



AEIS



Interdépendance, Pandémies et Changement climatique

Jeudi 23 et vendredi 24 novembre 2023
Amphithéâtre Hermite - Institut Henri Poincaré
11, rue Pierre et Marie Curie - 75005 Paris

Virus pandémiques : les défis de l'anticipation scientifique

Bruno CANARD, PhD

CNRS et Aix-Marseille Université

23 Novembre 2023



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.”

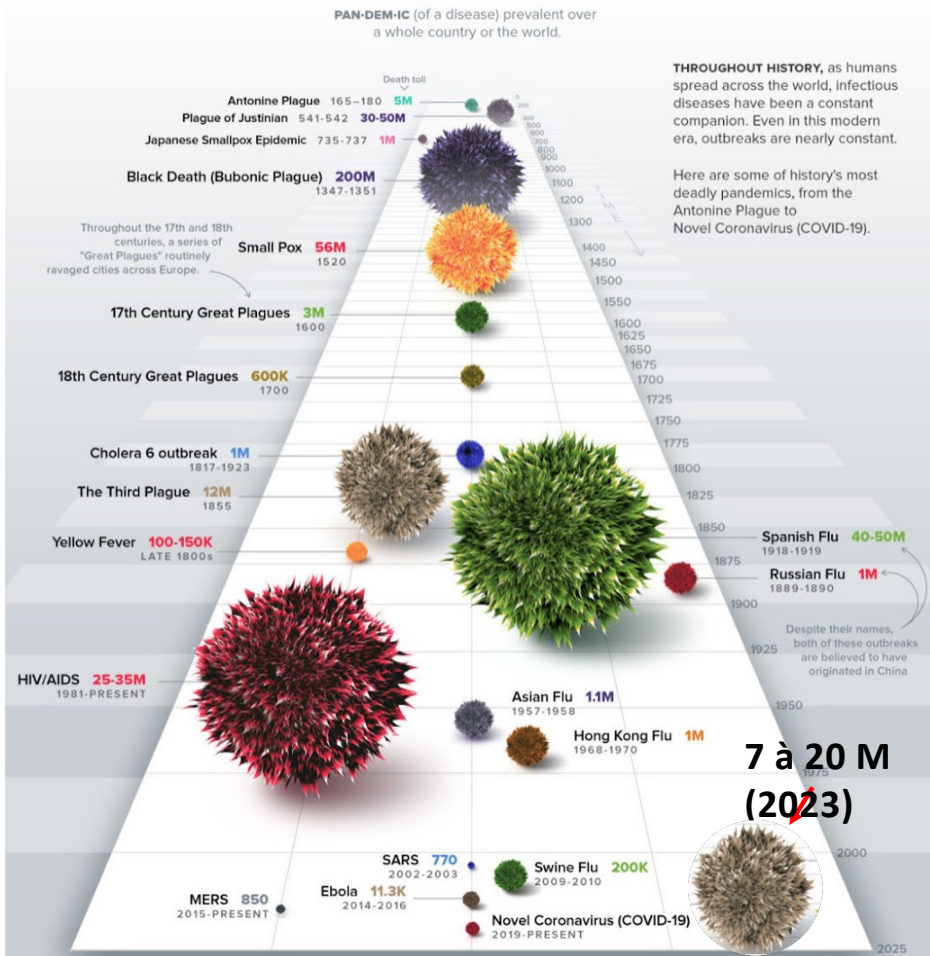


Virus émergents

Qui sont-ils?

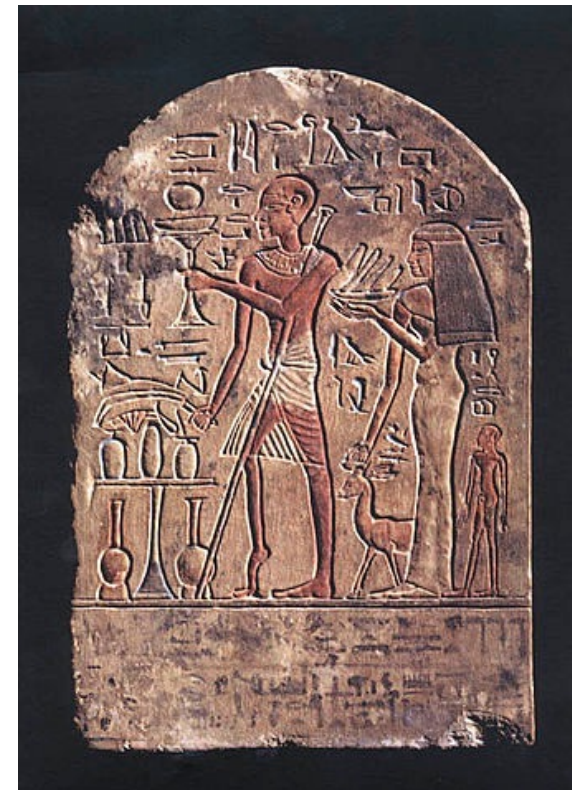
Les virus émergents accompagnent les hommes et les animaux depuis longtemps...

HISTORY OF PANDEMICS



<https://www.weforum.org/agenda/2020/03/a-visual-history-of-pandemics/>

Les virus sont la deuxième cause d'émergence infectieuse



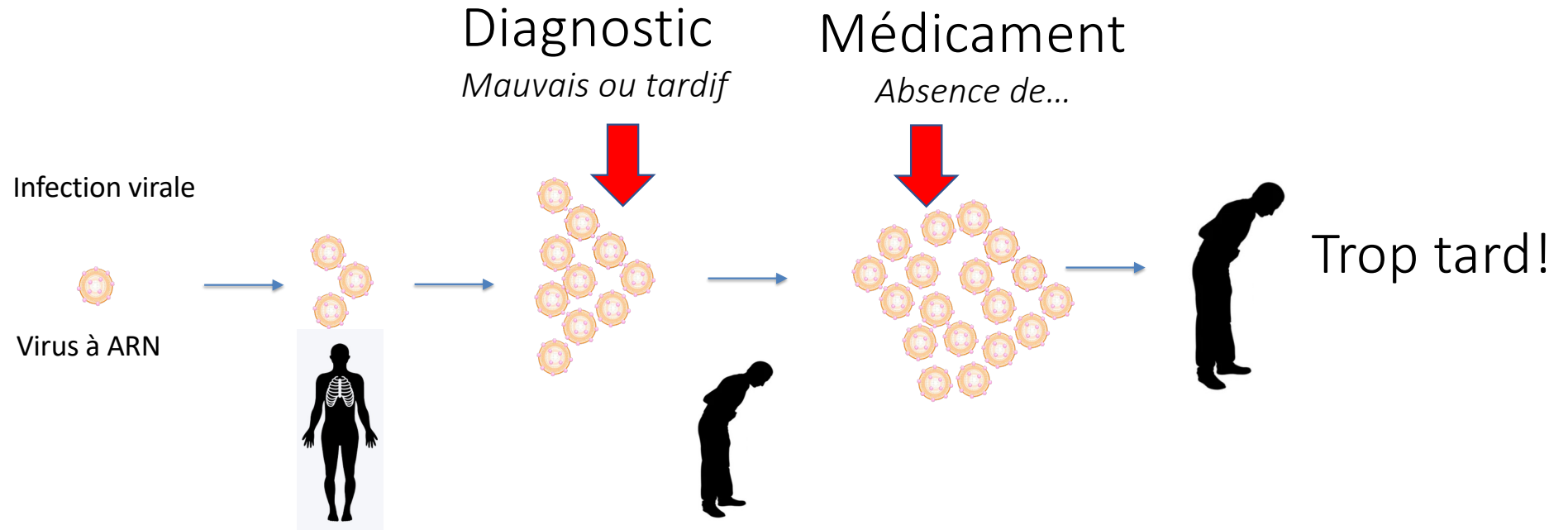
Stèle Egyptienne 18e Dynastie (1580-1350 avant JC)

En temps de paix...

Préparation Scientifique

- Conditions d'émergence
- Diagnostics
- Vaccins
- Antiviraux

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



Réponse immunitaire immédiate (innée)

Réponse Immunitaire différée (adaptative, mémoire)

9 virus ont « bougé » en 10 ans...

1994- virus de West-Nile: Afrique du Nord, Roumanie, puis USA

1997- H5N1: Honk-Kong, Viet-Nam

*nouveau

1997- virus de Nipah: Malaisie

2000- virus Rift-Valley fever: franchit la mer rouge...

*nouveau

2003- virus du SRAS...

2003- variole du singe: USA

2005- virus de Marburg (Ebola): Angola

2005- virus de l'encéphalite japonaise: Inde

2005- virus du Chikungunya: La Réunion

← 2019
← 2022
← 2014

Nous avons très peu de médicaments contre ces virus...

Cette diapositive date de 2006

2015: A warning sent to the EC – FP after Ebola 2014

ANTIVIRAL DRUGS: A VITAL COMPONENT OF A EUROPEAN FIRST RESPONSE TO EMERGING RNA VIRUS INFECTIONS

JOHAN NEYTS¹, PATRICK CHALTIN², ERIC J. SNIJDER³ & BRUNO CANARD⁴

¹ Rega Institute for Medical Research, University of Leuven, Belgium (www.antivirals.be)

² Centre for Drug Design & Discovery, Leuven, Belgium (www.cd3.eu)

³ Leiden University Medical Center, the Netherlands

⁴ University Aix-Marseille, France

Here, we list 9 groups of RNA viruses that are important human pathogens and from which newly emergent viruses have a high probability of arising – (i) dengue, West Nile and related flaviviruses, (ii) coronaviruses, (iii) enteroviruses, (iv) noroviruses, (v) chikungunya and related alphaviruses, (vi) paramyxoviruses, (vii) rabies and related rhabdoviruses, (viii) bunyaviruses & (ix) arenaviruses. Given the funding opportunity, we would assemble an appropriate consortium of experts to develop an antiviral drug discovery programme for these viruses, with a view to licensing the most promising classes of inhibitors to pharmaceutical companies for advanced preclinical and clinical development.

