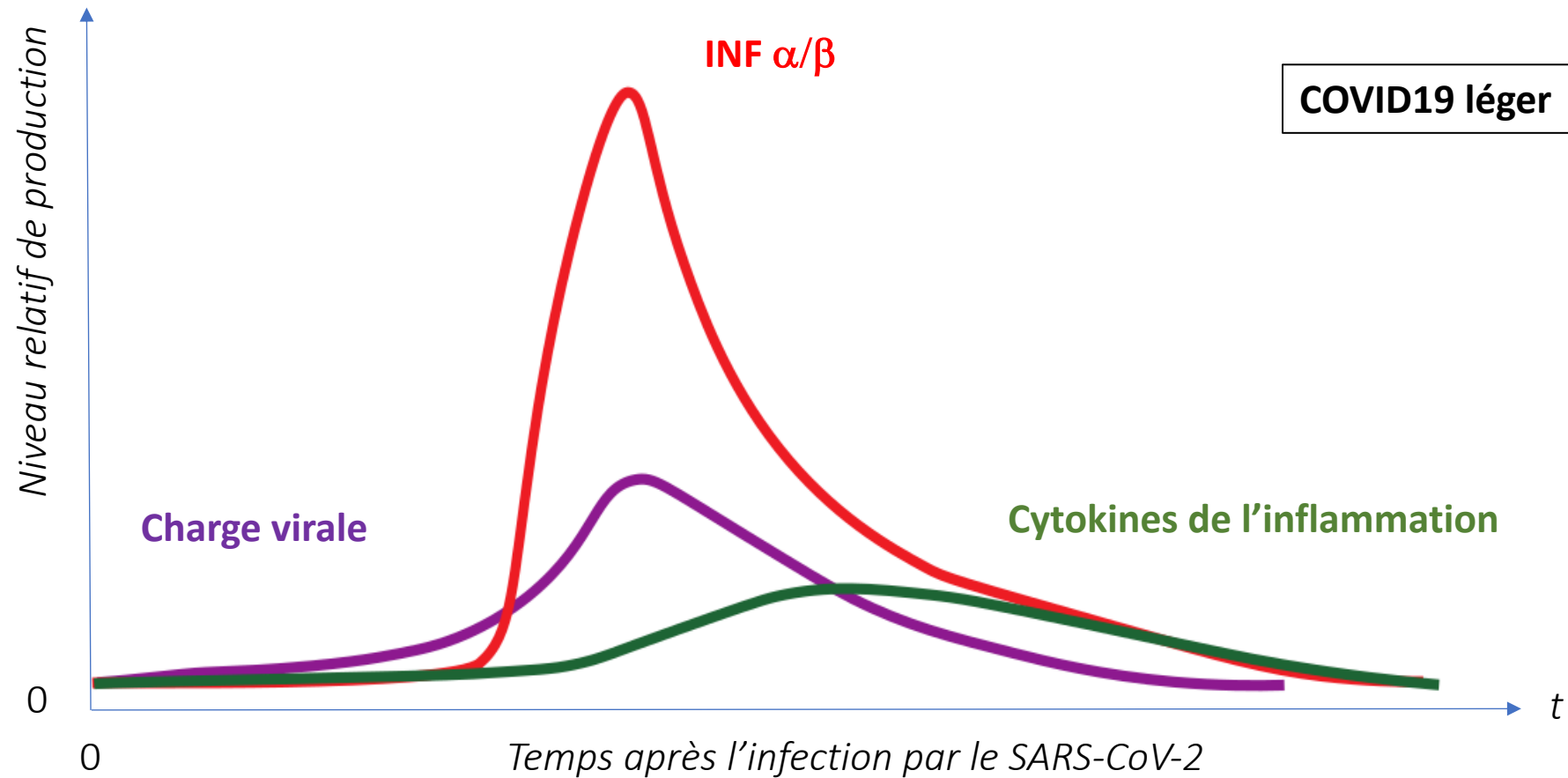


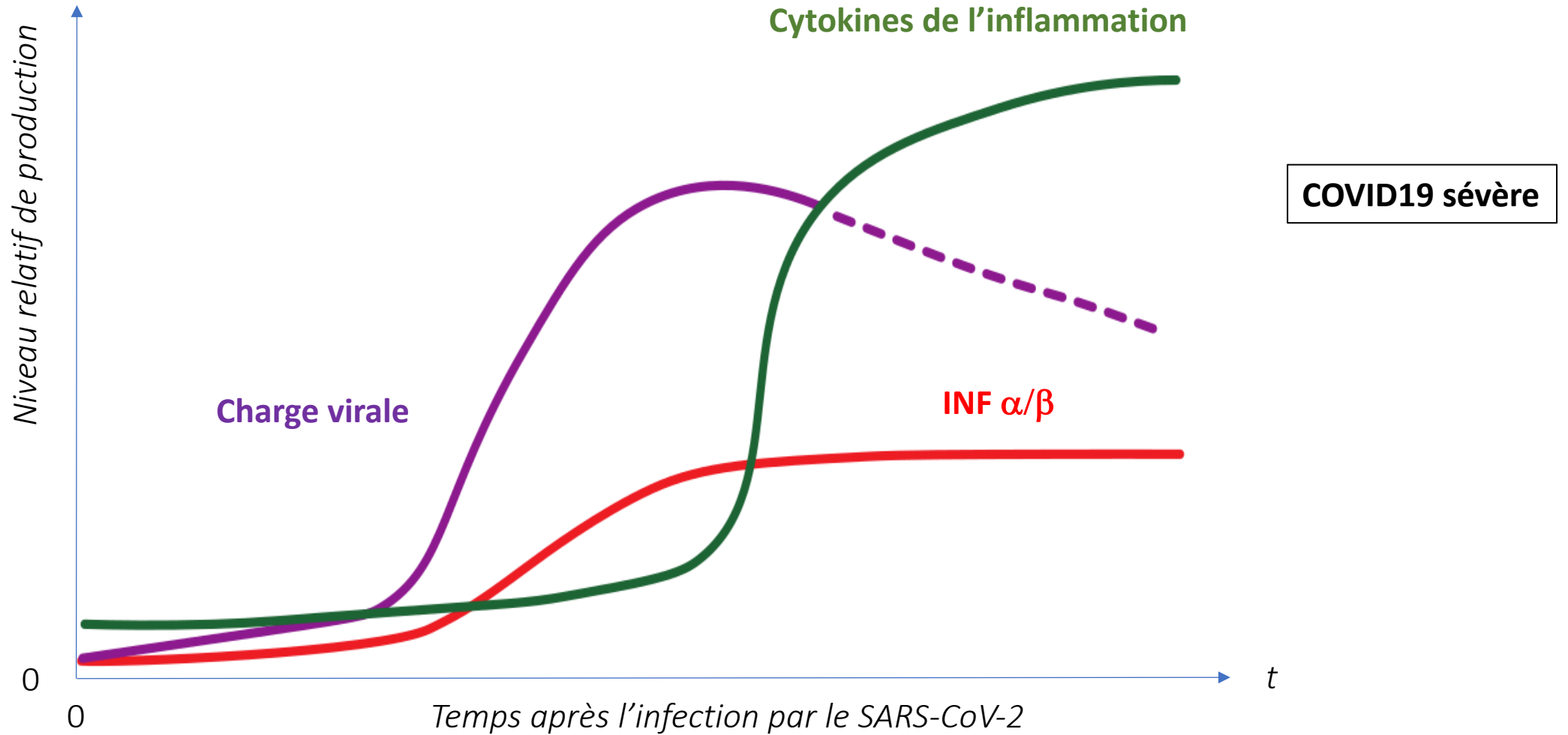
# Cinétique de l'émergence du SARS-CoV en 2003



