

Projets retenus dans le
cadre de l'AAP COVID₁₉
Sorbonne Université /
Faculté de médecine



Face à la situation exceptionnelle que nous traversons en lien avec l'épidémie de SARS-CoV2, la faculté de médecine Sorbonne Université a lancé le 23 mars dernier un appel à propositions (AAP) destiné à aider au démarrage ou au soutien de projets pilotés par une équipe de la faculté, dans l'attente des réponses aux différents appels d'offres publiés sur cette thématique (DGOS, ANR et DGOS Flash, REACTING, IMI au niveau européen, ..).

Les propositions, qui ne devaient pas être redondantes avec les projets déjà financés en France, devaient s'aligner avec les priorités scientifiques de l'appel d'offres de l'ANR Flash qui avaient été proposées par le Conseil scientifique Coronavirus de REACTING : études épidémiologiques, translationnelles, physiopathologiques ; recherche clinique et mesures de prévention de soins et de contrôle de l'infection en milieu de soins et en milieu communautaire ; et éthique et sciences humaines et sociales en lien avec cette épidémie.

Sorbonne Université a doté cet AAP d'une enveloppe de 500 000 Euros. A la clôture de l'AAP le 29 mars, nous avons reçu 39 projets éligibles émanant d'équipes travaillant dans des champs disciplinaires très variés. Il faut souligner la qualité remarquable de la très grande majorité des projets soumis. L'enveloppe disponible a permis au comité de sélection composé de S. Amselem, A. Chédotal, D. Costagliola, A-G Marcelin et V. Mouly de retenir 9 projets qui répondaient à l'urgence de la situation, et dont les porteurs vous transmettent les résumés dans ce document.

Au nom de la faculté de médecine, je tiens à remercier tous les membres de notre communauté pour leur formidable mobilisation contre cette crise sanitaire.

Bruno Riou

Doyen de la Faculté de médecine Sorbonne Université

LIFE WITH COVID - Collecte de données en temps réel via l'application pour smartphone VieCovid2020 évaluant et atténuant les impacts psychologiques du COVID-19 pour les étudiants de santé

Projet porté par Florian Ferreri, service de psychiatrie, hôpital Saint-Antoine AP-HP (Institut du cerveau et de la moelle - UMR 1127, Sorbonne Université/Inserm/CNRS)



Ce projet vise à proposer rapidement aux étudiants en santé de Sorbonne Université l'application VieCovid2020. Nous cherchons, en utilisant une collecte de données en temps réel, à surveiller l'état émotionnel et les symptômes psychiatriques tels que les troubles de l'adaptation, les troubles anxieux et les symptômes post traumatiques dans cette population particulière, pendant l'épidémie et déterminer les facteurs de risque tels que la quarantaine, le déploiement dans certaines activités de développer des troubles mentaux chez les étudiants en santé.

Les étudiants symptomatiques pourront bénéficier d'une aide psychologique et intégrer un essai clinique multicentrique (n=850), prospectif et randomisé visant à comparer le taux de rémission des troubles de l'adaptation et de syndrome de stress post-traumatique (SSPT) entre l'intervention psychiatrique en plus de l'application smartphone VieCovid2020 versus l'intervention psychiatrique seule après 6 mois.

COVIGENE - Formes sévères de COVID-19 : facteurs génétiques de prédisposition et potentielles cibles thérapeutiques

Projet porté par Irina Giurgea, département de génétique médicale, hôpital Armand-Trousseau AP-HP (« Maladies génétiques d'expression pédiatrique » - UMRS 933, Sorbonne Université/Inserm)