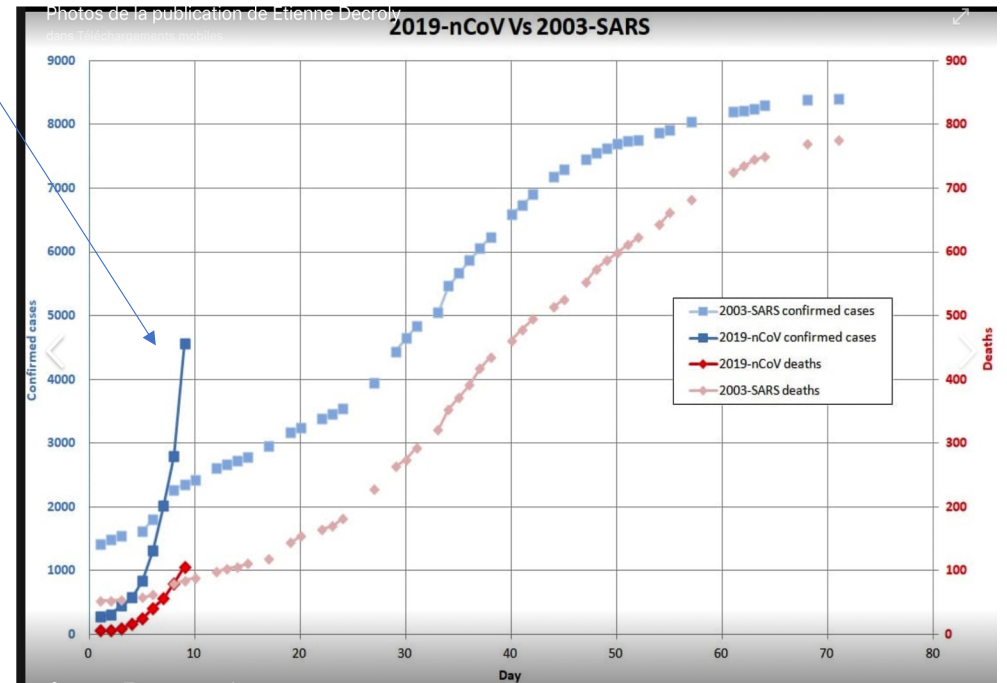
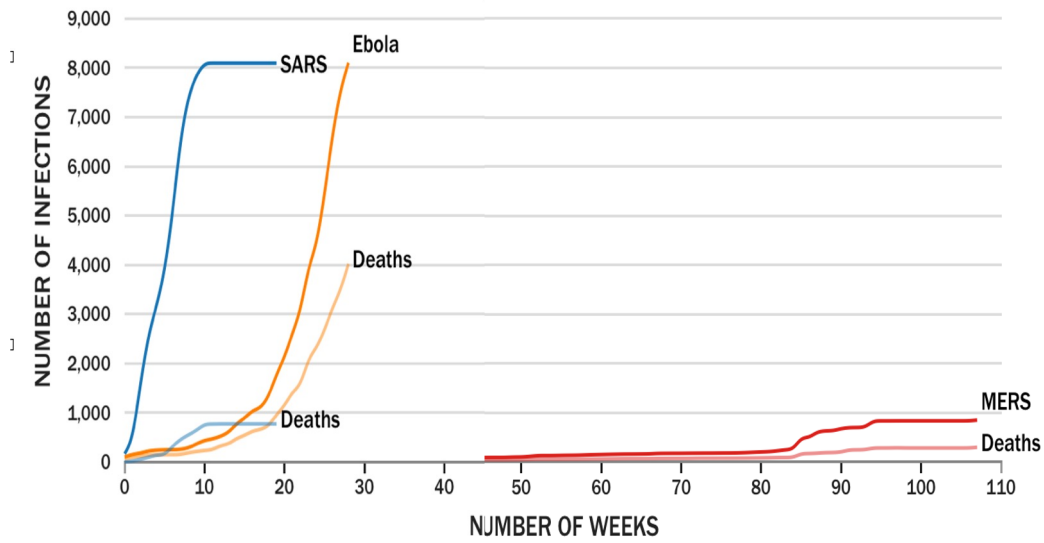
2016: Zika

2019: SARS-Cov2

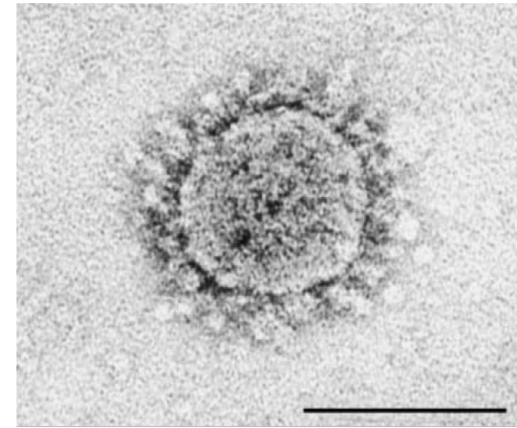
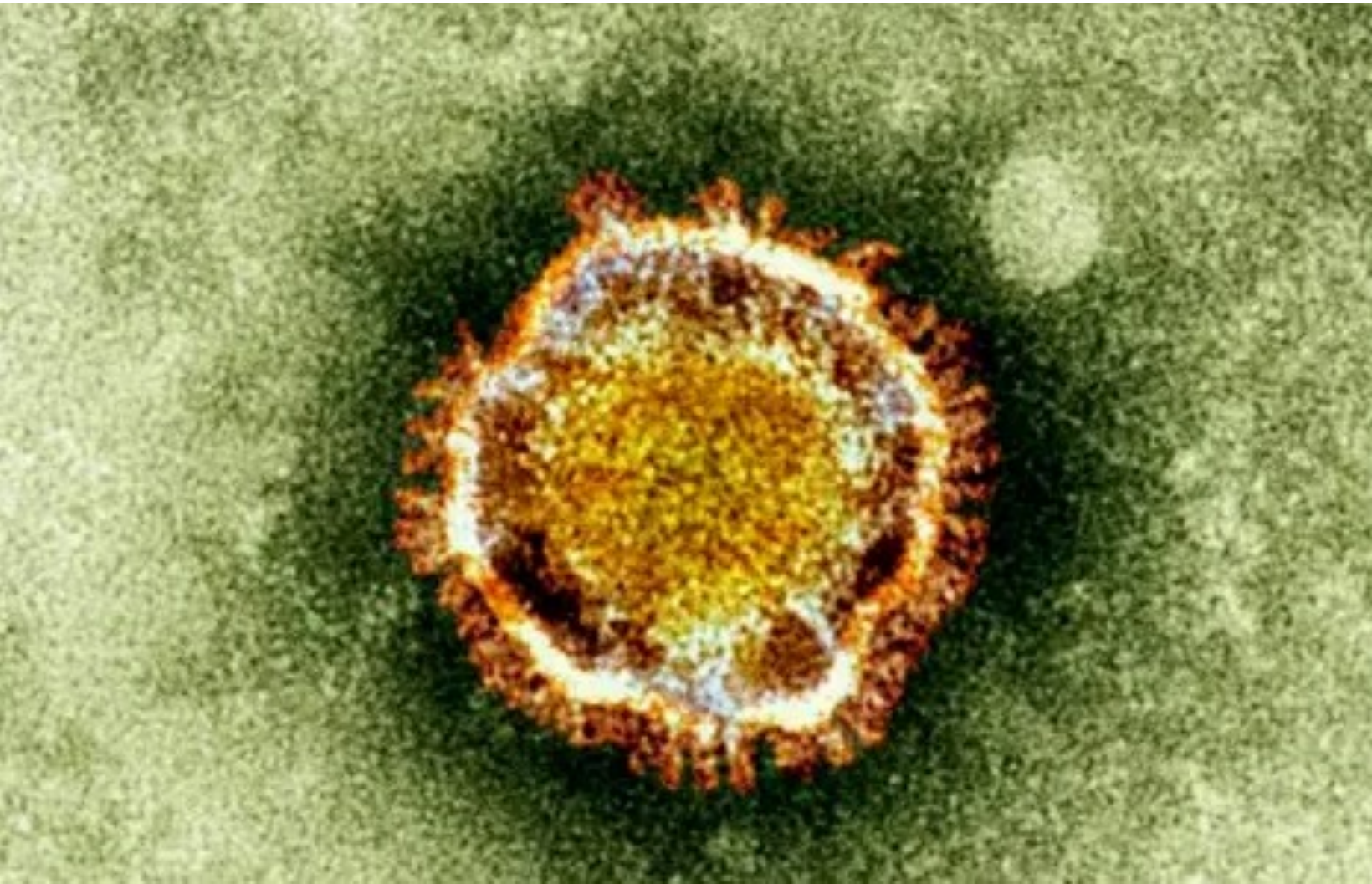
2022: Polio-Entero

2020 : L'ALERTE

@edecroly: Jan 2020:



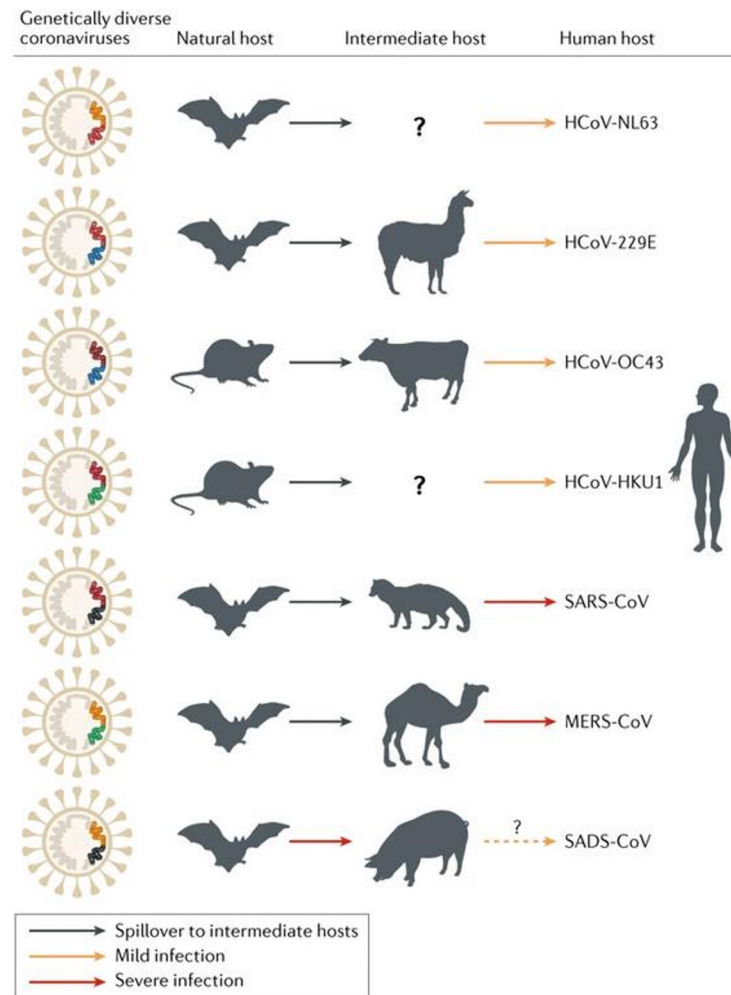
Coronavirus



100 nm

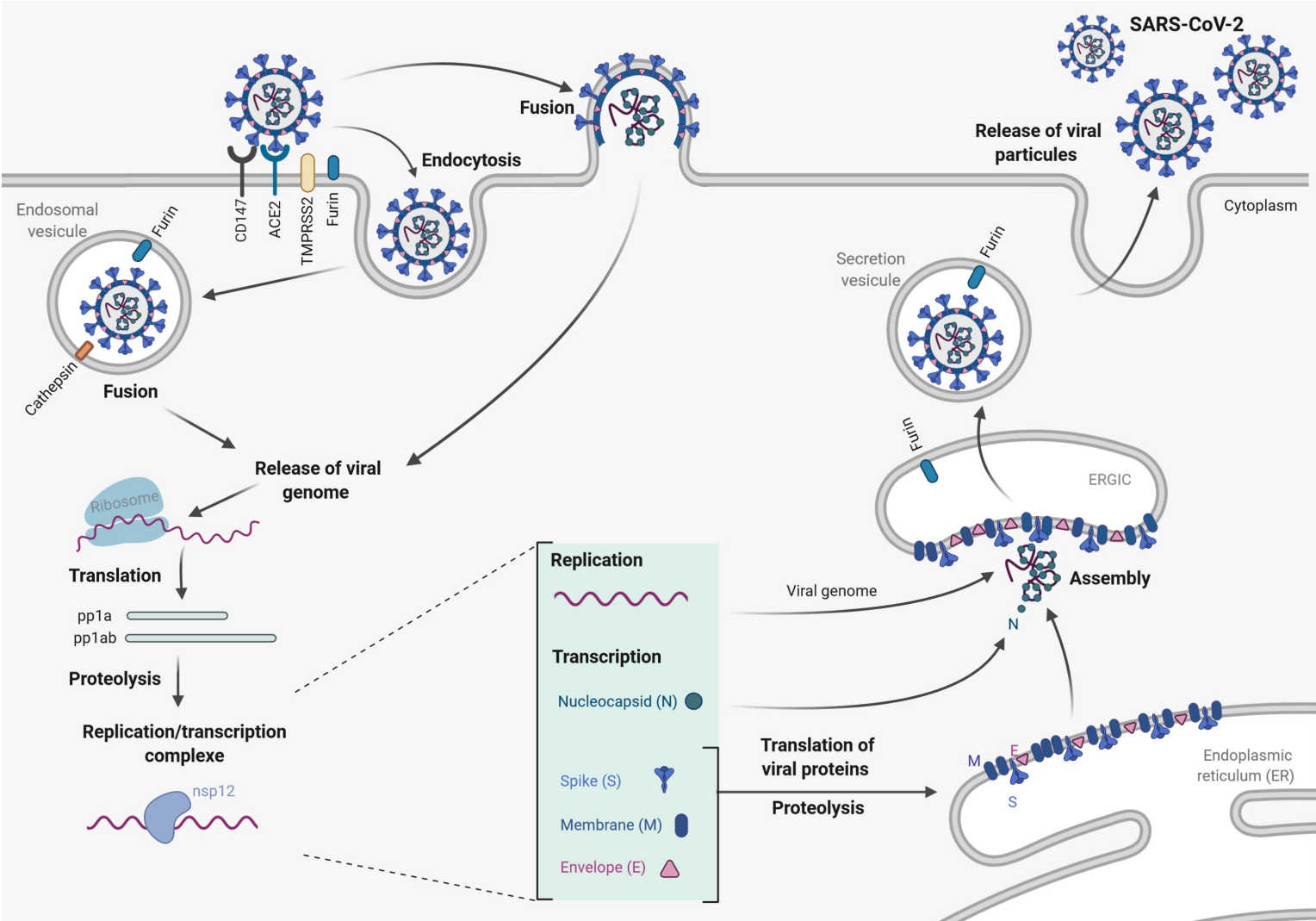
- Virus enveloppé
- Génome ARN+
- Génome de 30 000 nucléotides
- Virus entérique et respiratoire
- Infecte de nombreuses espèces animales