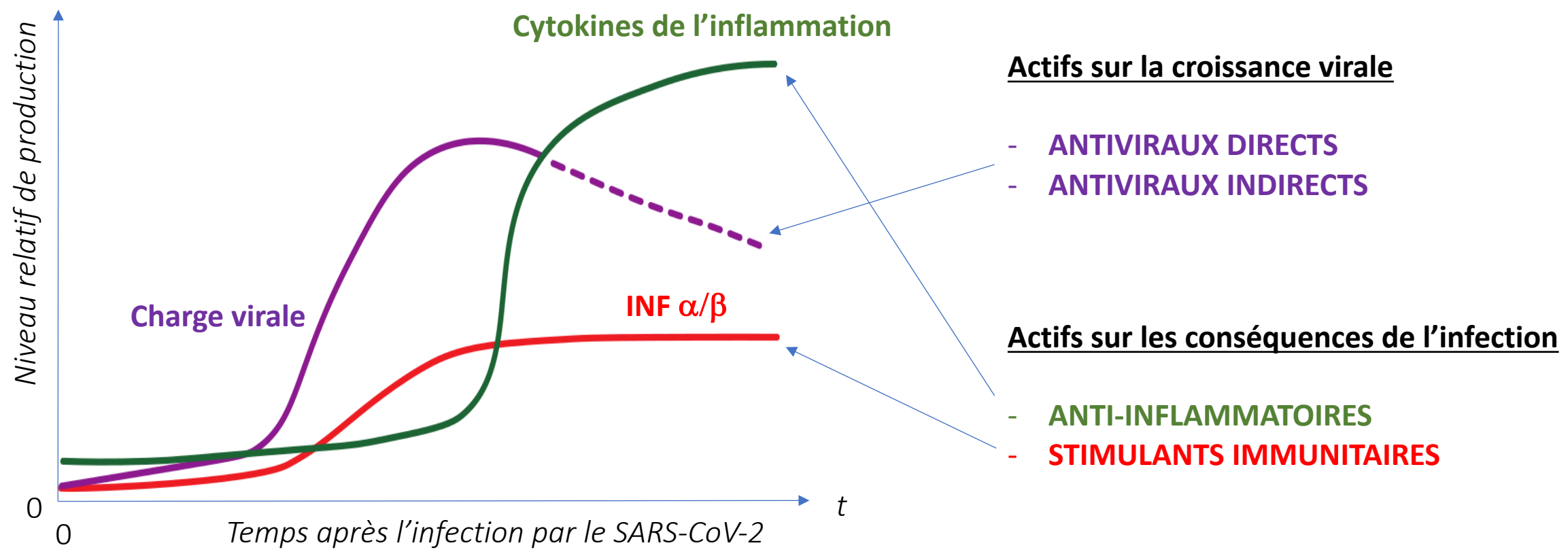
# Cinétique de l'émergence du SARS-CoV-2









# Quatre modes d'action potentiels pour les médicaments



# Comment découvre-t-on des médicaments ?

**URGENCE  
COVID19**

	Type de médicaments trouvés	Avantage/Inconvénient	
Tests « haut débit » au hasard (Chimiothèques)	Tous types	Mécanisme inconnu Essais cliniques de A à Z	
Re-positionnement au hasard (Chimiothèques de médicaments)	Tous types	Mécanisme inconnu <b>Essais cliniques simplifiés</b>	 <b>OUI</b>
Re-positionnement homologue (Médicaments voisins)	<b>Antiviraux Directs Leçons du VIH, Hépatite C</b>	Mécanisme connu <b>Essais cliniques simplifiés</b>	 <b>OUI</b>
Dirigée par la cible (Design intelligent)	Choisi	Mécanisme connu Essais cliniques de A à Z	

# Médicaments antiviraux pour virus à ARN

*Virus chroniques  
ou persistants*

Les traitements ont été des  
succès considérables:

VIH/SIDA et Hépatite C



*Anticipation pandémies:*

Ebola?  
Chikungunya?  
Dengue?  
West-Nile?  
Virus respiratoire syncytial?  
Virus de Lassa?  
Nipah?  
Hendrah?  
**Coronavirus?**  
Norovirus?  
Enterovirus?  
...