La pandémie actuelle de maladie infectieuse COVID-19 est à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité importantes. Le COVID-19 est caractérisé par un large spectre phénotypique allant des formes extrêmement sévères aux formes asymptomatiques. Certaines observations suggèrent que des facteurs génétiques de l'hôte pourraient contribuer à l'extrême variabilité de l'expression phénotypique de la maladie. Les patients atteints d'une forme très sévère de COVID-19 peuvent présenter un « orage cytokinique » rappelant ce qui est observé dans la lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) pour laquelle plusieurs gènes responsables ont déjà été identifiés. Cet état hyperinflammatoire rapporté dans le COVID-19 rappelle également celui observé dans certaines maladies auto-inflammatoires (MAI) qui s'expliquent par des mutations géniques. L'objectif de cette étude pilote est de tester rapidement si des variations de séquence dans une série de gènes candidats dont ceux impliqués dans la LHH et les MAI (qui codent pour des protéines clés de l'immunité innée) peuvent contribuer à la sévérité du COVID-19. L'identification de ces facteurs génétiques d'intérêt pronostique pourrait être particulièrement utile à une meilleure prise en charge des patients et une meilleure gestion de la maladie à l'échelle populationnelle, tout en révélant de potentielles cibles thérapeutiques.

iCOVID - Immunopathologie du COVID-19

Projet porté par Guy Gorochov, service d'immunologie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière AP-HP (Centre d'immunologie et des maladies infectieuses - UMRS 1135, Sorbonne Université/Inserm/CNRS)



Le Centre de recherche CIMI s'appuiera sur une cohorte prospective avec une biobanque d'échantillons sanguins de patients COVID-19, admis aux services hospitaliers des Hôpitaux Publics de Paris (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris : AP-HP).

Notre objectif est de déterminer les voies immunitaires associées aux résultats cliniques chez les patients hospitalisés qui sont caractérisés par les différents profils d'évolution de la maladie COVID-19. Pour atteindre cet objectif, nous réaliserons des études de cas-témoins intégrées dans la cohorte COVIDeF. Les cas et les contrôles seront définis principalement dans des termes de résultat (résolution ou évolution clinique fatale), en utilisant une approche «immunomique». Les résultats de ce projet de recherche fondamentale conduira à l'identification de biomarqueurs associés à la gravité de la maladie et permettra des avancées dans le développement de nouvelles cibles thérapeutiques.

PATHOGÉNÈSE-COV2 - Physiopathologie de l'infection des voies aériennes par le SARS-CoV2

Projet porté par Loïc Guillot, chercheur Inserm (Centre de recherche Saint-Antoine - UMRS 938, Sorbonne Université/Inserm)



La pandémie COVID19 entraîne, chez certains patients, un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et met en danger la santé et la sécurité de la communauté mondiale. L'atteinte respiratoire, qui est la cause de mortalité, est caractérisée par une production massive de médiateurs pro-inflammatoires et une altération de l'épithélium des voies aériennes. La durée entre la survenue de l'infection et les premiers effets délétères au niveau pulmonaire (délai d'incubation) suggère que la réponse immunitaire innée joue un rôle essentiel qui mène soit à la résolution de l'infection, soit à une aggravation des symptômes. Nous proposons d'étudier *in vitro* la réponse inflammatoire et l'intégrité de l'épithélium des voies aériennes lors d'une infection par le SARS-CoV-2. Des cellules épithéliales bronchiques cultivées sur filtre à l'interface air-liquide seront utilisées. Le premier objectif est de déterminer si une pathologie respiratoire existante (bronchopneumopathie pulmonaire obstructive chronique (BPCO), asthme, mucoviscidose) module cette réponse immunitaire innée, en particulier le profil de médiateurs inflammatoires. Le deuxième objectif est de tester si l'exposition des cellules épithéliales bronchiques au SARS-CoV-2 constitue un facteur de risque de co-infections par des pathogènes respiratoires opportunistes. Le troisième objectif sera de déterminer si la préexposition de l'épithélium bronchique à des éléments microbiens modifie la réponse inflammatoire lors de l'infection par le SARS-CoV-2.

