

Stratégies antivirales contre l'herpèsvirus équin-1

Côme THIEULENT

Sous la direction de Stéphane PRONOST
LABÉO site Frank Duncombe, 1 route de Rosel, 14280 Saint-Contest
EA7450 BIOTARGEN-UNICAEN, Université de Caen Normandie, 14000 Caen

L'herpèsvirus équin-1 (HVE-1) est un virus responsable de troubles respiratoires, d'avortements et de troubles neurologiques chez les chevaux. Bien que ce virus soit fortement contagieux entre les chevaux, il n'est pas transmissible à l'Homme. Après une primo-infection, ce virus endémique dans la plupart des pays du monde dont la France, a la faculté de rester en phase de latence dans l'organisme et peut être réactivé suite notamment à un stress. La forme respiratoire induite par ce virus affecte majoritairement les jeunes chevaux et se caractérise par du jetage nasal, de la fièvre et de la toux. Il est admis aujourd'hui que l'HVE-1 est la première cause virale d'avortement chez la jument. La forme nerveuse, également appelée myéloencéphalopathie à HVE-1, provoque des troubles neurologiques variables, pouvant aller d'un simple trouble de la locomotion à une paralysie complète de l'animal, conduisant dans la plupart des cas à l'euthanasie. L'HVE-1 est indéniablement un des virus responsable des pertes économiques les plus importantes pour les acteurs de la filière équine.

A ce jour, la prévention repose essentiellement sur l'utilisation de vaccins et sur les pratiques d'élevage. Bien que la vaccination procure une bonne protection contre la forme respiratoire et réduise l'incidence des avortements, elle présente une efficacité largement insuffisante contre la forme nerveuse de la maladie. Il est donc d'un intérêt majeur de développer des traitements antiviraux pouvant être utilisés en complément de la vaccination. A l'heure actuelle, peu d'études ont été réalisées et toutes concernaient des antiviraux classiquement utilisés chez l'Homme.

L'objectif de mon projet de thèse vise à développer et identifier des molécules antivirales capables de lutter contre l'HVE-1. Pour cela, dans une première partie, un criblage *in vitro* d'un panel de 1300 molécules issues de différentes chimiothèques et présentant diverses activités biologiques, antivirales ou non, sera tout d'abord réalisé, dans le but d'identifier de nouvelles molécules au potentiel antiviral capables de lutter contre l'HVE-1. L'étape suivante consistera à déterminer quelles étapes du cycle de réplication viral sont ciblées par les composés chimiques présentant les meilleures activités antivirales contre l'HVE-1. Enfin, une optimisation de ces molécules sera envisagée en partenariat avec une équipe de chimistes afin d'accroître l'effet antiviral des molécules sélectionnées.

Parallèlement, des combinaisons de différentes molécules d'intérêts sélectionnées seront étudiées afin d'identifier de potentiels effets synergiques. Ceci pourrait également permettre de minimiser le phénomène d'échappement viral en ciblant plusieurs étapes du cycle réplcatif du virus.

Dans une seconde partie, les molécules sélectionnées sur la base de leurs propriétés antivirales *in vitro* présentant une bonne stabilité métabolique et ne présentant pas de toxicité seront étudiées *in vivo*, sur modèle souris.

Le travail de criblage est en cours après avoir réalisé le développement d'une technique novatrice basée sur la mesure d'impédance des cellules en culture. Cette méthode RTCA (Real-Time Cell Analysis) permet la réalisation d'un criblage à haut débit par une approche en temps réel.

Ce projet est co-financé par les fonds EPERON (N13-2017), la Région Normandie (RIN Doctorant 2017) et le CPER CENTAURE co-financé par la Région Normandie et l'Union Européenne dans le cadre du programme opérationnel FEDER/FSE 2014-2020.