# Comment un virus rentre-t-il dans une cellule?



Recepteur

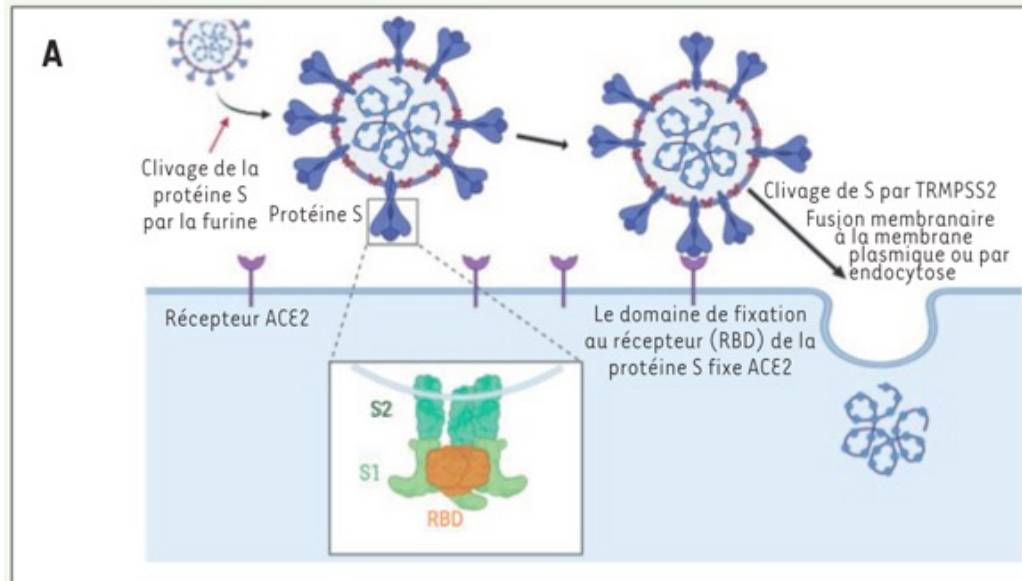
ACE2

Protéine virale  
se liant au récepteur

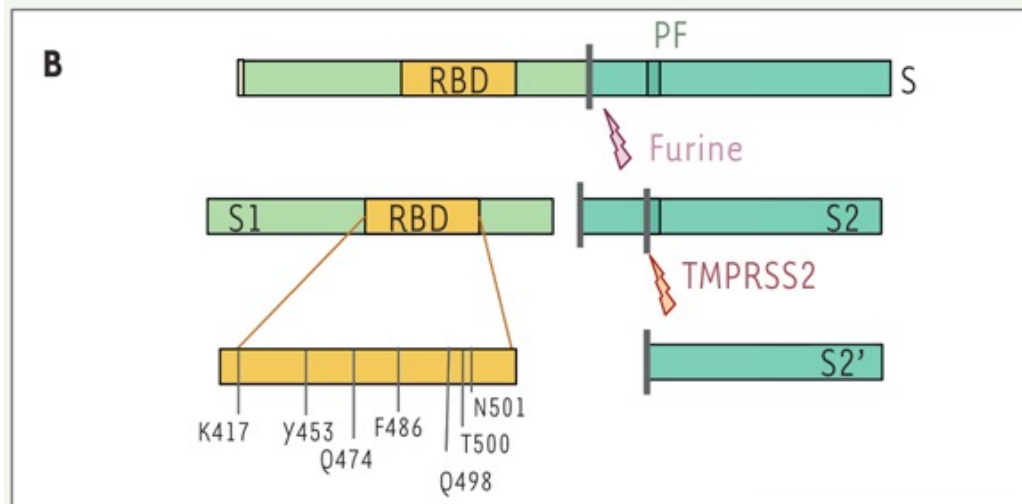
S, Spike, spicule,...



La protéine S est un déterminant majeur du franchissement de la barrière d'espèce

