

Les voix de la recherche

Projet CYCLOPE avec
Chaker El Kalamouni et Sandy Desrat



2022

Tech Transfer Program

603k€

investissement SATT

3Mrds

personnes exposées aux maladies liées au DENV, ZIKV, RRV et CHIKV*

1

hit actif identifié contre ZIKV, RRV et SARS-CoV-2

0,5 à 3%

taux de mortalité causé par la plupart de ces virus



*DENV : virus de la dengue, ZIK : virus Zika, RRV : virus Ross River, CHIKV : virus du chikungunya, SARS-CoV-2 : coronavirus



Chaker El Kalamouni est enseignant-chercheur en virologie à l'Université de La Réunion. Il mène ses travaux au sein de l'unité PIMIT, où il étudie les virus émergents à ARN+ et développe des stratégies antivirales.



Sandy Desrat est chercheur en chimie des substances naturelles à l'ICSN (CNRS / Université Paris-Saclay). Il travaille sur l'isolement, la synthèse et l'optimisation de molécules bioactives, et intervient sur la partie chimie du projet.

Le projet CYCLOPE réunit des chercheurs de l'ICSN (Institut de Chimie des Substances Naturelles), du CNRS, de l'Université Paris-Saclay, de l'Université de la Réunion et de l'INSERM. Il vise à développer une molécule antivirale capable de cibler plusieurs virus à ARN+, responsables de maladies émergentes comme la dengue, le chikungunya, le Zika ou le SARS-CoV-2.

Rencontre avec Chaker El Kalmouni et Sandy, Desrat chercheurs impliqués dans ce projet.

CYCLOPE : une molécule antivirale prometteuse contre les virus émergents

SATT Paris-Saclay : comment et pourquoi est né le projet CYCLOPE ?

Chaker El Kalmouni :

Nous travaillons à l'unité PIMIT, à Saint-Denis, La Réunion, qui étudie depuis 2015 les maladies infectieuses émergentes, et plus particulièrement les zoonoses, ces virus qui passent de l'animal à l'homme. Notre but est de comprendre comment ces virus nous rendent malades et pourquoi certains virus circulent sans provoquer d'épidémie, tandis que d'autres émergent soudainement. Dans une démarche de découverte de nouvelles entités antivirales, nous avons initié en 2019 une collaboration avec l'ICSN, portant sur le criblage de 800 extraits de plantes contre le virus Zika. Ce travail a permis d'identifier un espace chimique présentant des propriétés antivirales prometteuses. En s'appuyant sur l'expertise conjointe des équipes en virologie et en chimie, un programme de chimie médicinale a été développé, incluant la conception,

la synthèse et l'évaluation d'analogues structuraux afin d'optimiser l'activité antivirale et les propriétés pharmacologiques dans le cadre du projet CYCLOPE. Grâce au soutien de la SATT Paris-Saclay, nous avons pu financer la phase de maturation, confirmer l'activité de la molécule et passer aux étapes suivantes du projet CYCLOPE.

SATT Paris-Saclay : pourquoi les virus émergents à ARN+ représentent-ils une menace croissante, notamment avec le changement climatique ?

C.EK:

Ces virus représentent 75 % des maladies infectieuses. Ils évoluent très rapidement et quelques mutations suffisent à leur permettre d'émerger. Certaines mutations du virus Zika ont transformé une souche initialement peu dangereuse en une variante capable de provoquer des épidémies et des complications graves comme la microcéphalie.

Le chikungunya à La Réunion a suivi un parcours similaire : en 2005, il semblait incapable d'être transmis par les moustiques, mais une petite mutation a suffi pour qu'un tiers de la population réunionnaise soit infecté en 2006. Le réchauffement climatique favorise également la propagation des moustiques vecteurs, comme le moustique tigre, présent dans la plupart des départements français. Un autre problème est que de nombreuses infections sont asymptomatiques ou pauci-symptomatiques. Or, les antiviraux sont généralement plus efficaces lorsqu'ils sont administrés très tôt après l'infection. En l'absence de symptômes précoces, il est difficile d'identifier rapidement les personnes à traiter. Développer des molécules pouvant être utilisées en prophylaxie, notamment chez les personnes exposées dans un contexte épidémique, devient donc une stratégie particulièrement pertinente.

Sandy Desrat :

Nous avons aussi travaillé sur le mode d'administration. Une administration par voie orale permettrait de toucher un public plus large, même hors hôpital. Et, comme l'a rappelé Chaker, la propagation du moustique tigre et l'augmentation des cas de dengue en France montrent que le risque épidémique est réel et croissant.

SATT Paris-Saclay : en quoi votre molécule est-elle innovante par rapport aux traitements actuels ?

S.D :

Tout d'abord, il n'existe aucun traitement antiviral sur le marché pour ces virus. Notre molécule se distingue par son mécanisme d'action : elle cible une protéine de la cellule humaine que le virus détourne pour se répliquer.

C.EK :

Nous avons testé nos meilleures molécules sur des isolats cliniques récents du chikungunya, prélevés chez des patients réunionnais. Les résultats sont très encourageants : à doses non toxiques, la molécule montre une efficacité comparable à celle précédemment observée contre le virus Zika. Ce ne sont pas des virus de laboratoire, mais des isolats cliniques, ce qui rend ces résultats particulièrement significatifs.

SATT Paris-Saclay : quel type de partenariat industriel recherchez-vous pour accélérer le transfert ?

S.D :

Des échanges avancés sont en cours avec une biotech spécialisée dans le développement de solutions innovantes contre les infections virales à impact mondial croissant.

Les chercheurs n'envisagent pas la création d'une start-up et souhaitent avant tout mettre leur expertise scientifique au service de la poursuite du projet.

C.EK :

Notre objectif est que l'industrie prenne le relais pour approfondir les études précliniques et cliniques.

Nous pouvons continuer à contribuer intellectuellement et expérimentalement, mais le développement industriel est nécessaire pour transformer la molécule en traitement concret.

SATT Paris-Saclay : quel a été l'apport de la SATT Paris-Saclay pour votre projet ?

S.D :

La SATT nous a accompagnés dès le dépôt du projet en 2021, en nous aidant à structurer le dossier, sécuriser la propriété intellectuelle et identifier les financements. Elle nous a permis de recruter deux ingénieurs pour la chimie et la biologie, de suivre la maturation des molécules, et de bénéficier de conseils stratégiques pour le développement industriel. Les réunions mensuelles et l'aide au brevet ont été essentielles pour avancer efficacement.



Le projet CYCLOPE illustre la force d'une collaboration entre chimistes et virologistes, soutenue par l'expertise de la SATT Paris-Saclay. La molécule développée offre un potentiel unique pour lutter contre plusieurs virus émergents à ARN+. Les prochaines étapes, notamment la validation *in vivo* et le transfert industriel, seront déterminantes pour transformer cette recherche en outil thérapeutique accessible à grande échelle.