



HAL
open science

Identification d'un métabolite immunorégulateur de l'hôte qui protège contre la pneumonie grippale

Adeline Cezard, Antoine Guillon, Mustapha Si-Tahar

► To cite this version:

Adeline Cezard, Antoine Guillon, Mustapha Si-Tahar. Identification d'un métabolite immunorégulateur de l'hôte qui protège contre la pneumonie grippale. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2021, 38 (6), pp.567-571. 10.1016/j.rmr.2021.05.003 . hal-03556818

HAL Id: hal-03556818

<https://univ-tours.hal.science/hal-03556818>

Submitted on 13 Jun 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Fascicule vert

Identification d'un métabolite immunorégulateur de l'hôte qui protège contre la pneumonie grippale

Identification of a metabolic immune regulator in the host that protects against influenza pneumonia.

A. Cezard^{1,2}, A. Guillon^{1,2,3}, M. Si-Tahar^{1,2}

¹INSERM, Centre d'Etude des Pathologies Respiratoires (CEPR), UMR 1100, Tours, France

²Université de Tours, Tours, France

³CHRU de Tours, Service de Médecine Intensive Réanimation, Tours, France

Reçu le : 30.03.2021

Accepté le : 30.03.2021

Déclaration des liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

Identification d'un métabolite immunorégulateur de l'hôte qui protège contre la pneumonie grippale

Résumé

La grippe humaine est une maladie respiratoire provoquée par les virus influenza A et B. Elle représente un enjeu de santé publique majeur car les stratégies thérapeutiques préventives et curatives actuellement disponibles présentent des efficacités sous-optimales. Récemment, il a été montré que des métabolites de l'hôte participent à certains processus de défense anti-infectieuse. Pour notre part, nous avons observé qu'un métabolite (appelé ici "C2") présente des propriétés anti-grippales. En effet, C2 bloque à la fois la multiplication des virus influenza et la réponse pro-inflammatoire associée. Ainsi, ce métabolite protège l'hôte de la pneumonie grippale. Ces résultats ouvrent la voie au développement d'une thérapie métabolique antivirale innovante.

Mots clefs : Influenza, Virus, Immunométabolisme, Thérapie anti-grippale

Identification of a metabolic immune regulator in the host that protects against influenzal pneumonia.

The 'flu, caused mostly by influenza A and B viruses, represents a major public health issue. Despite vaccines and antiviral drugs, the therapeutic arsenal is still suboptimal. Recently, several studies have reported the antiviral and anti-inflammatory properties of several host metabolites. Now, we show that a metabolite (called here "C2") has a potent anti-influenza activity by blocking the viral replication and by limiting the downstream pro-inflammatory signalling. These results pave the way for the development of innovative metabolic therapy against influenzal pneumonia.

Keys words: Influenza, Virus, Immunometabolism, Antiviral therapy.

Contexte, problématique, enjeux

L'émergence du SARS-CoV2 et son impact sur notre société ont mis en lumière l'importance de pouvoir lutter contre les virus responsables d'infections respiratoires. Tous les ans, les virus influenza A et B sont à l'origine d'épidémies de grippe dont 3 à 5 millions de cas graves dans le monde et 290 000 à 650 000 décès.^{1,2} Malgré l'existence de vaccins et de molécules antivirales, ces virus possèdent un taux de mutation particulièrement élevé donnant lieu à des phénomènes d'échappement vaccinal et de résistance aux antiviraux. Récemment, D. Pauly *et al* ont montré que chaque génome répliqué contenait en moyenne 2 à 3 mutations.³ De plus, une recombinaison peut avoir lieu lors de la co-infection d'une même cellule par deux souches distinctes de virus influenza et donner lieu à l'émergence de virus « hybrides ».

Pour s'adapter aux virus influenza circulants, la formulation vaccinale doit donc être ajustée chaque année. L'efficacité du vaccin peut ainsi varier d'une année à l'autre, avec une moyenne autour de 60 % chez les adultes en bonne santé âgés de 18 à 64 ans.⁴

Concernant les composés antiviraux, deux inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir, zanamivir) sont actuellement autorisés en France pour le traitement de l'infection grippale, mais leur intérêt clinique est discuté.⁵ En 2014, une méta-analyse a mis en évidence que l'oseltamivir induisait une diminution discrète de la durée des symptômes chez les enfants et les adultes atteints de grippe non compliquée. En revanche, ce médicament n'a pas montré d'effet protecteur significatif chez les patients hospitalisés.⁶ De plus, ces antiviraux nécessitent une administration précoce (dans les 48h après les premiers symptômes grippaux).⁷ Enfin, les virus influenza de type B sont moins sensibles à ces inhibiteurs de neuraminidase que les influenza A.⁸

Récemment, une nouvelle classe de médicament antigrippal (le baloxavir marboxil) a été approuvé au Japon ainsi qu'aux Etats-Unis. Il s'agit d'un inhibiteur de l'endonucléase virale.