COVIDeF - Cohorte des patients infectés par le SARS-CoV2 ou suspects de l'être (COVID-19 en Île-de-France)

Projet porté par Pierre Hausfater, service d'accueil des urgences, hôpital de la Pitié-Salpêtrière AP-HP (Groupe de recherche clinique14-Biofast , Sorbonne Université/APHP)



L'histoire naturelle de l'infection COVID-19 est encore mal connue, en particulier les facteurs pronostiques, cruciaux pour pouvoir orienter au mieux les patients, et allouer les ressources notamment en soins critiques, dans une période épidémique où les capacités hospitalières pourront être mises en difficulté.

Une meilleure connaissance de l'histoire naturelle, des facteurs pronostiques, le développement et la validation de nouveaux tests diagnostiques, l'identification de biomarqueurs prédictifs de pronostic, l'évaluation de prises en charge, permettront une meilleure prise en charge des patients atteints de COVID-19, mais aussi de se préparer à de nouveaux risques émergents viraux.

COVIDeF est une étude de cohorte prospective avec constitution d'une collection biologique. Cette étude qui s'appuie sur les données cliniques et biologiques (extraites de l'Entrepôt de Données de Santé (EDS) de l'AP-HP) ainsi que sur les analyses biologiques des prélèvements sanguins réalisés pour la recherche (à J0, J3, J7, en cas de transfert en réanimation ou aggravation des symptômes (augmentation des besoins en oxygène, $SaO_2 < 90\%$, fréquence respiratoire $> 30/mn$, intubation, SDRA) et lors de la sortie d'hôpital.

Cette étude est proposée à tous les services prenant en charge des patients COVID-19 des différents hôpitaux de l'APHP ainsi qu'à tous les Centres de Ressources Biologiques (CRB) de l'APHP.

CORIPLASM - Évaluation de l'efficacité de la transfusion de plasma de convalescents chez les patients infectés par le SARS-CoV2

Projet porté par Karine Lacombe, service de maladies infectieuses et tropicales, hôpital Saint-Antoine AP-HP (Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de santé publique – UMRS 1136, Sorbonne Université/Inserm)



Aucun traitement spécifique n'a été prouvé efficace pour COVID-19. Le traitement est actuellement majoritairement symptomatique, avec notamment une ventilation mécanique pour les patients les plus gravement atteints. Le traitement par du plasma de convalescents, c'est-à-dire l'administration passive d'anticorps polyclonaux (Ab) pour fournir une immunité immédiate, a été utilisé pour améliorer le taux de survie des patients atteints de syndromes respiratoires aigus sévères d'étiologie virale sans démonstration claire de son bénéfice. Notre objectif est de s'appuyer sur l'essai clinique randomisé à cohortes multiples CORIMMUNO pour y inclure un essai dans lequel les patients pourraient recevoir du plasma hyperimmun collecté par l'Etablissement Français du Sang d'anciens patients convalescents du COVID-19. Cette approche thérapeutique délivrée aux patients hospitalisés mais sans ventilation assistée pourrait empêcher les sujets présentant une expression légère à modérée de COVID-19 de s'aggraver et par conséquent réduire la nécessité du recours à une ventilation artificielle en réanimation et donc réduire la mortalité liée au COVID-19.

PATHOCOV - Étude physiopathologique des marqueurs pathologiques et virologiques dans les autopsies de patients COVID-19

Projet porté par le Pr Anne-Geneviève Marcelin, service de virologie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière AP-HP et le Pr Danielle Seilhean, service de neuropathologie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière AP-HP (Institut du cerveau et de la moelle - UM 75, Sorbonne Université/Inserm/CNRS et Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de santé publique – UMRS 1136, Sorbonne Université/Inserm)