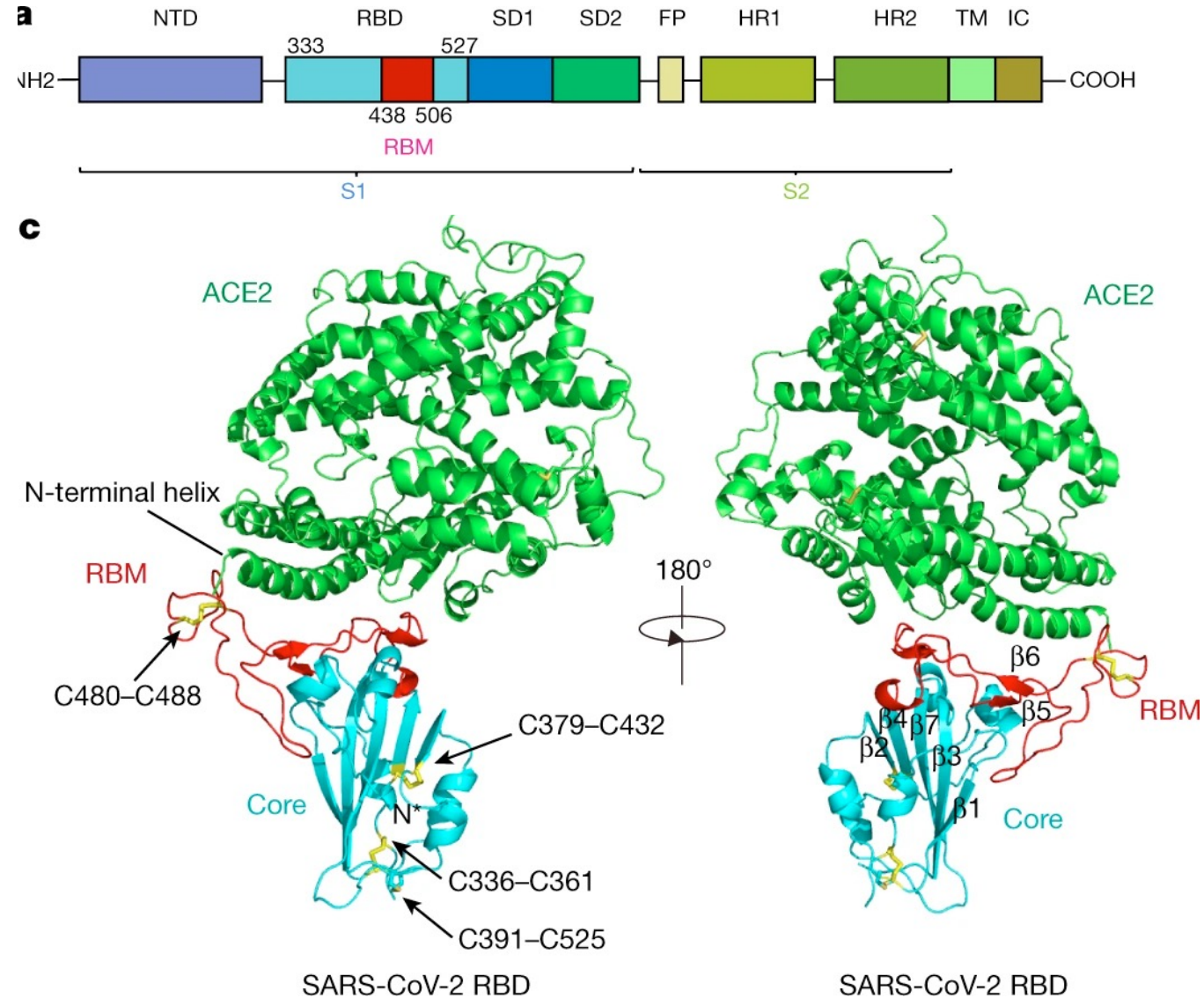


Reconnaissance du récepteur ACE2



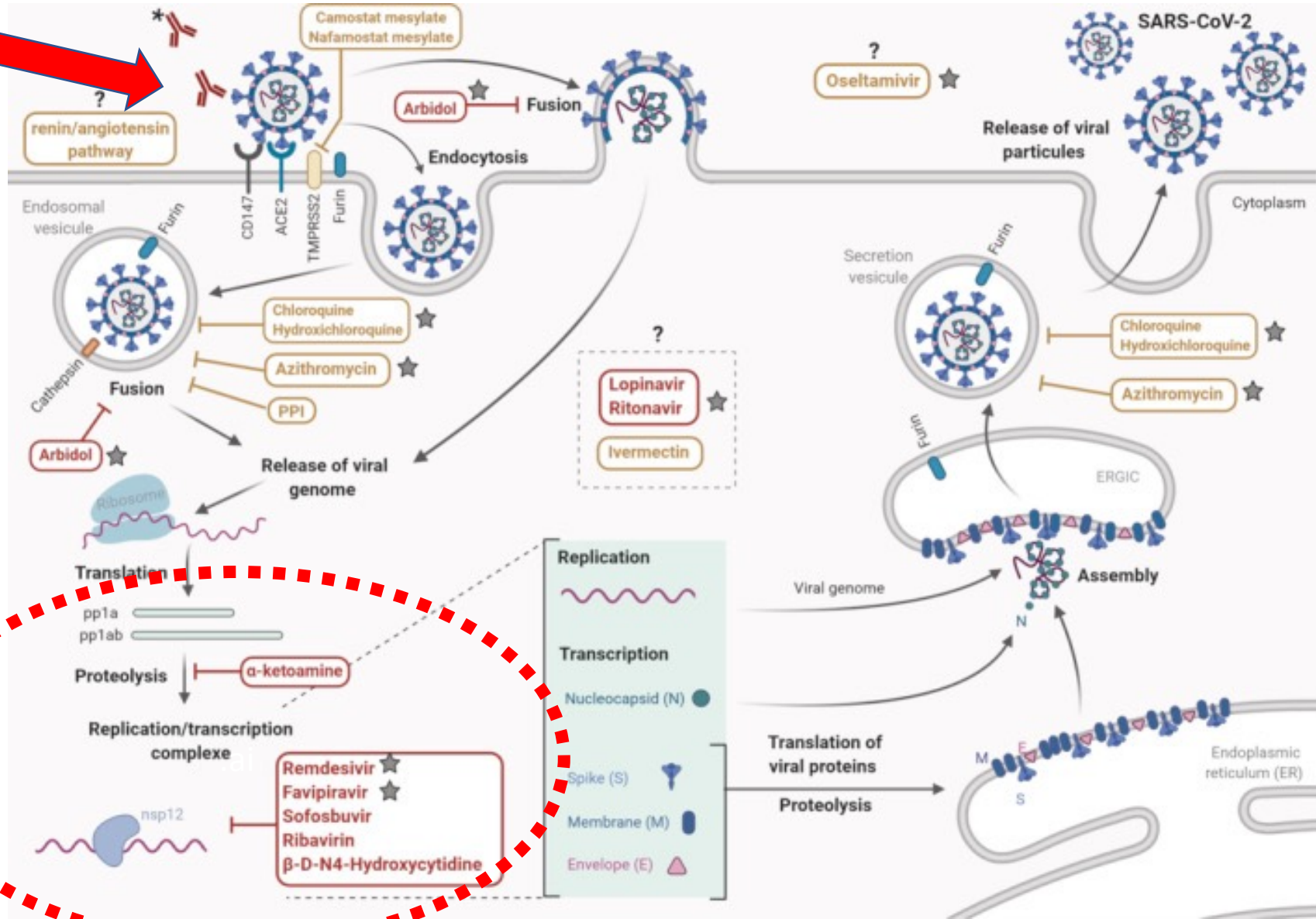
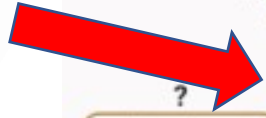
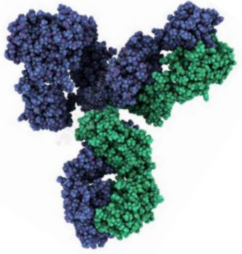
Clivage par des protéases cellulaires de la protéine S