Mécanismes d'émergence des CoV humains



Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Jie Cui, Fang Li & Zheng-Li Shi
 Nature Reviews Microbiology volume 17, pages181–192(2019)

Cycle de réplication des Coronavirus



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



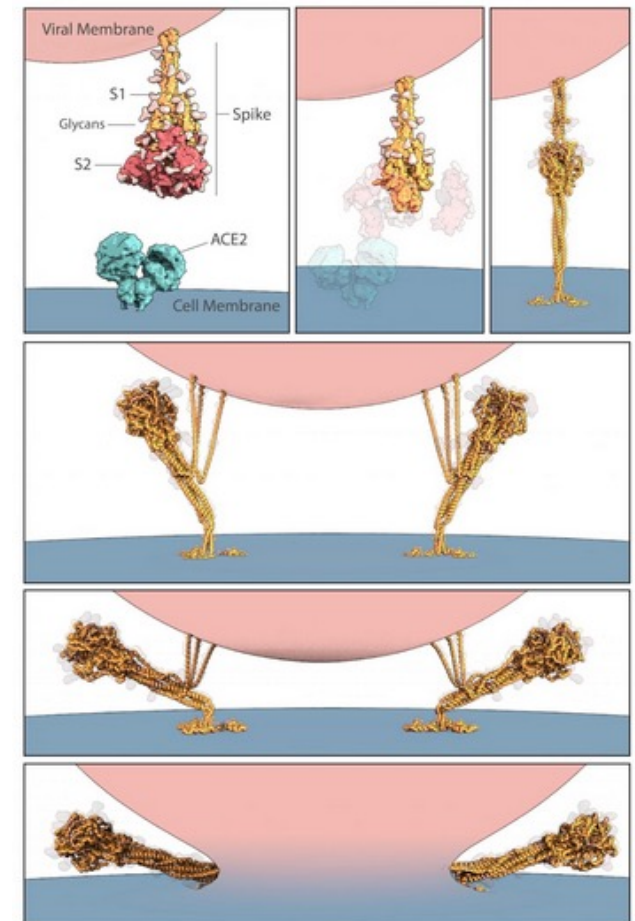
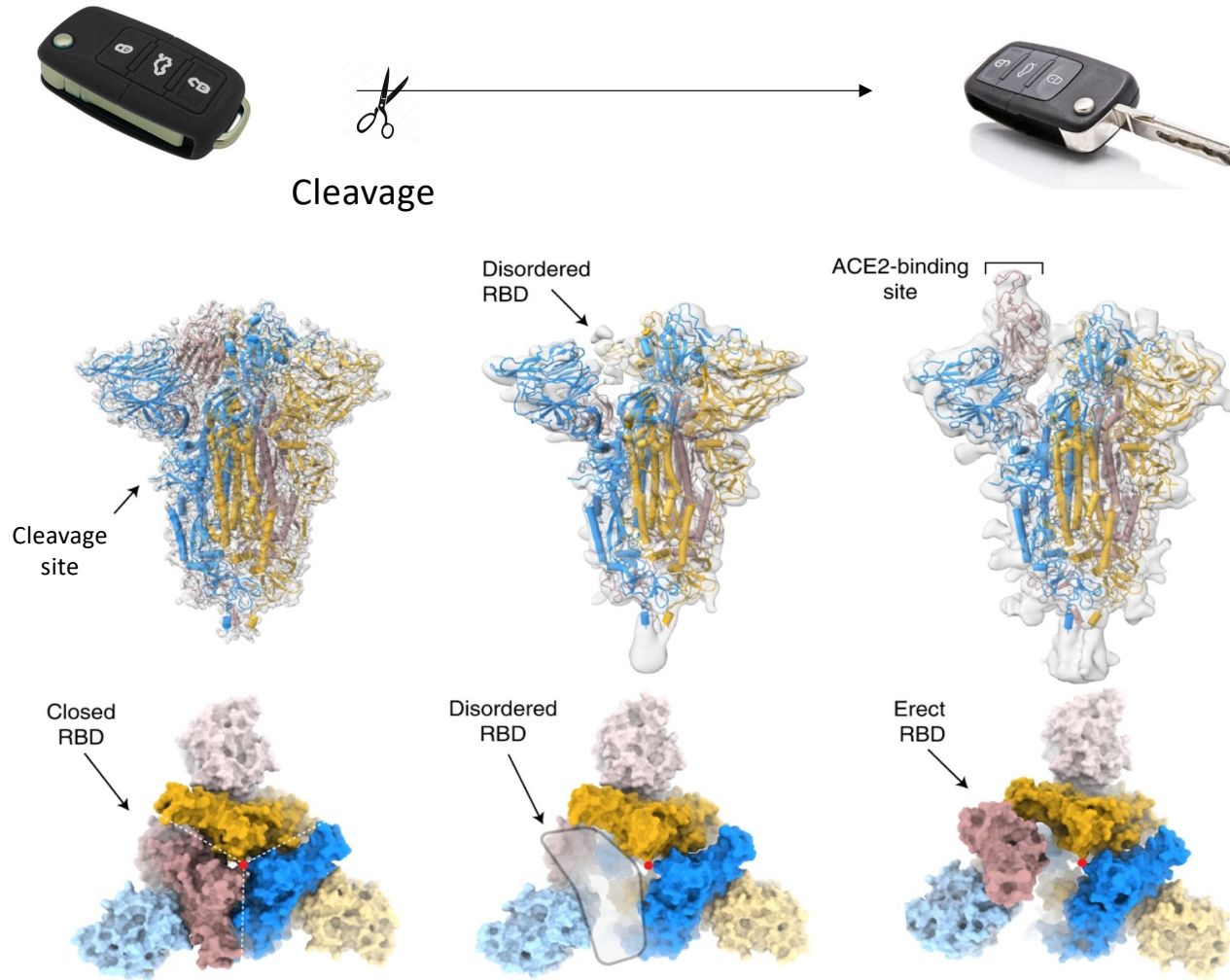
Recepteur

ACE2

Protéine virale
se liant au récepteur

S, Spike, spicule,...

La protéine S doit être activée “pour que la clé tourne”