Il existe peu de données sur le type de cellules, les tissus et les organes envahis par SRAS-CoV-2. Bien que le virus ait clairement un tropisme pulmonaire, les données cliniques suggèrent que certains patients présentent également des symptômes non respiratoires, tels qu'une insuffisance rénale, myocardite et signes neurologiques, ce qui implique que le SRAS-CoV-2 pourrait également envahir d'autres organes. L'étude PathoCoV vise à explorer la physiopathologie du COVID-19 en évaluant les marqueurs pathologiques et virologiques dans les autopsies (n = 10) avec prélèvement de plusieurs tissus (poumon, cœur, œsophage, rein, vessie, iléon, foie, rate, ganglions lymphatiques, moelle osseuse et différentes régions de système nerveux central) de patients décédés d'une infection au SRAS-CoV2. Par un examen histopathologique, des immunomarquages, des RT-PCR quantitatives et un séquençage des souches virales dans différents compartiments anatomiques, ce projet pilote a la capacité de fournir rapidement des informations nouvelles sur la physiopathologie du COVID-19.

COVNucleovir - Développement de nouveaux antiviraux potentiels ciblant la nucléoprotéine des coronavirus SARS-Cov, SAR-Cov-2 et MERS-CoV par conception de médicaments basée sur la structure associée à des approches structurales et à l'évaluation de l'activité antivirale

Projet porté par Anny Slama- Schwok directrice de recherche Inserm (Centre de recherche Saint-Antoine, UMRS 938, Sorbonne Université/Inserm) en collaboration avec Julien Henri (Laboratoire biologie moléculaire et cellulaire des eucaryotes - LBMCE, Sorbonne Université/CNRS), Francis Berenbaum - service de rhumatologie (Hôpital Saint-Antoine AP-HP, centre de recherche Saint-Antoine – UMRS 938, Sorbonne Université/Inserm) et Olivier Terrier (Centre international de recherche en infectiologie - CIRI, CNRS/VirPath-Inserm/ENS Lyon/UCB Lyon 1)



Il existe un besoin urgent de médicaments antiviraux spécifiques dirigés contre le coronavirus pandémique actuel SARS-Cov-2, à la fois pour prévenir les formes les plus graves de COVID-19 et pour réduire l'excrétion virale et la dissémination du virus qui en résulte. Nous proposons de nouveaux antiviraux potentiels ciblant la nucléoprotéine N du SARS-CoV-2. Ces composés devraient inhiber la liaison de l'ARN à N, empêchant ainsi la réplication virale et d'autres fonctions essentielles associées à la fonction de la protéine N virale. Ces composés devraient présenter un effet antiviral à large spectre contre d'autres virus apparentés, notamment le SARS et le MERS, en raison d'une conservation élevée de leurs sites de liaison dans la protéine N des trois virus. La liaison de ces composés à N sera testée par des méthodes combinées *in silico*, structurales et biophysiques tandis que les propriétés antivirales et anti-inflammatoires seront évaluées dans des modèles cellulaires déjà établis (lignée et épithélium respiratoire humain reconstitué). L'impact de ces composés sur l'expression du récepteur viral ACE2 sera mesuré sur des lignées cellulaires humaines d'origines diverses et sur un modèle d'épithélium humain reconstitué.

CRC-COVID - Des anomalies de la commande respiratoire centrale (CRC) expliquent-elles le défaut de perception des sensations respiratoires constaté au cours l'infection à COVID19 ?

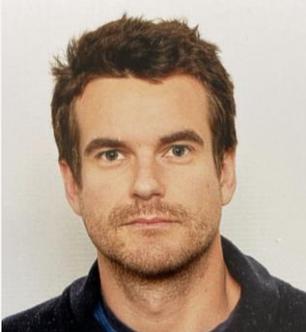
Projet porté par Thomas Similowski, service de pneumologie, médecine intensive et réanimation - R3S (SPMIR-R3S), hôpital de la Pitié-Salpêtrière AP-HP (« Neurophysiologie respiratoire Expérimentale et Clinique » UMRS 1158, Sorbonne Université/Inserm)