# Structure de la protéine S en complexe avec ACE2



# Connaître le virus pour savoir où et comment l'attaquer

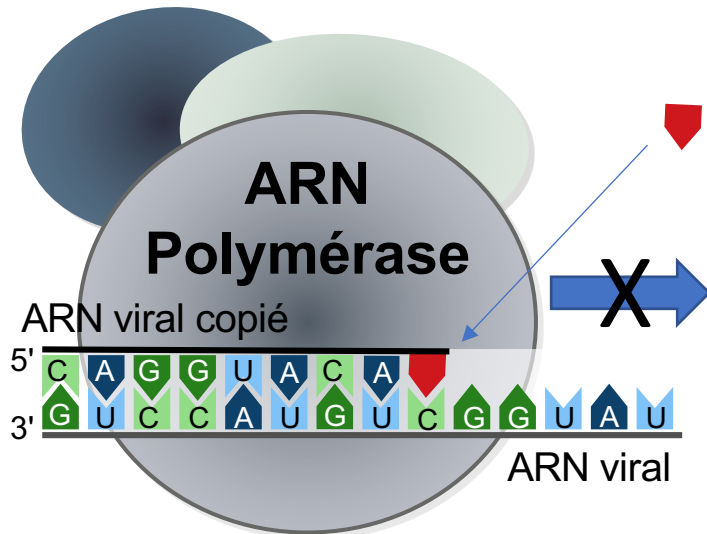
Anticorps monoclonaux



Re-positionnement homologue

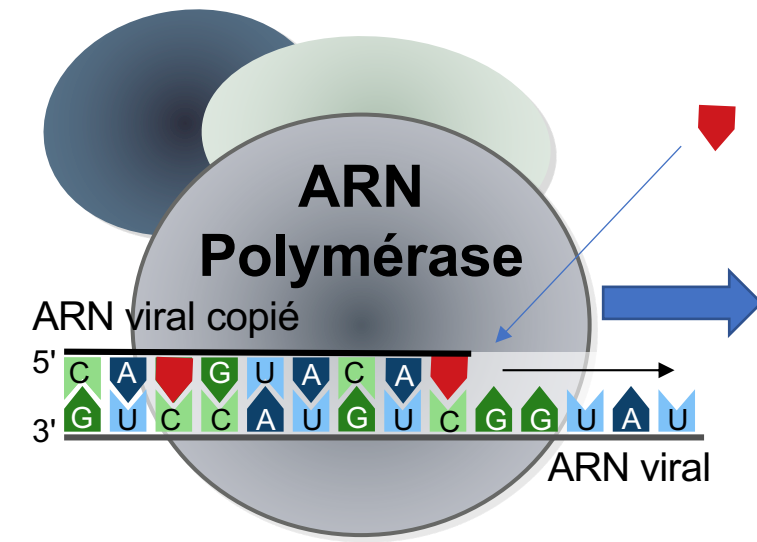
# STOP

Terminaison de synthèse d'ARN



Génome incomplet

# MUTATION CATASTROPHIQUE

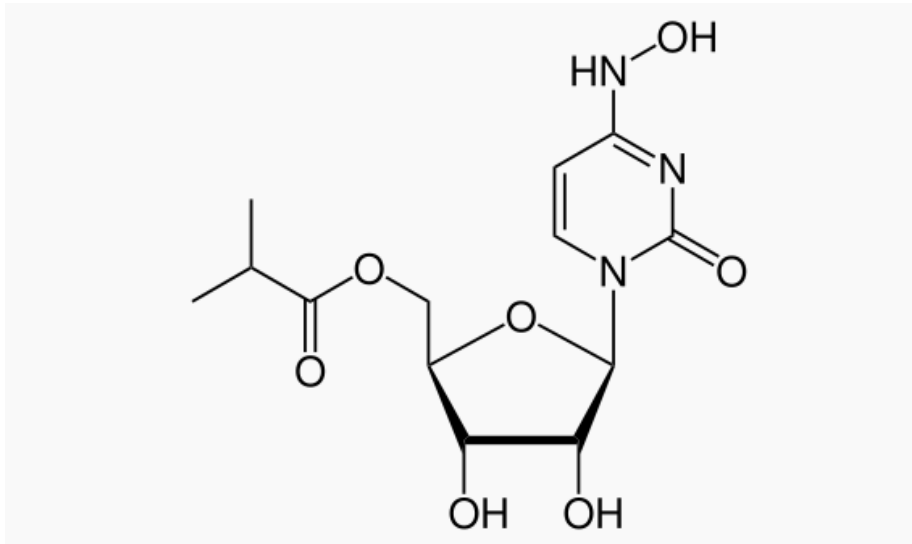


Génome muté  
non-fonctionnel



# Molnupiravir

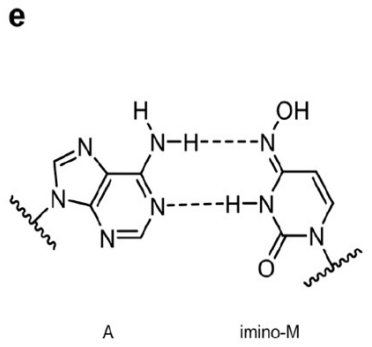
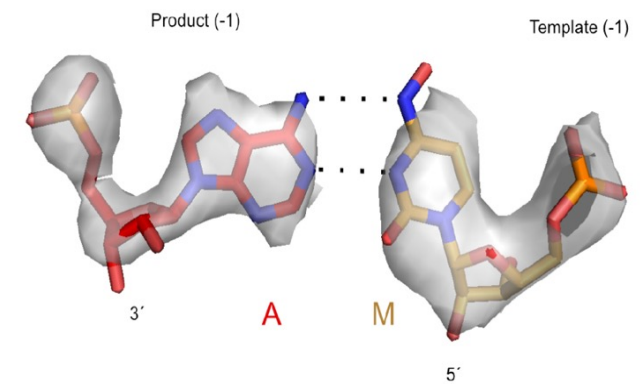
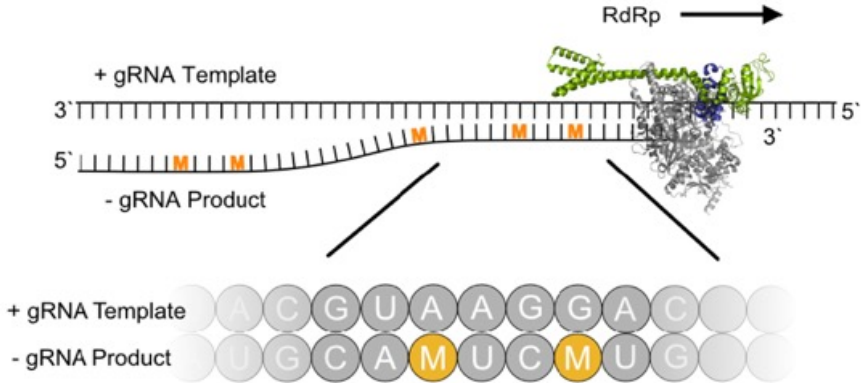
EIDD-2801 et MK-4482