Ce médicament semble efficace sur les formes modérées comme sur les formes sévères de grippe. Cependant, certaines données font déjà apparaître des mutations de résistance à ce nouvel inhibiteur chez certains virus influenza.⁹

L'arsenal thérapeutique anti-grippal, à la fois préventif et curatif, est donc à ce jour grandement imparfait. De plus, l'ensemble des stratégies anti-grippales actuelles cible en majorité le virus *per se*. Cependant, la physiopathologie de la pneumonie grippale est complexe comme le montre les deux paragraphes suivants.

La pneumonie grippale : une immunopathologie

L'événement déclencheur de la grippe est la réplication des virus influenza au sein des cellules épithéliales du tractus respiratoire (Figure 1.A). Le cycle viral débute par l'entrée des virus via un mécanisme dépendant des acides sialiques situés à la surface de ces cellules. Puis, l'ARN viral est libéré avant d'être répliqué et traduit grâce au détournement de la machinerie cellulaire de l'hôte. L'ARN et les protéines nouvellement synthétisées vont ensuite s'assembler pour former les néovirions qui bourgeonneront à la surface des cellules. Par cette altération du fonctionnement cellulaire et via le relargage des néovirions, les virus influenza vont induire des effets cytopathiques dans la muqueuse pulmonaire.

Par ailleurs, la détection par des récepteurs intracellulaires de l'immunité (TLRs, RLRs, ...) de certains motifs viraux va induire une réponse rapide de défense de l'hôte, impliquant une composante inflammatoire. Un grand nombre de cytokines et de chimiokines ainsi que des radicaux oxygénés et des lipides biologiquement actifs vont alors être libérés, participant au recrutement et à la régulation de cellules immunitaires.

Bien qu'essentielle à la clairance virale, cette réponse inflammatoire peut lorsqu'elle n'est pas contrôlée, aggraver les lésions pulmonaires.¹⁰ En effet, dans les formes graves, une exacerbation de l'inflammation peut donner lieu à un phénomène parfois désigné sous les

termes de « tempête cytokinique ». Cette production disproportionnée de facteurs inflammatoires provoque un recrutement excessif de cellules immunitaires. Or, certains facteurs ou mécanismes cytolytiques (protéases, NETose...) de ces cellules peuvent endommager les tissus pulmonaires et conduire à la destruction de la barrière alvéolo-capillaire et à un œdème lésionnel alvéolaire. La traduction clinique de ces phénomènes est l'incapacité du poumon à remplir sa fonction principale d'échange de gaz, ce qui peut conduire au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).¹¹ Les formes sévères de grippe résultent donc des effets cytopathiques du virus influenza sur la muqueuse respiratoire, combinés aux effets délétères d'une intense réponse inflammatoire.¹²

En conséquence, les réponses immunitaires de l'hôte sont des cibles thérapeutiques potentielles dans le cadre du traitement antigrippal.¹³⁻¹⁵ Le ciblage de l'hôte pourrait en outre constituer une stratégie intéressante pour limiter l'apparition des mécanismes de résistance ; la « pression de sélection » ne s'exerçant alors plus sur le virus *per se*.

La recherche de nouvelles molécules capables de cibler à la fois le virus tout en limitant la réponse pro-inflammatoire représente donc un enjeu important dans la lutte contre l'immunopathologie grippale.

I. Les métabokines, des médiateurs essentiels de l'immunité anti-infectieuse

Récemment, un nouveau domaine d'étude, appelé immunométabolisme, a mis en lumière les propriétés microbicides et immunorégulatrices de certaines molécules du métabolisme de l'hôte. Il apparaît ainsi que le métabolisme et l'immunité sont étroitement liés. Les voies métaboliques comme la glycolyse ou le cycle de Krebs ont un rôle bien connu dans la production d'énergie, sous forme d'ATP, mais ont aussi une fonction dans la réponse anti-infectieuse par l'accumulation de certains métabolites. De fait, l'activation des cellules par un pathogène induit une reprogrammation métabolique. De plus, certains métabolites (aussi appelés « métabokines »), jouent un rôle crucial dans l'immunité anti-infectieuse. Les

métabokines peuvent en effet réguler la réponse des cellules immunitaires de l'hôte mais aussi cibler les pathogènes, directement ou indirectement.^{16,1718}

Malgré l'intérêt croissant pour l'immunométabolisme, la reprogrammation métabolique dans le contexte d'une infection grippale est encore peu documentée.¹⁹ Nous avons donc procédé à une analyse du métabolome pulmonaire de souris infectées par un virus influenza A. Nous avons constaté que ce virus provoque l'accumulation de métabolites spécifiques. Parmi ces métabolites, nous nous sommes focalisés sur une molécule désignée ici "C2" et nous avons évalué son activité antivirale et anti-inflammatoire (Figure 1.B).