L'infection à SARS-CoV2 provoque des lésions pulmonaires pouvant être suffisamment graves pour imposer la ventilation artificielle. Les cliniciens prenant en charge ces patients sont frappés par la paucité des sensations respiratoires et des réponses émotionnelles décrites par des patients parfois très désaturants et très polypnéiques. Cette atténuation de l'intéroception respiratoire prive les cliniciens des signes d'alerte habituels au cours des décompensations respiratoires que sont la dyspnée et son aggravation. Elle pourrait provenir d'une atteinte nerveuse centrale. Cette hypothèse est rendue d'autant plus vraisemblable que parmi les multiples formes cliniques de l'infection à COVID-19 il existe des formes très "neurologiques" (céphalées, anosmie, agueusie, vertiges, sans signes respiratoires et avec peu ou pas de fièvre), qui sont très probablement la conséquence de la pénétration par voie olfactive du virus dans le système nerveux central (mécanisme décrit pour le SARS-CoV1). Le but de CRC-COVID est d'identifier la nature d'une telle atteinte centrale. Une batterie de tests non-invasifs visant à caractériser le contrôle automatique de la ventilation, les voies afférentes du tronc cérébral, la complexité du profil ventilatoire, la réponse dyspnéique à l'hypercapnie, à l'hypoxie et à une charge ventilatoire mécanique, et l'empathie à la dyspnée d'autrui sera réalisée chez 15 patients porteurs d'une forme neurologique de COVID19 et chez 15 sujets sains appariés. Le résultat attendu est la mise en évidence d'une altération de la réponse ventilatoire et/ou sensorielle et/ou émotionnelle à différents types de provocation dyspnéique, et, partant, la localisation fonctionnelle des structures cérébrales atteintes.

COVID-METAFLAM.SU – Une approche métabomolique descriptive de la cinétique des médiateurs de la réponse inflammatoire au cours de la pneumonie grave à SARS-CoV-2

Projet porté par Guillaume Voiriot (GRC30 RESPIRE/service de médecine intensive réanimation TNN) et Antonin Lamazière (CRSA, UMR938)



Covid-METAFLAM.SU est une étude multicentrique prospective non interventionnelle, qui vise à développer, à partir des signatures métabolomiques et cytokiniques, un modèle prédictif du statut inflammatoire au cours de la pneumonie à SARS-CoV-2 en réanimation.

Cette stratégie pourra être utilisée dans le cadre diagnostique, mais également pour identifier des biomarqueurs d'intérêt pour l'évaluation des essais cliniques en cours. Nous émettons l'hypothèse qu'en intégrant et en modélisant des données de métabolomique inflammatoire ciblée (eicosanoïdes, autres médiateurs lipidiques, phospholipides/sphingolipides, stéroïdes), en plus des profils cytokiniques et des données cliniques, certains métabolites pourraient être fortement corrélés avec la phase initiale de l'infection, tandis que d'autres pourraient être associés à la phase de résolution.

COVID-19-WA - Impact attendu des mesures de distanciation sociale en Afrique de l'Ouest

Projet porté par Vittoria Colizza, directrice de recherche, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et santé publique (UMR-S 1136, Inserm/Sorbonne Université)



Trois mois après les premières nouvelles d'une infection pneumonique se propageant d'un marché alimentaire à Wuhan, en Chine, la pandémie de COVID-19 a déplacé son épicycle de la Chine vers l'Europe et l'Amérique du Nord. La pandémie se propage dangereusement également dans les pays pauvres en ressources. Presque tous les pays africains signalent désormais une augmentation du nombre de cas. Grâce à des modèles mathématiques et numériques, ce projet évaluera l'impact des mesures de distanciation sociale qui peuvent être mises en place pour réduire l'impact de l'épidémie de COVID-19 sur la population. Le projet se concentrera sur les pays d'Afrique de l'Ouest, à partir des données disponibles au Sénégal et en Guinée. Les modèles seront paramétrés avec le profil de la population et les matrices de contacts sociaux pour décrire avec précision la transmission dans la population. Les résultats informeront les autorités de santé publique dans les pays où la capacité de modélisation pour produire des projections n'est pas facilement disponible.