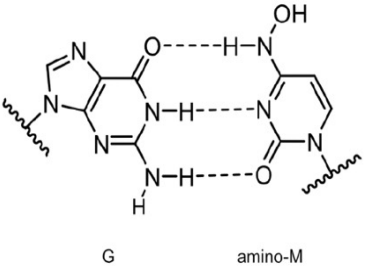
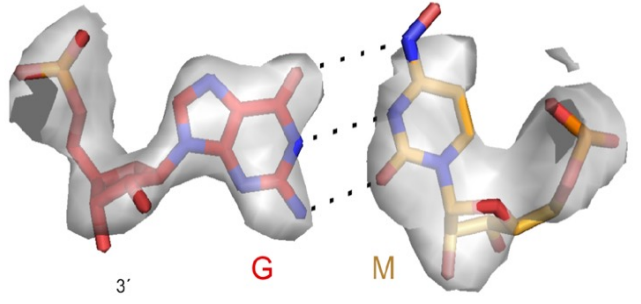
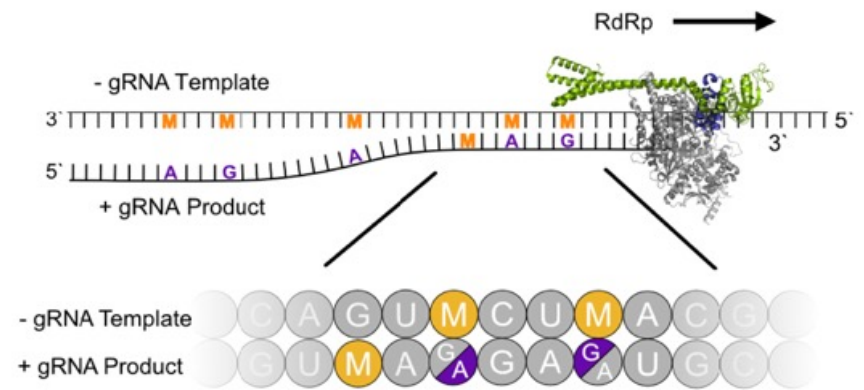
- Known for decades
- Repurposed as an RNA virus mutagen
- Developed by Merck
- Currently phase II/III

# Determination of the mechanism of action: Molnupiravir

## Step 1: Incorporation



## Step 2: Mutagenesis



### Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis

Florian Kabinger<sup>1</sup>, Carina Stiller<sup>2\*</sup>, Jana Schmitzová<sup>1</sup>, Christian Dienemann<sup>1</sup>, Hauke S. Hillen<sup>1,4</sup>, Claudia Höbartner<sup>2,5</sup> and Patrick Cramer<sup>1,2</sup>

# Determination of the mechanism of action: Molnupiravir

## $\beta$ -D- $N^4$ -hydroxycytidine Inhibits SARS-CoV-2 Through Lethal Mutagenesis But Is Also Mutagenic To Mammalian Cells

Shuntai Zhou,<sup>1,✉</sup> Collin S. Hill,<sup>1</sup> Sanjay Sarkar,<sup>2</sup> Longping V. Tse,<sup>3</sup>  
Blaide M. D. Woodburn,<sup>1,4</sup> Raymond F. Schinazi,<sup>5</sup> Timothy P. Sheahan,<sup>3</sup>  
Ralph S. Baric,<sup>3,6</sup> Mark T. Heise,<sup>2,6</sup> and Ronald Swanstrom<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup>Lineberger Comprehensive Cancer Center, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, USA, <sup>2</sup>Department of Genetics, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, USA, <sup>3</sup>Department of Epidemiology, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, USA, <sup>4</sup>Department of Pharmacology, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, USA, <sup>5</sup>Laboratory of Biochemical Pharmacology, Department of Pediatrics, Emory University School of Medicine and Children's Healthcare of Atlanta, Atlanta, Georgia, USA, <sup>6</sup>Department of Microbiology and Immunology, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, USA, and <sup>7</sup> Department of Biochemistry and Biophysics, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, USA

*The Journal of Infectious Diseases*

**BRIEF REPORT**

BRIEF REPORT • JID 2021:224 (1 August) • 415

# QUESTIONS LEGITIMES :

---

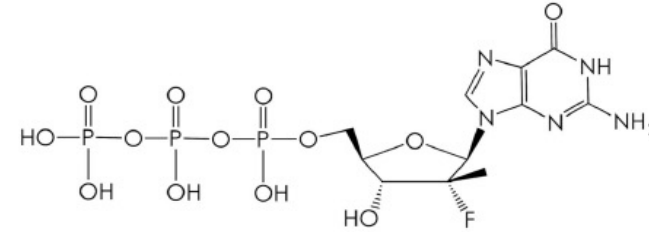
1- EFFETS à LONG TERME SUR LES PATIENTS?

2- EFFETS SUR L'APPARITION DE VARIANTS?