II. C2, un métabolite antiviral et anti-inflammatoire prometteur pour traiter l'infection grippale

Dans un premier temps, nous avons mis en évidence les capacités antivirales de C2. C2 réduit l'expression d'ARNm et la synthèse des protéines grippales. Cette perturbation du cycle de réplication du virus a pour effet d'inhiber la production de néovirions. De plus, nous avons démontré des propriétés immunomodulatrices de C2. Ce métabolite régule en effet l'activation de certaines voies de signalisation pro-inflammatoires et réduit ainsi considérablement la production des cytokines induites par l'infection grippale. Les propriétés anti-inflammatoires et antivirales de C2 ont été confirmées *in vivo* dans un modèle de pneumonie grippale chez la souris. Ces effets régulateurs du C2 ont eu pour effet d'augmenter la survie de souris infectées par une dose élevée de virus influenza A.

En conclusion, nous avons montré que C2 est une métabokine naturelle majeure dans la défense antivirale de l'hôte. En ciblant à la fois le virus et les réponses inflammatoires délétères, C2 inhibe les deux mécanismes à l'origine de l'immunopathologie grippale. Les

recherches sur les métabokines pourraient donc permettre de développer à l'avenir des stratégies thérapeutiques innovantes contre les infections, en particulier au niveau pulmonaire.