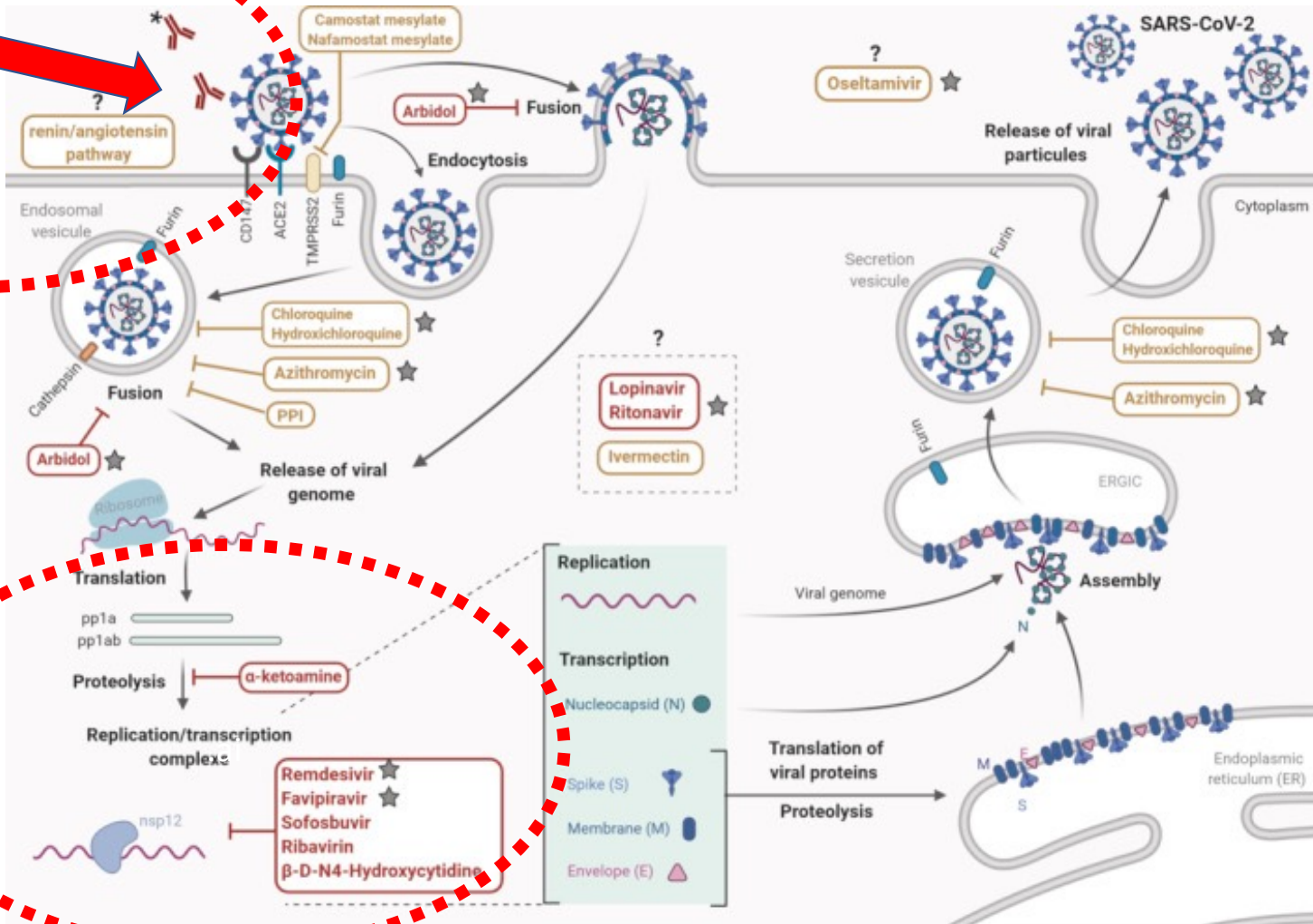


Connaître le virus pour savoir où et comment l'attaquer

Anticorps monoclonaux



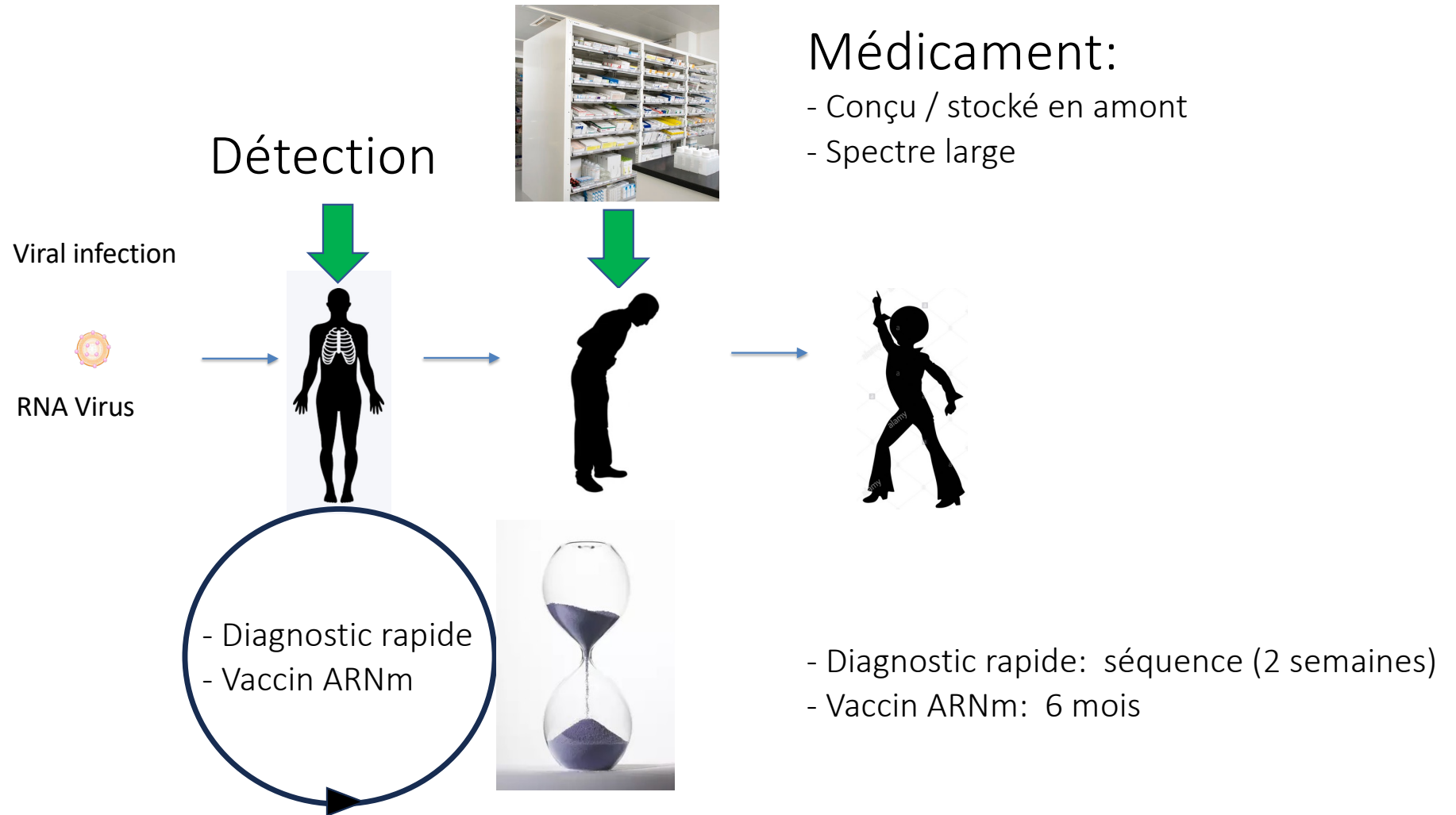
Entrée du virus



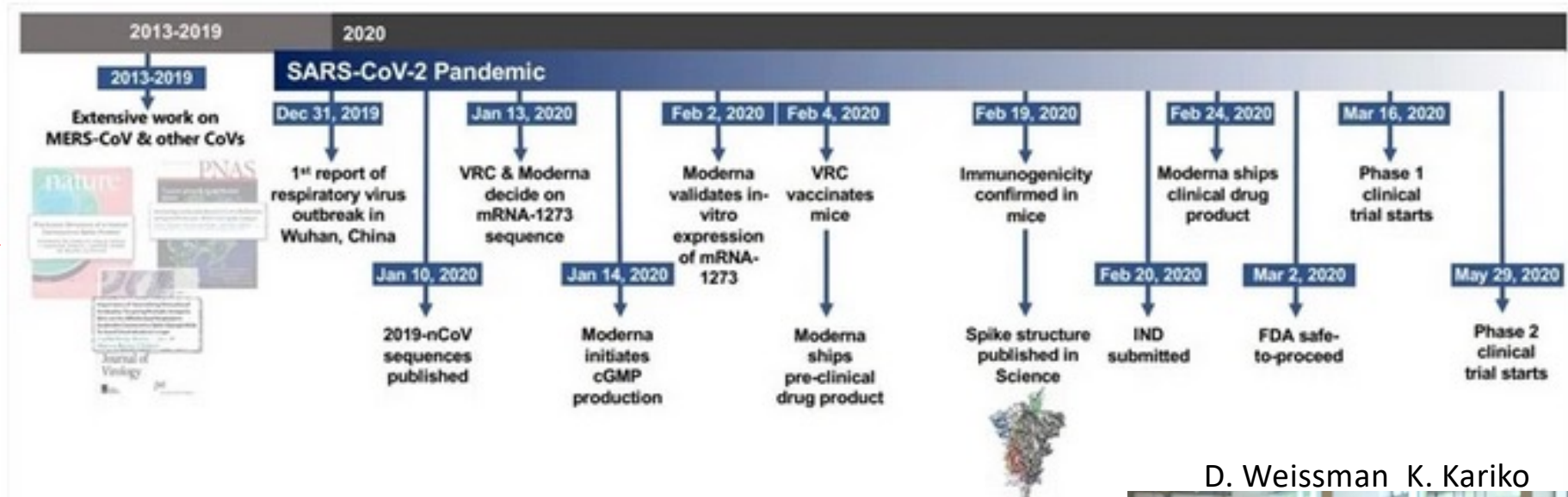
Reproduction virale

Antiviraux

Comment réagir en début de pandémie?



Le temps long, l'urgence, et le lien entre les deux



40 ans de recherches sur un bactériophage anodin, qui ne seraient probablement pas soutenues aujourd'hui...

D. Weissman K. Kariko



Prix Nobel Médecine et Physiologie 2023

Le temps des questions

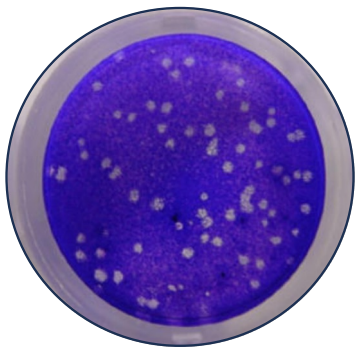
- D'où vient ce virus ?
- Aurait-on pu s'y préparer ?
- Comment?

Questions clés de la recherche en virologie

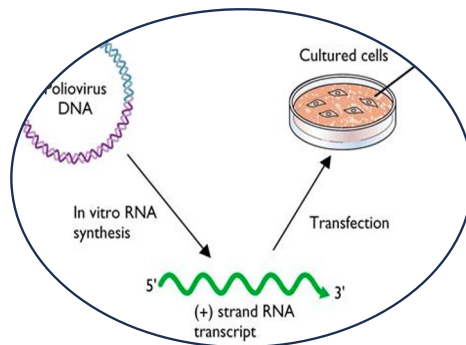
- Comprendre les fonctions des gènes viraux
- Identifier les mécanismes de virulence, pathogénèse
- Développer des contre mesures : **vaccins** ou **antiviraux**
- Comprendre les mécanismes d'émergence virale et de franchissement de la barrière d'espèce

Outils de recherche

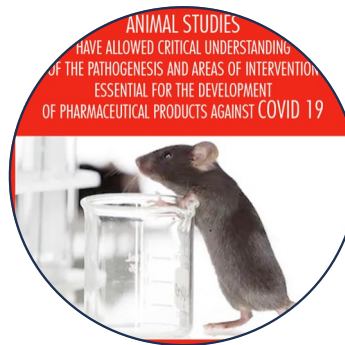
Culture de virus : modèles cellulaires



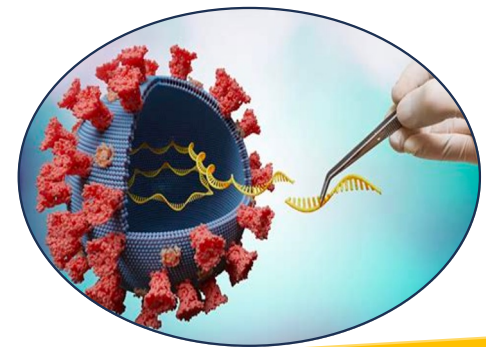
Clonage des génomes



Développement de modèles animaux



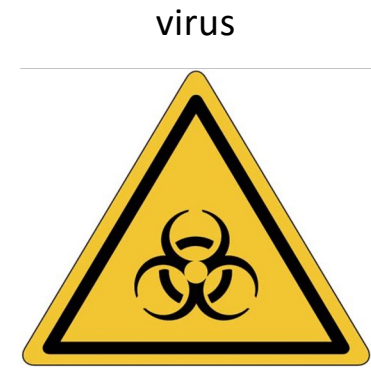
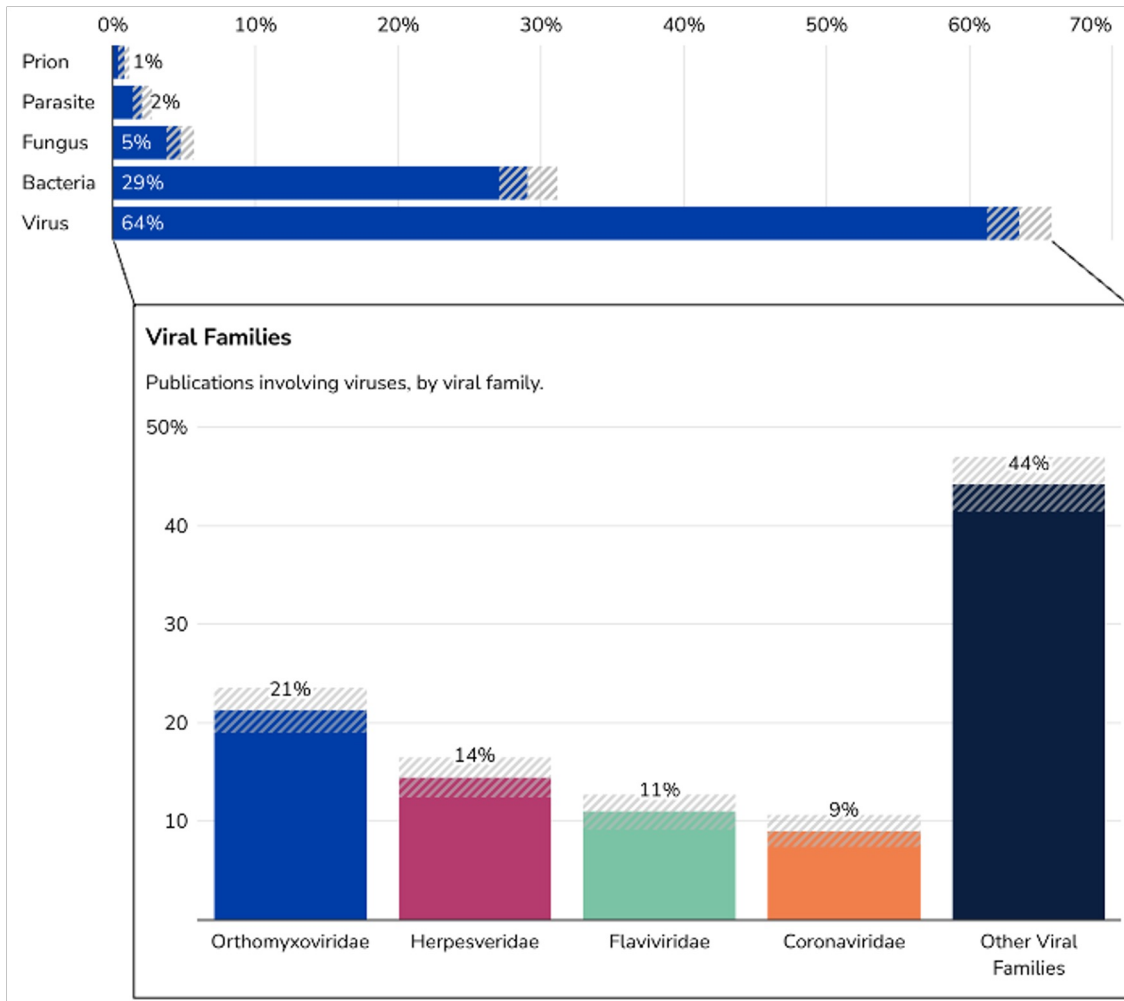
Expériences de gain de fonction (GoF)