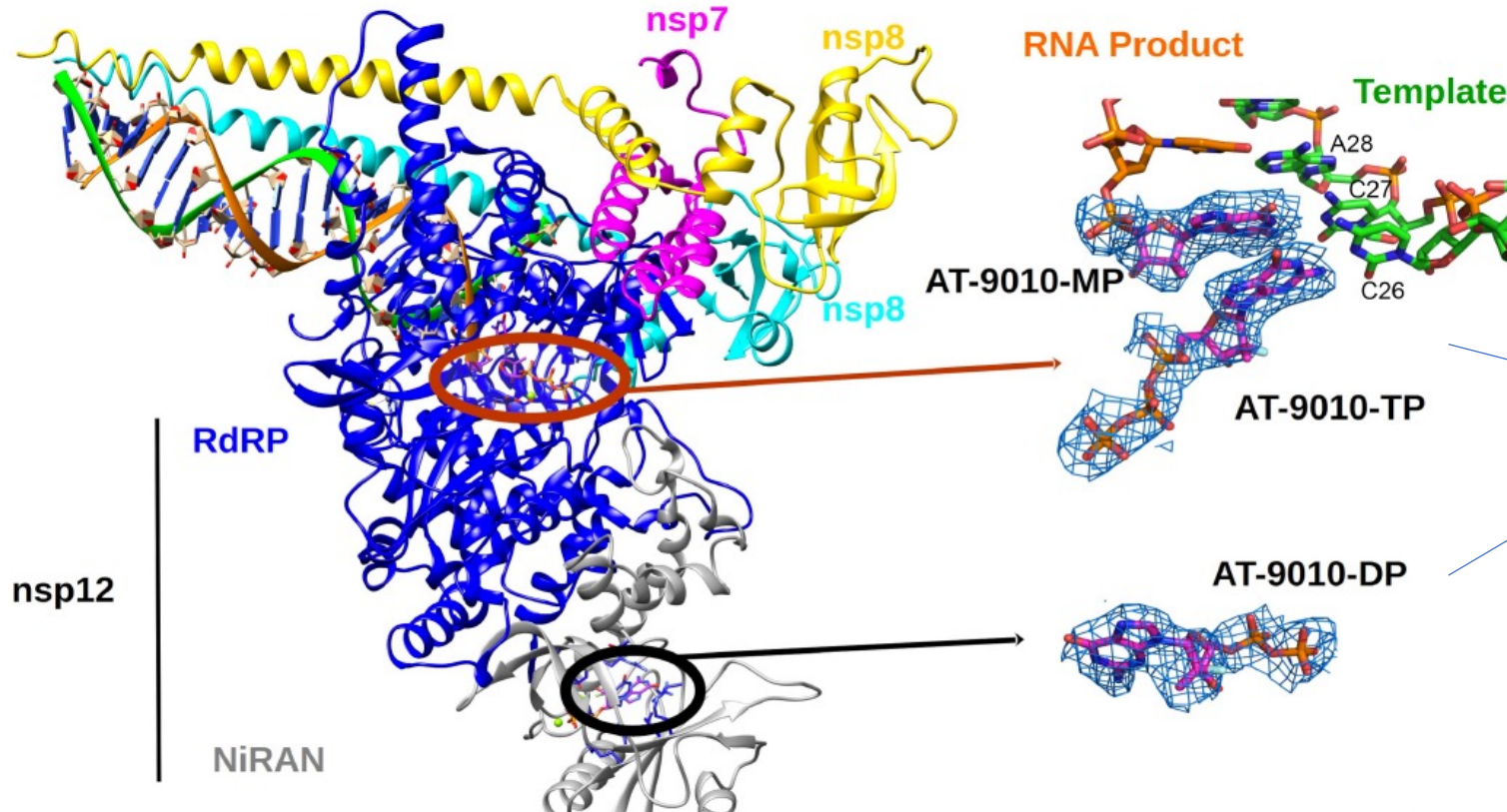
# La recherche fondamentale est en amont du processus clinique

Forme du médicament  
(Chimie médicinale,  
virologie, formulation,...)



Forme active du médicament dans nos cellules  
(Synthèse organique,  
métabolisme,...)

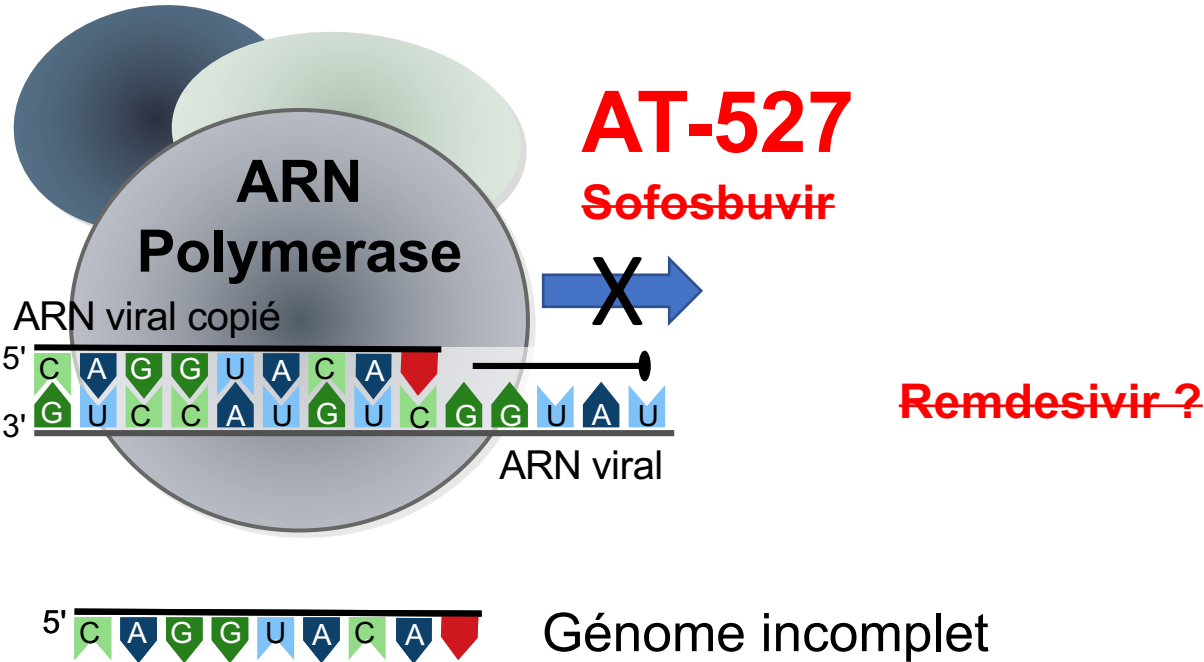
Mécanisme d'action du médicament  
(Biologie structurale,  
Cryo-EM, biochimie)



