Avis de Soutenance

Monsieur Maxime COCHIN

Biologie-Santé - Spécialité Maladies Infectieuses

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Réponse et préparation à l'émergence des maladies virales : Thérapeutiques antivirales contre la COVID-19 et développement vaccinal contre l'encéphalite à tiques

dirigés par Monsieur Xavier DE LAMBALLERIE et Monsieur Antoine NOUGAIREDE

Thèse soutenue le ***jeudi 07 décembre 2023*** à 14h00
Lieu : 19-21 Bd Jean Moulin, 13005 Marseille. IHU Méditerranée Infection
Salle : Amphithéâtre principal

Composition du jury proposé

M. Xavier DE LAMBALLERIE	Faculté de médecine de la Timone - Aix Marseille Université	Directeur de thèse
M. Antoine NOUGAIRÈDE	Faculté de médecine de la Timone - Aix Marseille Université	Co-directeur de thèse
M. Vincent CALVEZ	Université Paris-Sorbonne	Rapporteur
M. Denis MALVY	Université de Bordeaux	Rapporteur
Mme Sara MOUTAILLER	École nationale vétérinaire d'Alfort	Examinatrice
Mme Alessandra FALCHI	Université de Corse	Examinatrice

Mots-clés : COVD-19,Repositionnement thérapeutique,Tick-borne encephalitis viru,Vaccins vivants atténués,Génétique inverse,Préparation aux pandémies

Résumé :

La pandémie de COVID-19 a mis en lumière les faiblesses du système de lutte contre les maladies virales émergentes et les progrès considérables qui peuvent être accomplis dans ce domaine. Dès les premiers mois qui ont suivi l'émergence du SARS-CoV-2, nous avons développé une plateforme de recherche préclinique pour évaluer l'activité antivirale de molécules repositionnées. L'approche développée faisait appel à des tests in vitro sur différentes lignées cellulaires, des tests ex vivo sur des épithéliums bronchiques humains reconstitués et des tests in vivo chez le hamster, intégrant des paramètres virologiques, cliniques, histologiques et pharmacocinétiques. Les données précliniques générées sur les différentes molécules testées ont permis d'apporter des éléments tangibles aux différentes instances pilotant des essais cliniques. Une préparation à long terme est essentielle pour une gestion efficace des phénomènes d'émergence virale. C'est dans ce cadre que la deuxième partie de ce travail porte sur le développement d'une nouvelle méthode pour l'administration de souches virales atténuées. En utilisant le virus de l'encéphalite à tiques et l'expérience acquise dans le laboratoire dans le domaine de la génétique inverse, nous avons démontré que l'administration directe de fragments d'ADN subgénomiques chez la souris permettait la génération in vivo des

particules virales infectieuses. Enfin, nous avons apporté la preuve de concept que cette méthode peut être appliquée efficacement pour administrer des souches virales atténuées.

LE DOYEN

Georges LEONETTI

Résumé

La pandémie de COVID-19 a mis en lumière les faiblesses du système de lutte contre les maladies virales émergentes et les progrès considérables qui peuvent être accomplis dans ce domaine.

Dès les premiers mois qui ont suivi l'émergence du SARS-CoV-2, nous avons développé une plateforme de recherche préclinique pour évaluer l'activité antivirale de molécules repositionnées. L'approche développée faisait appel à des tests *in vitro* sur différentes lignées cellulaires, des tests *ex vivo* sur des épithéliums bronchiques humains reconstitués et des tests *in vivo* chez le hamster, intégrant des paramètres virologiques, cliniques, histologiques et pharmacocinétiques. Les données précliniques générées sur les différentes molécules testées ont permis d'apporter des éléments tangibles aux différentes instances pilotant des essais cliniques.

Une préparation à long terme est essentielle pour une gestion efficace des phénomènes d'émergence virale. C'est dans ce cadre que la deuxième partie de ce travail porte sur le développement d'une nouvelle méthode pour l'administration de souches virales atténuées. En utilisant le virus de l'encéphalite à tiques et l'expérience acquise dans le laboratoire dans le domaine de la génétique inverse, nous avons démontré que l'administration directe de fragments d'ADN subgénomiques chez la souris permettait la génération *in vivo* des particules virales infectieuses. Enfin, nous avons apporté la preuve de concept que cette méthode peut être appliquée efficacement pour administrer des souches virales atténuées.

Mots-clefs : COVID-19, repositionnement thérapeutique, virus de l'encéphalite à tiques, vaccins vivants atténués, génétique inverse, préparation aux pandémies.

Abstract

The COVID-19 pandemic has exposed weaknesses in the system for countering emerging viral diseases and the significant progress that can be achieved in this field.

In the early months following the emergence of SARS-CoV-2, we developed a preclinical research platform to evaluate the antiviral activity of repurposed molecules. The developed approach involved *in vitro* testing on various cell lines, *ex vivo* testing on reconstituted human bronchial epitheliums and *in vivo* assays on hamsters, integrating virological, clinical, histological and pharmacological parameters. The preclinical data generated on the different molecules studied have made it possible to provide tangible elements to the institutions carrying out clinical trials.

Long-term preparation is essential for effective management of viral outbreaks. To this end, the second part of this work focuses on developing a new method for administering attenuated viral strains. Using tick-borne encephalitis virus and our lab's reverse genetics expertise, we have shown that direct administration of subgenomic DNA fragments in mice allows for *in vivo* generation of infectious viral particles. Finally, we have demonstrated proof of concept that this method can effectively be used to administer attenuated viruses.

Keywords: COVID-19, drug repuposing, tick-borne encephalitis virus, live attenuated vaccines, reverse genetics, pandemic preparedness.