



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **03 mai 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame PADEY Blandine**

Titre de la thèse : « *Stratégies de repositionnement et combinaisons de médicaments pour le développement de thérapies antivirales contre les virus respiratoires* »

Résumé



Les infections aiguës respiratoires d'origine virale demeurent une préoccupation majeure de santé publique, impactant significativement nos sociétés d'un point de vue sanitaire, économique et sociétal. La pandémie actuelle de COVID-19 ne peut que renforcer ce constat et souligner l'importance de disposer d'un arsenal prophylactique et thérapeutique efficace pour lutter contre ces pathogènes respiratoires émergents et ré-émergents. L'apparition récurrente de mutations de résistance virale constitue la limite majeure des médicaments antiviraux classiques, et particulièrement de l'arsenal très limité à ce jour contre les virus respiratoires, légitimant ainsi le développement de nouvelles approches thérapeutiques, telles que le repositionnement de médicaments, les stratégies ciblant l'hôte ou encore les associations de molécules à activité antivirale et/ou immunomodulatrice.

Dans ce contexte, mon travail de thèse s'est inscrit dans un programme de recherche visant à (i) développer une stratégie innovante permettant l'identification de molécules à fort potentiel pour leur repositionnement comme antiviraux contre les virus respiratoires, par un criblage *in silico* basé sur la comparaison de signatures virogénomiques et chemogénomiques ; (ii) mettre en œuvre de manière complémentaire des protocoles d'évaluation *in vitro* et *in vivo* de combinaisons de molécules ciblant la cellule-hôte avec des antiviraux classiques ciblant les déterminants viraux, afin d'en potentialiser l'efficacité tout en diminuant les risques d'apparition de résistance.

Mes travaux de thèse ont ainsi contribué à (i) la mise en place de modèles précliniques d'infection basés sur des cultures en interface air-liquide d'épithélium respiratoire humain reconstitué, pour l'évaluation de molécules antivirales en mono- et bithérapies, (ii) l'identification du diltiazem comme antiviral à large spectre via son mécanisme d'action stimulant l'expression des interférons lambda, (iii) la démonstration *in vitro* du bénéfice du diltiazem à potentialiser en combinaison l'efficacité d'antiviraux approuvés, et (iv) à la mise en œuvre de deux essais cliniques de phase II visant à évaluer le diltiazem chez des patients hospitalisés pour une grippe sévère (FLUNEXT) ou une pneumopathie hypoxémiante à COVID-19 (DICOV).