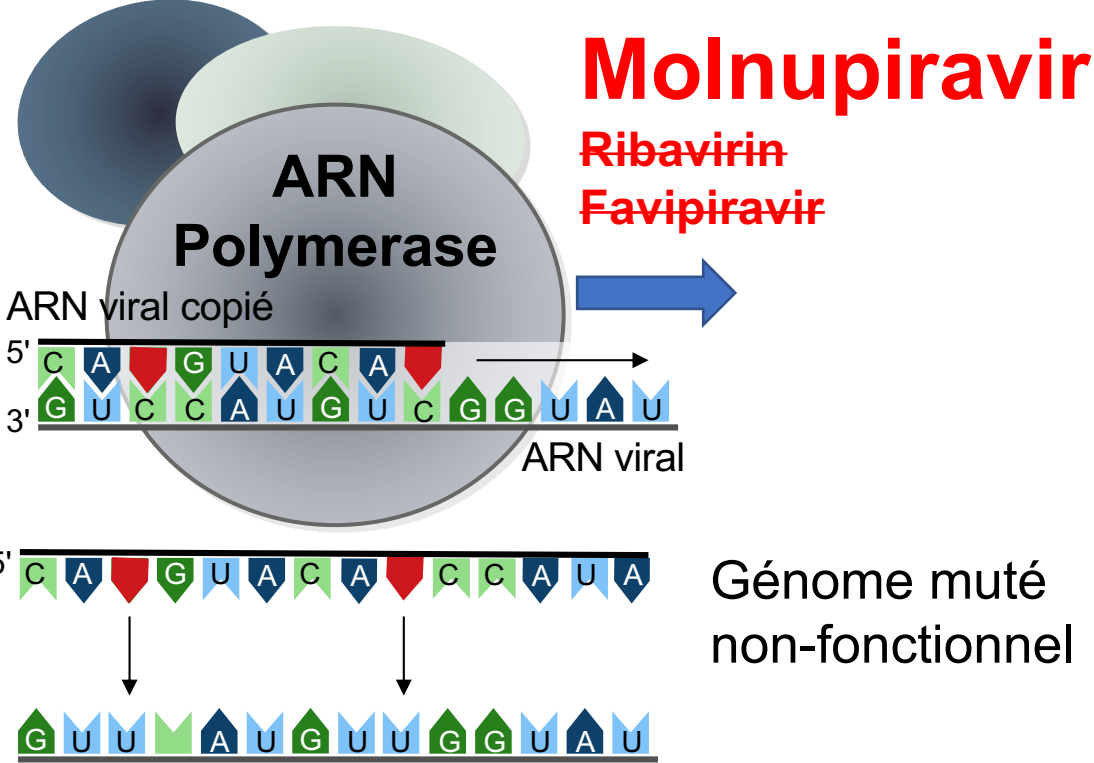
Contourne la résistance naturelle due à la réparation de l'ARN par l'Exon du SARS-CoV-2

# STOP

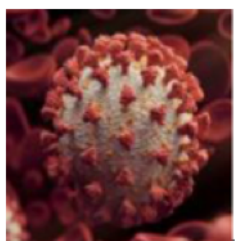
Terminaison de synthèse d'ARN



# MUTATION CATASTROPHIQUE



# Quels sont les molécules disponibles ou proches de l'être?



	Oral	Traitement	Potentiel pour traitement précoce	Prophylaxie pré- ou Post-exposition	Efficacité sur variants de Spike	Efficacité futur Coronavirus	Cible et Mécanisme moléculaire d'action	Absence d'effet mutagène		Essais Cliniques - Développement
								Hôte	Virus	
Remdesivir		✓		✓ (inhalé)	✓	✓	ARNpol	✓	( ✓ )	Approuvé
Molnupiravir	✓	✓	✓	✓	✓	✓	ARNpol	( ✓ )		Phase III
AT-527	✓	✓	✓	✓	✓	✓	ARNpol, NiRAN	✓	✓	Phase III
PF-07321332	✓	✓	✓	✓	✓	✓	MPro	✓	✓	Phase II
Anticorps Monoclonaux		✓		✓	?		Spike	✓	✓	Approuvé
Vaccins				✓ (pré-exposition)	?		Spike,...	✓	✓	Approuvé

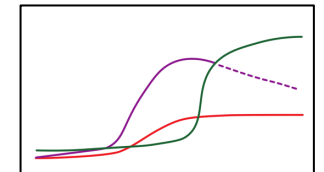
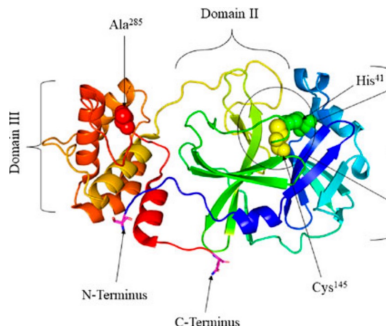
# Les futurs traitements antiviraux directs



- Un diagnostic accessible, fiable et rapide
- Un mode d'administration simple  
Conservation sur l'étagère, voie orale
- Une absence totale d'effets secondaires  
Prophylaxie, cas contact, début de symptômes



- Une association de plusieurs cibles virales (multi-thérapies)  
Puissance, spectre, résistance
- Une anticipation personnalisée sur les facteurs de risque  
Suis-je à risque? tests accessibles, fiables, rapides



**Enjeu vital**: Un investissement massif en amont dans la recherche fondamentale et la connaissance

# L'anticipation et la préparation des possibles futures émergences

- Quelles sont les réponses scientifiques, médicales, sociétales, et politiques?

Agriculture et biodiversité



Observation, compréhension, respect

Vaccination



Défis technologiques, chronologiques

Médicaments



Diagnostic précoce, voie orale

## NOUS NE POUVONS PAS NOUS PASSER DE LA SCIENCE

*Technologie, ingénierie, médecine... sont basées sur la science , mais **ne sont pas** de la science*

**Infectious Virus work**  
**IHU Méditerranée**  
**Infection**

Bruno Coutard,  
Franck Touret,  
Géraldine Piorkowski  
Xavier de Lamballerie

**T-705 and T-1105 synth.**  
**U. Hamburg, Germany**

Johanna Huchting  
Chris Meier

**IMM Montpellier**

Francoise Debart  
J.J. Vasseur

**ATEA Pharmaceuticals**  
**Boston**

Jean-Pierre Sommadossi  
Adel Moussa  
Steven Good  
Kai Lin

**Biortus**  
**Chine**

Yingxiao Zhu  
Manfu Wang  
Hui Shi  
Jack Yan

**AFMB Replicase structure  
and Function Team**

**Ashleigh Shannon**

Barbara Selisko  
Véronique Fattorini  
Bhawna Sama

**François Ferron**

**Karine Alvarez**  
**Etienne Decroly**

**Jean-Claude Guillemot**

Cecilia Eydoux  
Camille Falcou  
Pierre Gauffre  
Léo Lo Bello  
Nadia Rabah



**University of Colorado**

Olve Peersen



**ANR** *REACTing*