Risques biologiques

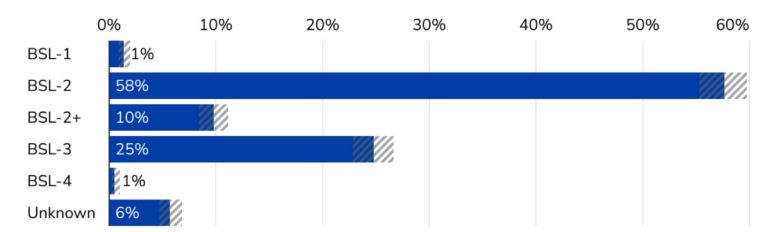


Les expériences de Gof ne concernent pas que la virologie :

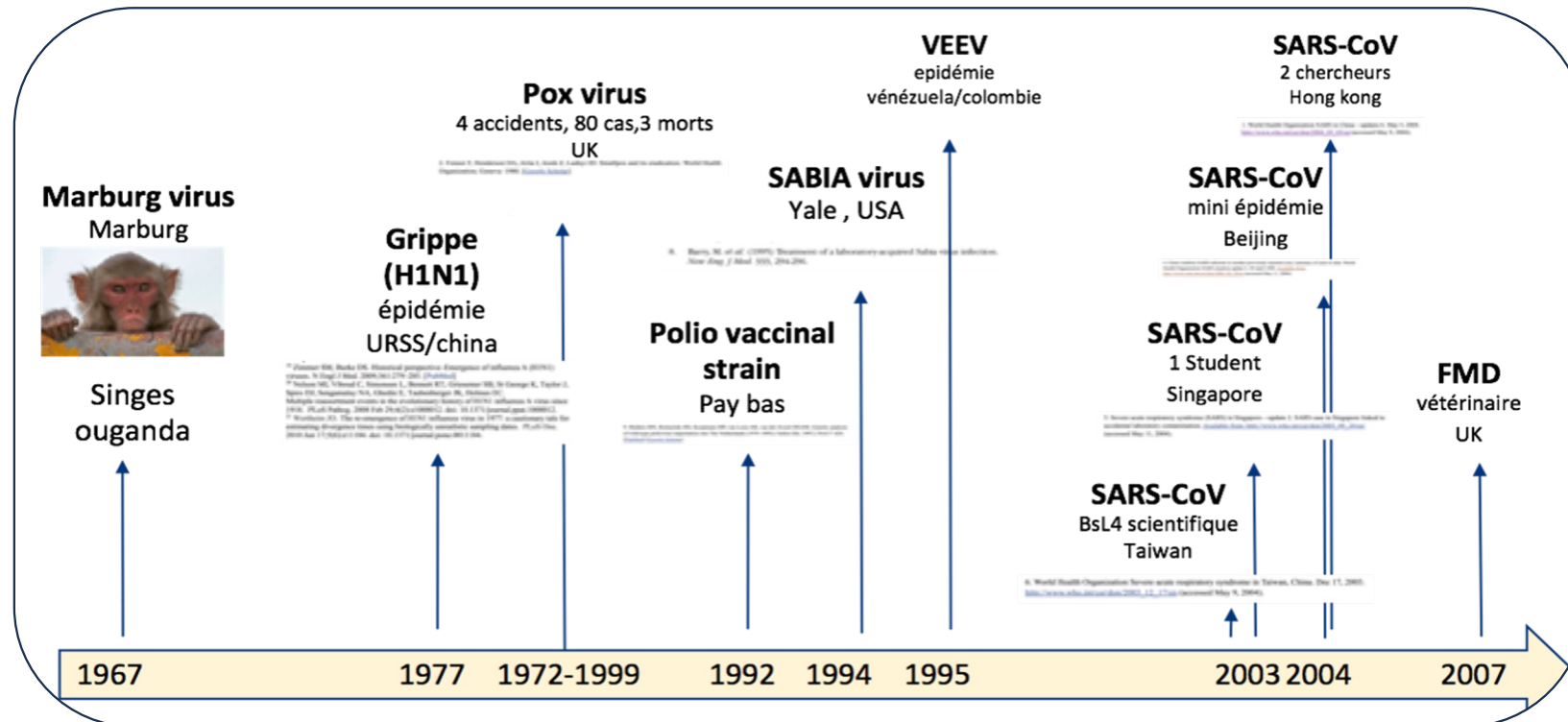


Expériences

Confinement



Accidents de recherche décrits dans la littérature



- Les incidents sont fréquents.
- Les accidents sont occasionnellement répertoriés/identifiés.
- Comprendre les processus des accidents est essentiel pour adapter les pratiques de biosécurité.

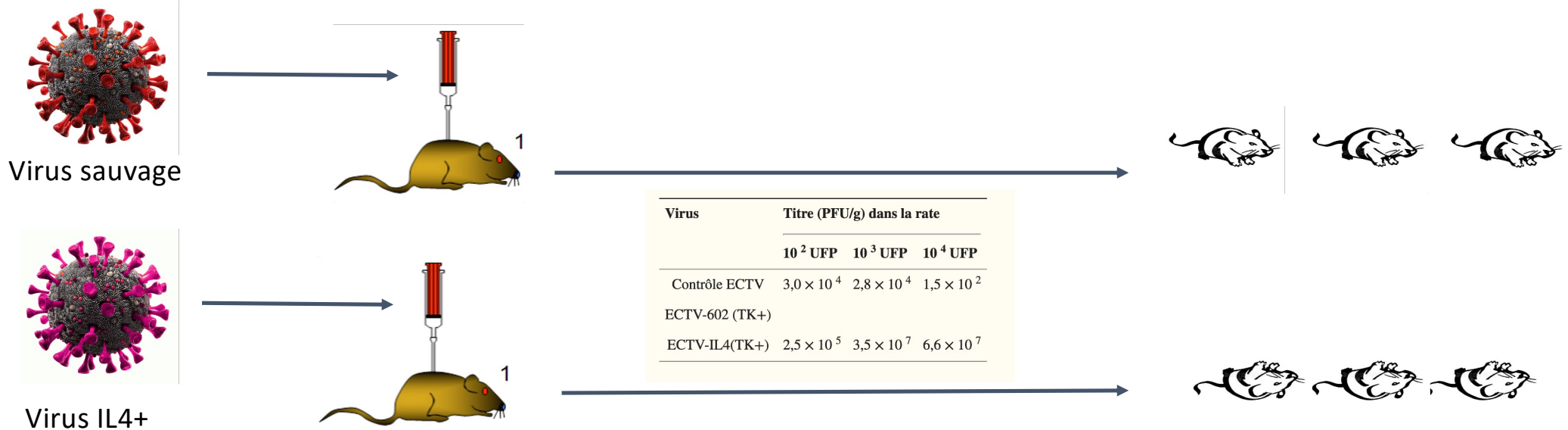
Méthodes des expériences de GoF/LoF :

Quelques exemples d'expériences à risques

- Passage en série sur cellules humaines
- identification de mutants d'échappement viraux (vaccins, antiviraux)
- expériences en modèles animaux (transgéniques humanisés)
- Génétique inverse (LOF/ GOF)
- Reconstruction de virus éradiqués
- Gains de fonctions (virus à potentiel pandémique PPP)



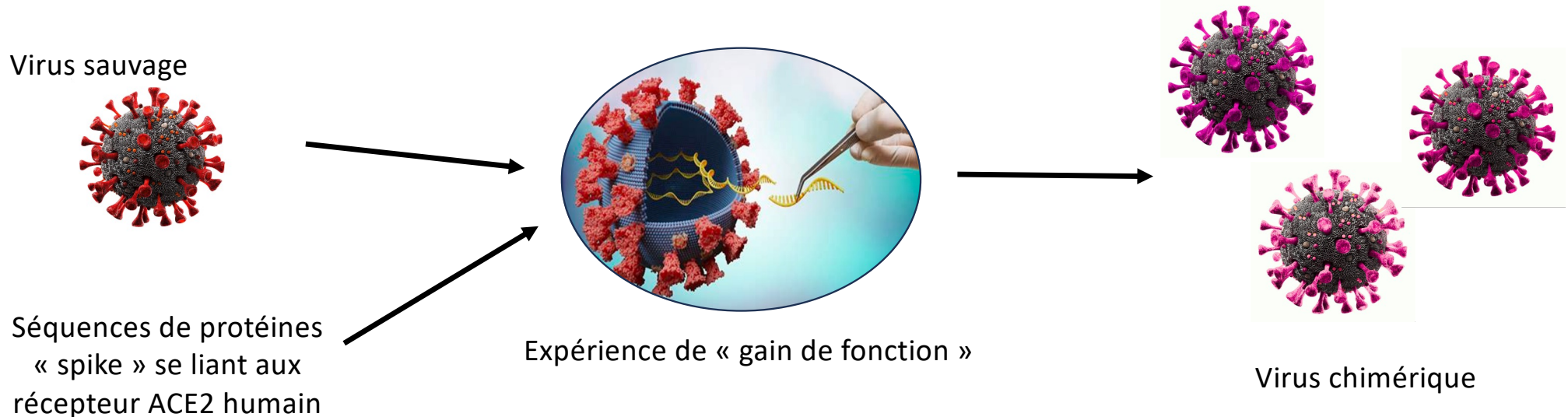
Expériences de Gain de fonction chez un virus de la famille de la Variole : un virus qui exprime le gène de l'IL4 provoque des infections fulminantes



- Comprendre les mécanismes de régulation de la réponse immune par l'IL4
- Déterminer si des virus hyper-virulents exacerbent la réponse immune
- Biocontrôle des souris
- Risques : propager des virus résistants aux vaccins
- Risque de franchissement de la barrière d'espèce ?
- DURC : feuille de route pour faire un virus humain de la variole hyper-pathogène

Expériences de Gain de fonction pour identifier des Coronavirus potentiellement pathogènes chez l'homme

- **Objectif** : identifier s'il existe chez les chauves souris des coronavirus potentiellement infectieux chez l'homme pour pouvoir mettre en place des politiques de surveillance
- **Difficulté** : la collecte de virus infectieux est difficile, alors que que le séquençage des protéines Spike (les clés) est facile. Les virus chimériques infectieux présentent un risque accru de transmission vers l'homme.
- **Méthode** : construction de virus chimères.