Références

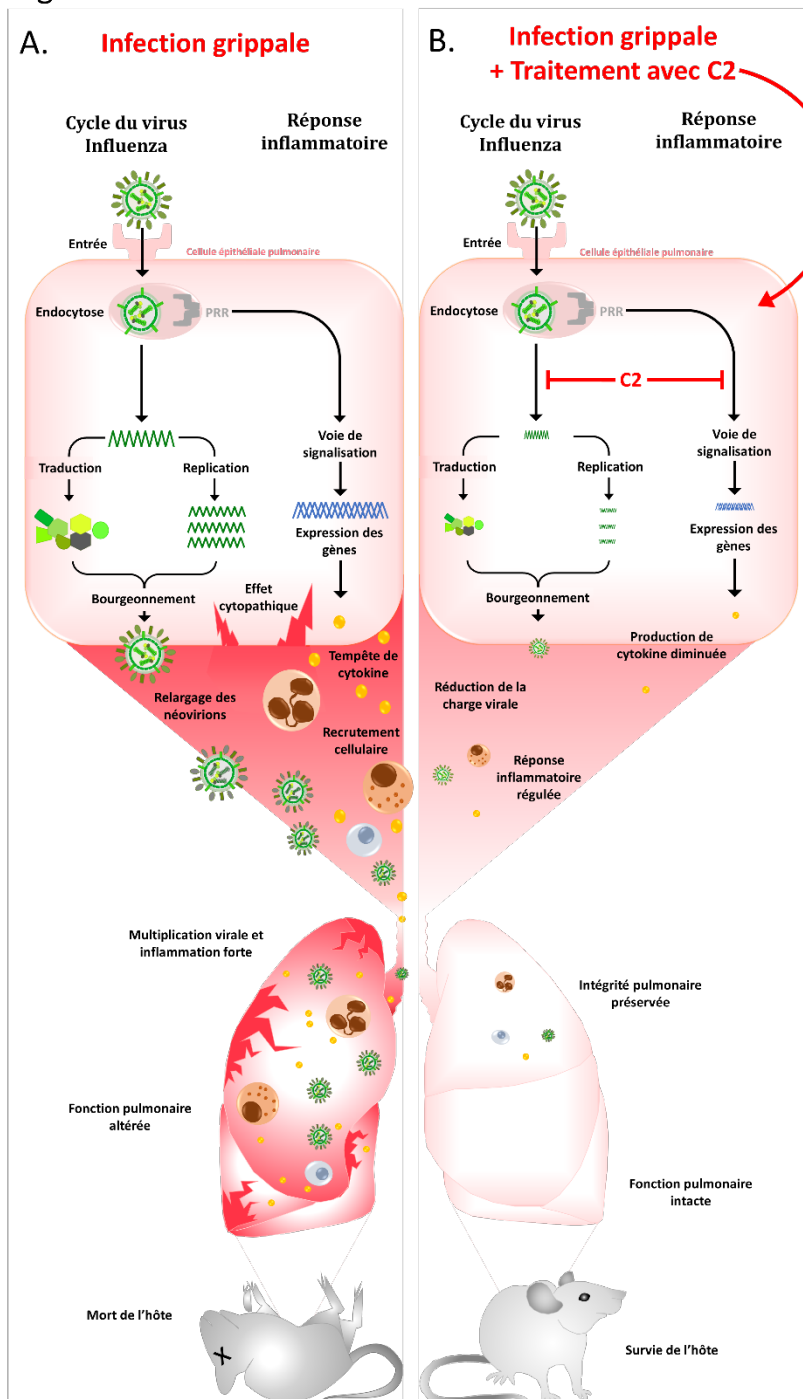
1. Krammer F. et al. Influenza. *Nat. Rev. Dis. Primer* 2018;4: 3
2. Up to 650 000 people die of respiratory diseases linked to seasonal flu each year. Organisation mondiale de la Santé <https://www.who.int/news/item/13-12-2017-up-to-650-000-people-die-of-respiratory-diseases-linked-to-seasonal-flu-each-year> (2017).
3. Pauly M. D., Procari, M. C., Lauring A. S. A novel twelve class fluctuation test reveals higher than expected mutation rates for influenza A viruses. *eLife* 6, e26437 (2017).
4. Vaccination contre la grippe – 7 choses à savoir. Organisation mondiale de la Santé <https://www.euro.who.int/fr/health-topics/communicable-diseases/influenza/vaccination/influenza-vaccination-frequently-asked-questions#:~:text=Le%20vaccin%20antigrippal%20est%20le,et%20leur%20ad%C3%A9quation%20au%20vaccin.>
5. Commission spécialisée Maladies infectieuses et maladies émergentes. AVIS relatif à la prescription d'antiviraux en cas de grippe saisonnière du Haut Conseil de la santé publique. (2018).
6. Jefferson T. et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2014)
7. Parra-Rojas C., Nguyen V., Hernandez-Mejia G., Hernandez-Vargas, E. Neuraminidase Inhibitors in Influenza Treatment and Prevention—Is It Time to Call It a Day? *Viruses* 2018;10:454
8. Burnham A. J., Baranovich T., Govorkova E. A. Neuraminidase inhibitors for influenza B virus infection: efficacy and resistance. *Antiviral Res* 2013; 100, 520–534
9. Ikematsu H. et al. Baloxavir Marboxil for Prophylaxis against Influenza in Household Contacts. *N. Engl. J. Med* 2020;383: 309–320
10. Iwasaki A., Pillai P. S. Innate immunity to influenza virus infection. *Nat. Rev. Immunol* 2014; 14, 315–328
11. Kalil A. C., Thomas P. G. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology. *Crit. Care Lond. Engl* 2019;23, 258
12. Herold S., Becker C., Ridge K. M. Budinger, G. R. S. Influenza virus-induced lung injury: pathogenesis and implications for treatment. *Eur Respir J* 2015; 45, 1463–1478
13. Ludwig, S. Targeting cell signalling pathways to fight the flu: towards a paradigm change in anti-influenza therapy. *J. Antimicrob. Chemother* 2009; 64, 1–4
14. Ludwig S. et al. MEK inhibition impairs influenza B virus propagation without emergence of resistant variants. *FEBS Lett* 2004; 561, 37–43
15. Ramos I., Fernandez-Sesma A. Modulating the Innate Immune Response to Influenza A Virus: Potential Therapeutic Use of Anti-Inflammatory Drugs. *Front. Immunol* 2015; 6, 361
16. Cezard A., Monard S., Diakite D., Guillon A., Si-Tahar M. Les métabokines, des médiateurs essentiels de l'immunité anti-infectieuse. *médecine/sciences in press*, (2021).
17. Zaslona Z., O'Neill L. A. J. Cytokine-like Roles for Metabolites in Immunity. *Mol. Cell* 2020;78, 814–823

18. Ayres, J. S. Immunometabolism of infections. *Nat. Rev. Immunol* 2020; **20**, 79–80
19. Pearce, E. J. & Pearce, E. L. Driving immunity: all roads lead to metabolism. *Nat. Rev. Immunol* 2018;**18**, 81–82 .

Figure 1. Panel A : La pneumonie grippale est une pathologie imputable à la réplication des virus influenza ainsi qu'à l'excès de la réponse inflammatoire de l'hôte. Le détournement de la machinerie cellulaire par le virus ainsi que le bourgeonnement des néo-virions va induire des effets cytopathiques sur le parenchyme pulmonaire. Ajouté à cela, l'excès de sécrétion de médiateurs inflammatoires va également participer à l'aggravation des dommages pulmonaires. La combinaison de ces deux processus pourra être à l'origine d'une insuffisance

respiratoire grave parfois fatale.

Figure 1. Cezard *et al*



Panel B : En présence du métabolite C2, la multiplication virale et la réponse pro-inflammatoire induite sont inhibées. Ces diminutions permettent de préserver l'intégrité et les fonctions pulmonaires, et ainsi d'accroître la survie de l'hôte grippé.