Le projet Defuse

PROPOSAL: VOLUME I

DARPA - PREEMPT (HR001118S0017)

LEAD ORGANIZATION: EcoHealth Alliance (Other Nonprofit)

OTHER TEAM MEMBERS:

Duke NUS Medical School (Other Educational)

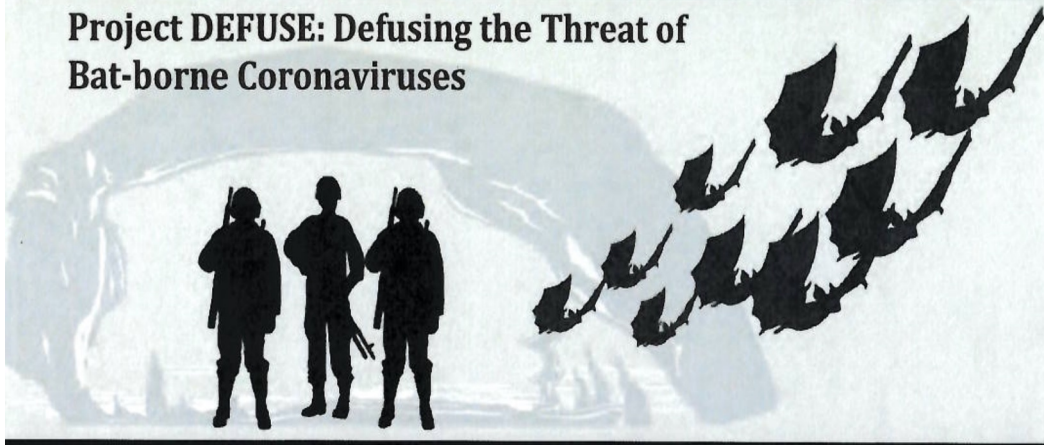
University of North Carolina (Other Educational)

Wuhan Institute of Virology (Other Educational)

USGS National Wildlife Health Center (Other Nonprofit)

Palo Alto Research Center (Large Business)

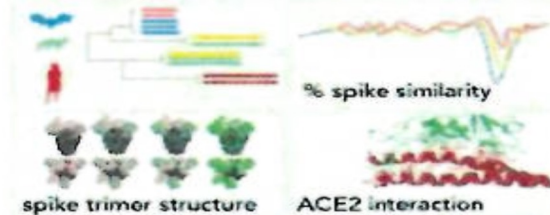
Project DEFUSE: Defusing the Threat of Bat-borne Coronaviruses



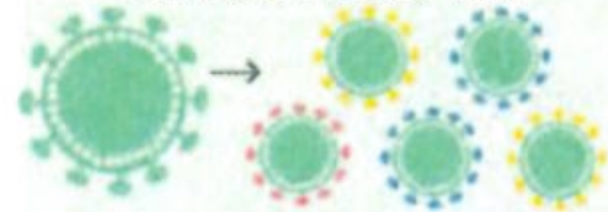
Predicting SARSr-CoV QS jump potential
Screen and isolate SARSr-CoV QS₀



Select QS₀ with human infection potential



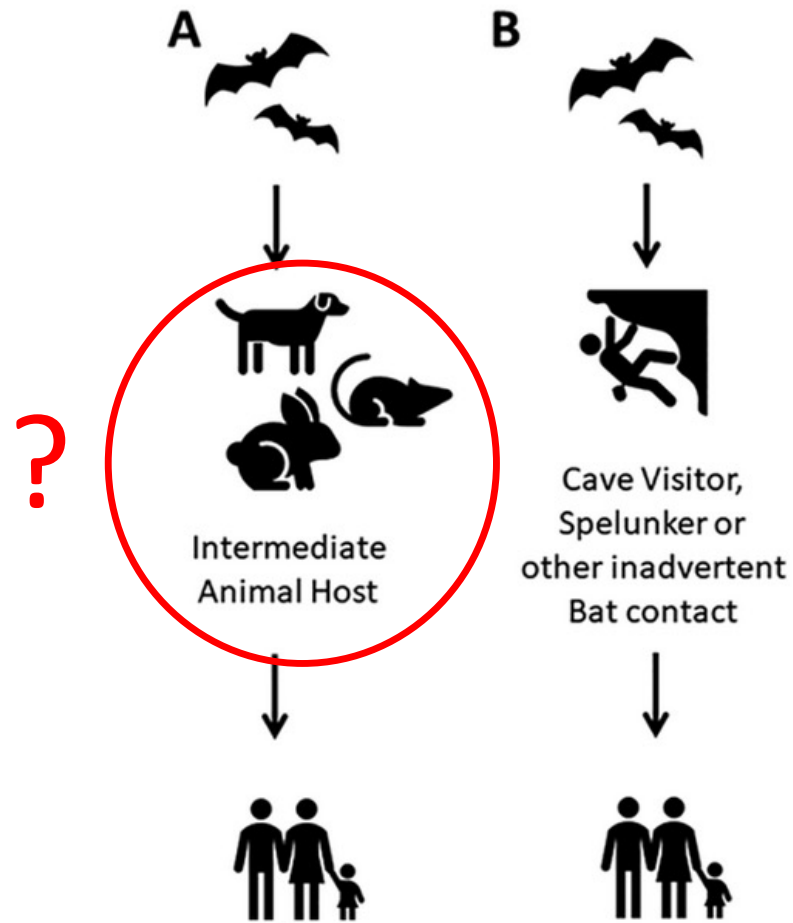
Construct chimeric viruses



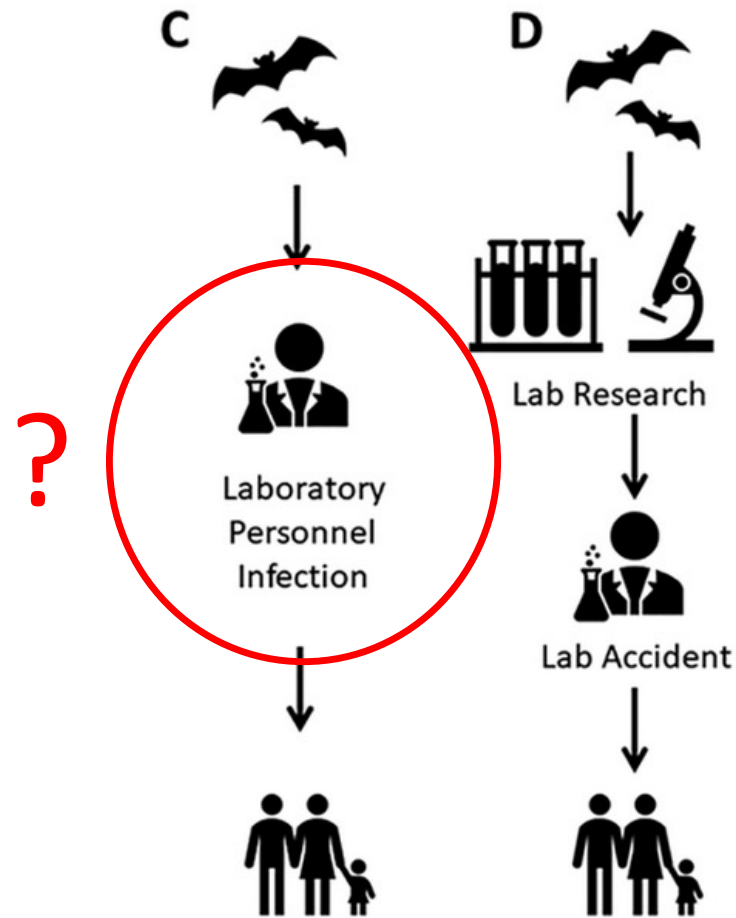
Evaluate expression in vitro and vivo



L'hypothèse Zoonotique



L'hypothèse Accidentelle



Le temps des questions

- D'où vient ce virus ?
- Aurait-on pu s'y préparer ?

“In the future, the rapid development of vaccines, therapies, and diagnostics for emerging viruses will be dependent on the reconstruction and the *in vitro* and *in vivo* adaptation of these viruses in the laboratory.”

Sheahan et al., *Sci. Transl. Med.* 9, eaal3653 (2017) 28 June 2017

Il est peut-être temps de reconsidérer cette affirmation

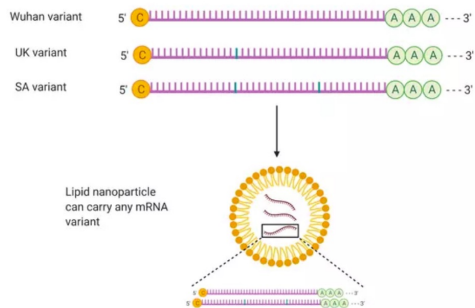
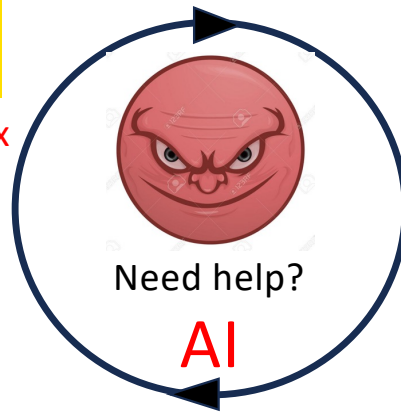
Le futur de la virologie synthétique ne manque pas d'avenir!



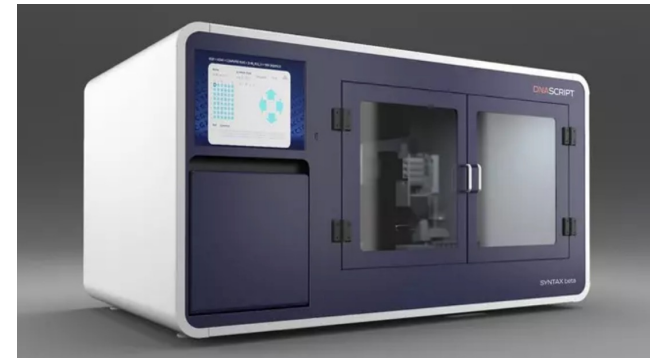
Isoler de nouveaux virus dangereux



Séquencer leur matériel génétique



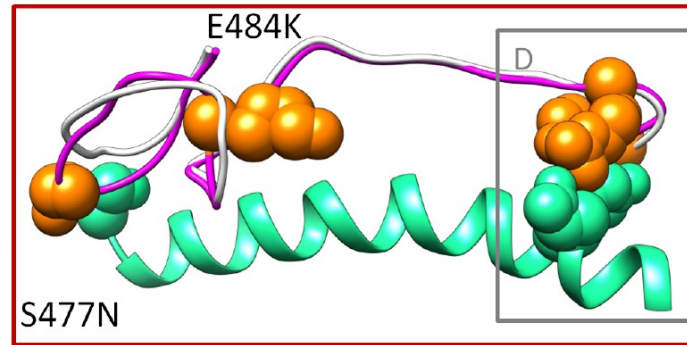
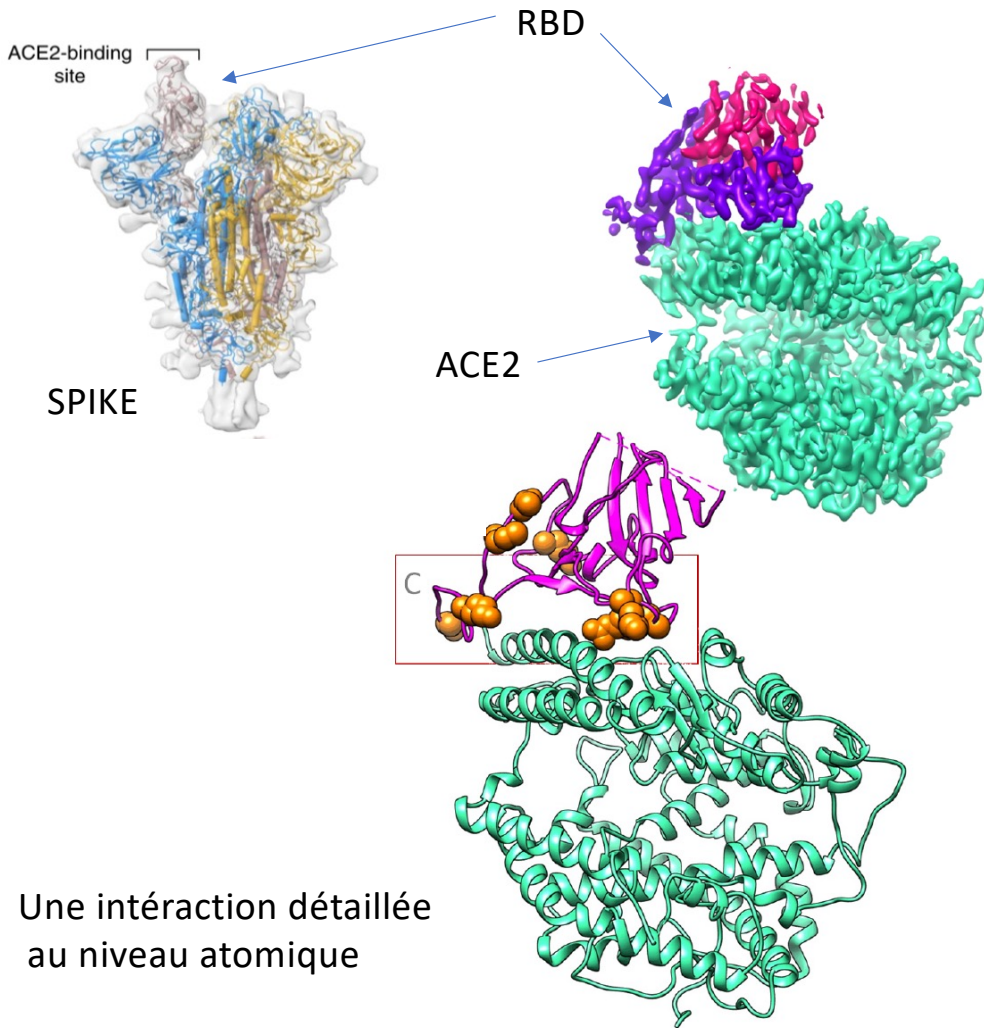
Fabriquer le vaccin mRNA correspondant



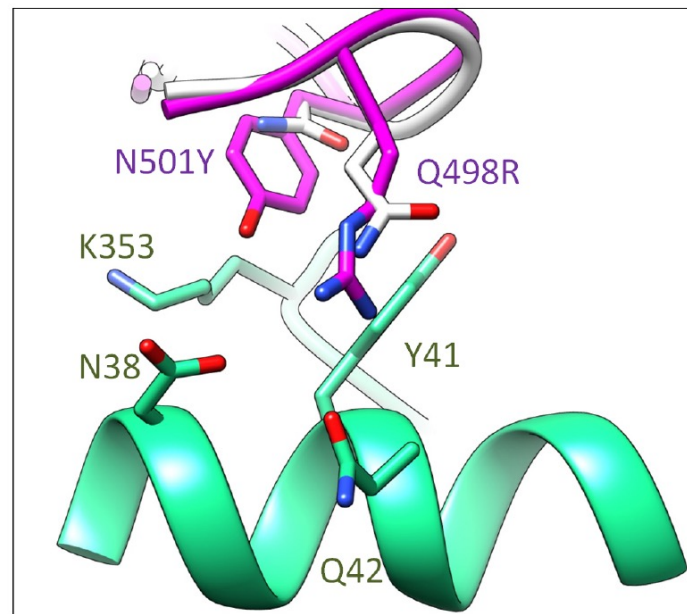
Synthétiser leur matériel génétique

L'apport irremplaçable de la Biologie Structurale, devenue une faiblesse Européenne

Résultats Cryo-EM :

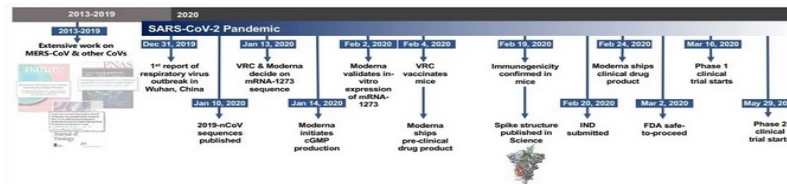
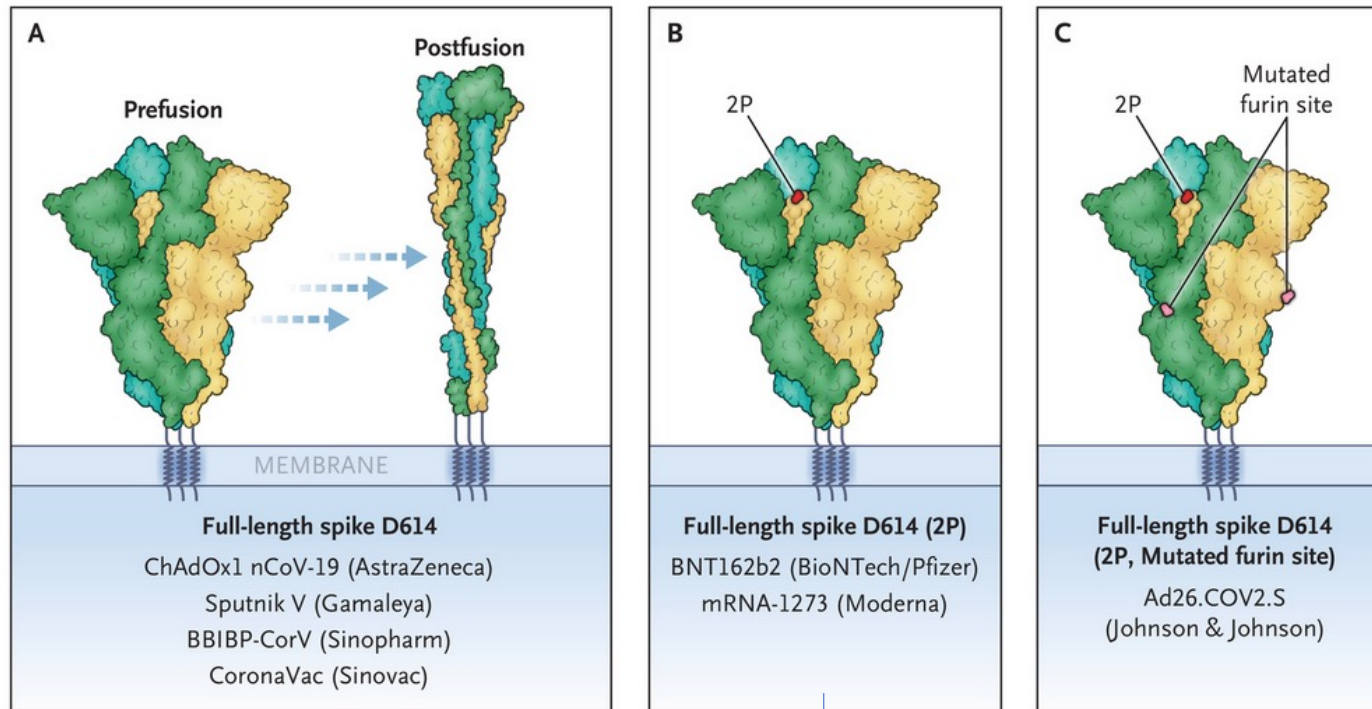


Interface
« adhésive »



Prediction de l'infectivité
des variants et anticipation
du succès vaccinal

Ceux qui ont obtenu ces résultats en Cryo-EM ont gagné la course au vaccin...



Prix Nobel 2023

L'anticipation et la préparation des possibles futures émergences

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

Agriculture et biodiversité



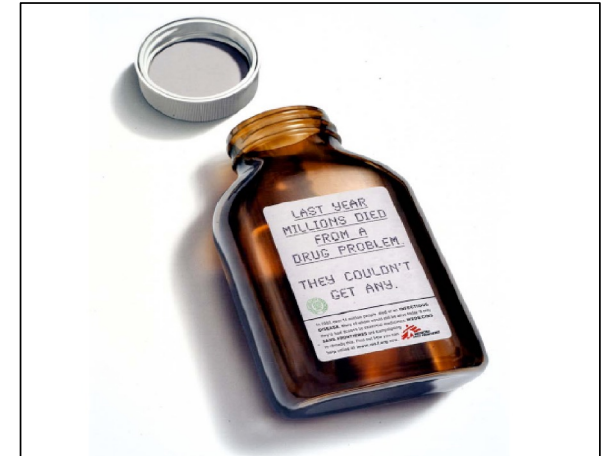
Observation, compréhension, respect

Vaccination



Défis technologiques, chronologiques

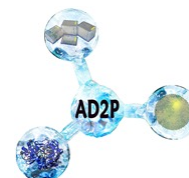
Médicaments



Diagnostic précoce, voie orale

POUVONS NOUS NOUS PASSER DE LA SCIENCE ?

REMERCIEMENTS - FINANCEMENTS



ANR
ANRS-MIE
REACTing

International collaborations: Partners from European networks (Academic: LUMC and U. Utrecht, Holland; U.Lübeck; KU-Leuven, Belgium; Corporate: Takeda, USA; Janssen, Belgium; Pfizer, USA; Merck, USA.) Colorado State University, USA; U. California-Berkeley, USA; UTMB, USA; Nan-Yang U. Singapore; Hong-Kong U.; WuxiBiortus, China; IRC Montreal, Canada.

Passage en série sur cellules humaines

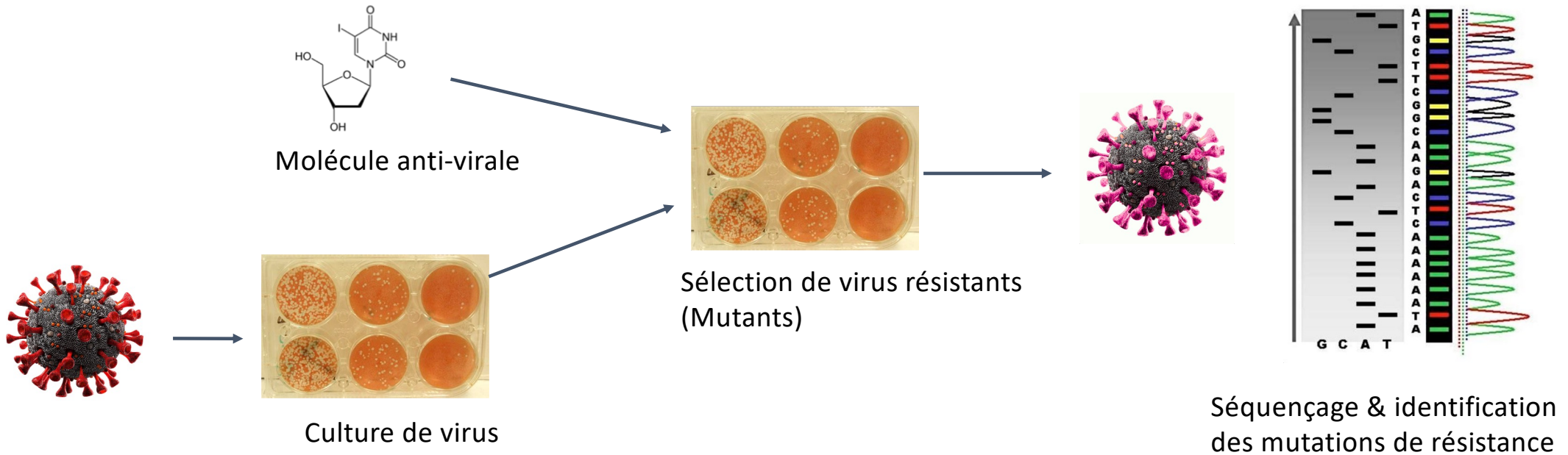


Culture de virus

Sélection progressive de virus adapté aux cellules

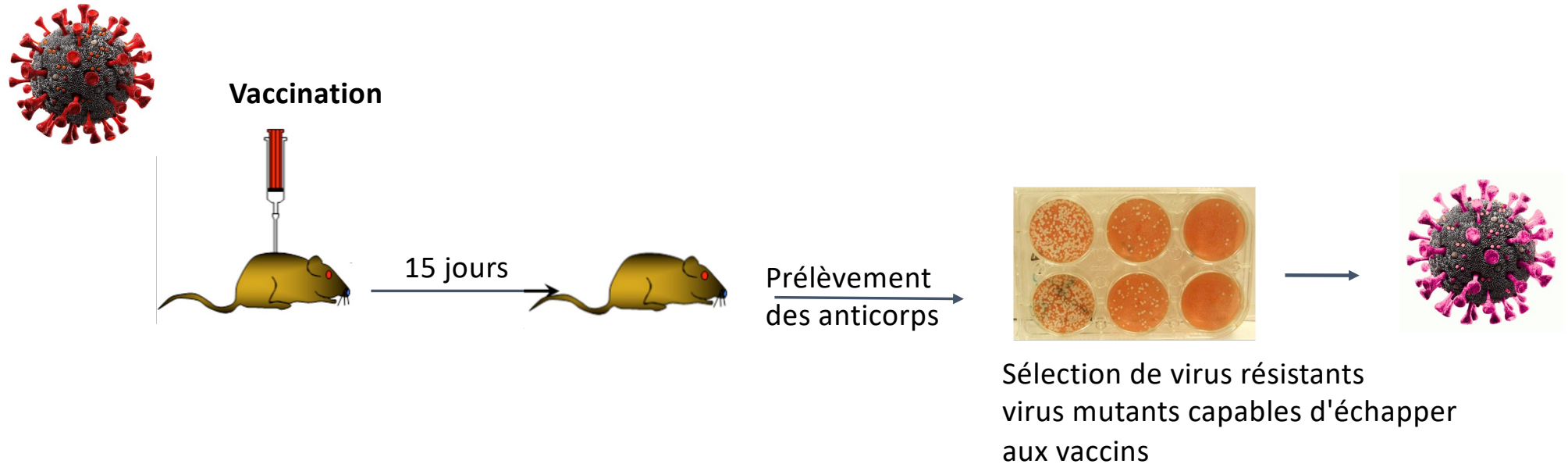
- Adapter un virus à une culture cellulaire
- Atténuer les virus pour limiter leur pathogénèse, développement de souches vaccinales
- Risques : adaptation du virus a un nouveau récepteur humain

Mutants d'échappement aux antiviraux pour identifier les cibles thérapeutiques



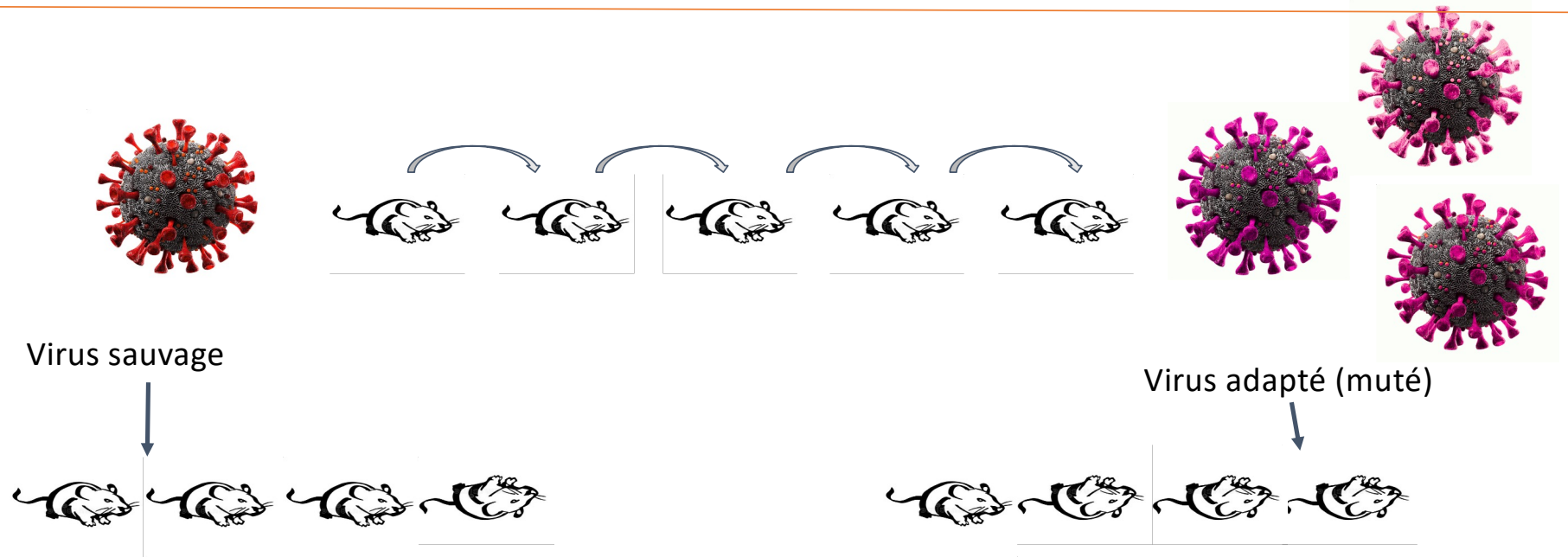
- Comprendre les principes d'action des médicaments
- Optimiser les antiviraux et découvrir de nouvelles molécules
- Etape indispensable pour débuter des essais en modèles animaux
- Risques : propager des virus résistants aux médicaments

Comprendre les mécanismes d'échappement aux vaccins



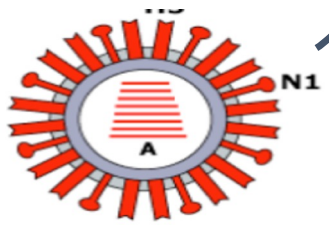
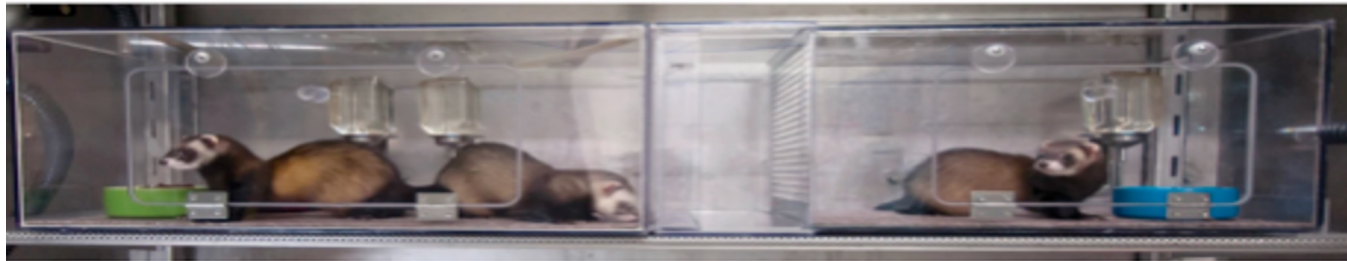
- Comprendre les mécanismes d'échappement aux vaccins
- Identifier les risques associés à certaines mutations et surveiller leur apparition
- Se préparer au futur en élaborant des nouveaux vaccins plus robustes
- Risques : propager des virus résistants aux vaccins.

Expérience de passage en série en modèle animal humanisé

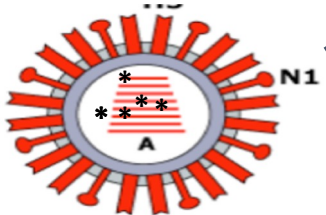
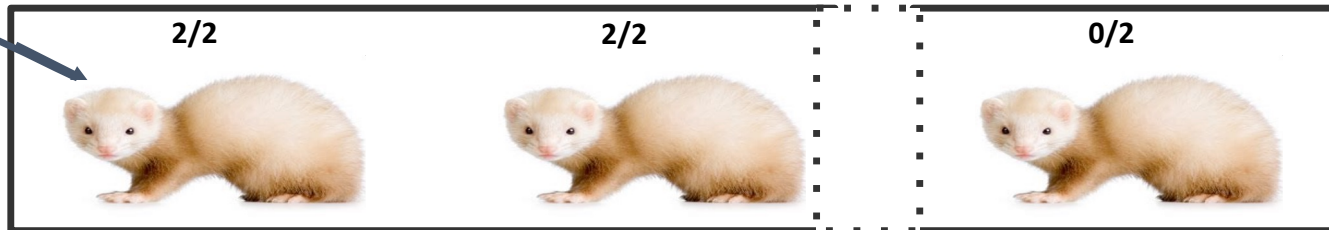


- Ces outils permettent de comprendre les mécanismes de franchissement de la barrière d'espèce.
- Ces expériences "accélèrent" l'évolution des virus.
- En utilisant des animaux "humanisés" les virus peuvent "s'adapter" aux récepteurs humains.
- Les virus ainsi "générés" n'existent pas dans la nature.
- Il est difficile de prédire quelle serait la trajectoire d'un tel virus s'il infectait un expérimentateur.
- Le risque biologique est important car on adapte les virus aux récepteurs humains.

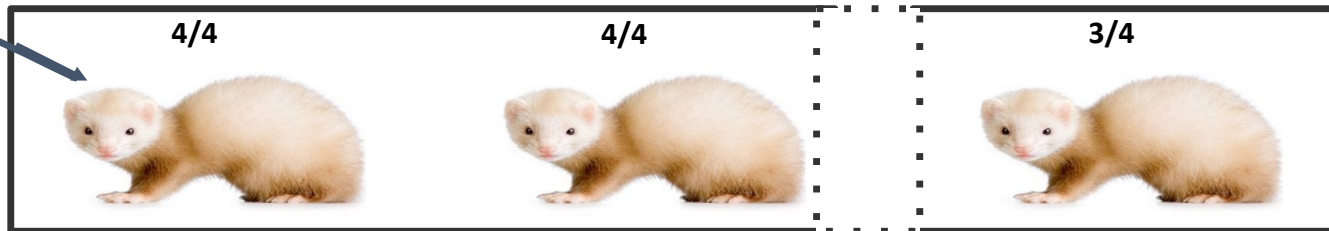
Expériences de Gain de fonction pour construire un virus optimisé pour la transmission chez les mammifères par aérosol



H5N1 sauvage



H5N1 Muté (5 mutations)
(transmission par aérosol)



1. Russell CA, Fonville JM, Brown AEX, *et al.* Science 2012 ; 336 : 1541–1547.
2. Imai M, Watanabe T, Hatta M, *et al.* Nature 2012 ; 486 : 420–428.