



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE

*Liberté
Égalité
Fraternité*

anr®
agence nationale
de la recherche

COVID-19

BILAN DES ACTIONS ET DES PROJETS FINANCÉS

Mars 2020 | Janvier 2023

JANVIER 2023



La pandémie de SARS-CoV-2 a constitué, et constitue encore, un triple défi pour la communauté scientifique.

Il s'agissait à la fois de produire en urgence des connaissances sur un nouveau virus de la famille des coronavirus, de prendre en compte les évolutions de la situation sanitaire et les incertitudes qui l'accompagnent, et de favoriser la diffusion des connaissances au service de la gestion de l'épidémie. Par son ampleur, cette pandémie présente un caractère systémique qui met en tension l'ensemble de la vie sociale et relationnelle, les activités économiques, les décisions politiques, et qui concerne l'ensemble des acteurs collectifs.

Dès le début de la crise sanitaire mondiale, l'Agence nationale de la recherche (ANR), en articulation avec le ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (MESRI) et le consortium REACTing⁽¹⁾, s'est inscrite dans l'effort de recherche national pour contribuer à la gestion de la pandémie.

L'ANR a développé, depuis mars 2020, un large dispositif pour accompagner les dynamiques scientifiques. Les instruments de financement de l'ANR ont été adaptés pour répondre tant à l'urgence de la situation qu'à la diversité et à l'évolution continue des questions scientifiques.

Ces actions ont été conduites en étroite coordination avec REACTing, l'ANRS et, à partir de janvier 2021, avec l'ANRS I Maladies infectieuses émergentes.

Trois ans après la reconnaissance par l'OMS de la pandémie mondiale, ce rapport, publié à l'occasion du colloque «COVID-19 Bilan et perspectives de recherche», organisé par l'ANR en collaboration avec l'ANRS I Maladies infectieuses émergentes, le 2 février 2023, propose un bilan des actions engagées par l'ANR pour soutenir les travaux de recherche en urgence. Ce rapport présente les trois appels à projets dédiés Flash Covid-19, Recherche Action-Covid-19 et Résilience Covid-19, analyse les publications scientifiques, les actions de valorisation ou de diffusion des résultats, et rassemble une synthèse des résultats obtenus pour les 279 projets financés.

Il fait également le point sur l'inscription de la Covid-19 dans différents appels à projets (en coopération internationale ou Appels à projets génériques) et sur la prise en compte du thème des maladies infectieuses émergentes et réémergentes à l'ANR depuis sa création. Il décrit aussi les nombreux travaux de recherche qui ont été conduits dans le cadre de France 2030.

Les missions de l'ANRS I Maladies infectieuses émergentes et ses principales actions sur la Covid sont également présentées.

1. REACTing (REsearch and ACTION targeting emerging infectious diseases), consortium multidisciplinaire rassemblant des équipes et laboratoires d'excellence des partenaires français (Inserm, IRD, Institut Pasteur, CEA, CNRS, CIRAD...), a été mis en place par l'Inserm en 2013 sous l'égide d'Aviesan. Sa mission est de préparer, d'accélérer et de coordonner la recherche sur les maladies émergentes et les épidémies.

Préface

Sylvie Retailleau

Ministre de l'Enseignement supérieur
et de la Recherche

Le recul sur l'apparition de l'épidémie nous permet de mettre en lumière l'excellence de la recherche française face à la Covid-19. À l'instar des équipes soignantes, l'engagement des acteurs scientifiques français a été majeur et l'a conduit à parfois radicalement modifier sa façon de travailler pour se mettre au service de cet enjeu inédit.

Dès le mois de février 2020, l'Agence nationale de la recherche (ANR), en articulation avec le ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (MESRI) et le consortium REACTing (REsearch and ACTION targeting emerging infectious diseases), s'est résolument inscrite dans l'effort de recherche national pour contribuer à la gestion de la pandémie : les instruments de financement de l'ANR ont été rapidement activés et adaptés pour répondre tant à l'urgence de la situation qu'à la diversité et à l'évolution continue des questions scientifiques. Dès la fin du mois de mars 2020, une première série d'actions de recherche a ainsi pu être financée. La création de l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes (ANRS | MIE), au sein de l'Inserm, en janvier 2021, a encore mieux structuré ces actions de financement de la recherche.

Alors même que la recherche française a dû avancer et travailler dans l'incertitude, je pense qu'il est important de rappeler les actions d'anticipation de ce type de crise qui ont pu être menées. Ainsi, dès 2013, REACTing, consortium multidisciplinaire rassemblant des équipes et laboratoires d'excellence des partenaires français (Inserm, IRD, Institut Pasteur, CEA, CNRS, CIRAD...), a été mis en place par l'Inserm, dans le contexte d'une crise Ebola. Sa mission est de préparer, d'accélérer et de coordonner la recherche sur les maladies

émergentes et les épidémies. De même, la préexistence de mécanisme rapide de financement de la recherche préalable à la crise Covid (issu des expériences passées, notamment les épidémies de H1N1, de Chikungunya...) a permis cette très grande réactivité de l'ANR.

Les résultats obtenus par les équipes françaises grâce aux financements de l'ANR sont très importants. Les trois appels à projets dédiés lancé par l'ANR (Flash Covid-19, Recherche Action-Covid-19 et Résilience Covid-19) auront permis de financer 279 projets au total. Ces projets ont permis une meilleure connaissance du virus pendant la crise, et ont conduit à un très grand nombre de publications dont certaines dans les plus grandes revues internationales, ainsi que de nombreux brevets. Il est important de relever que plus de 40 % de ces publications ont inclus un ou plusieurs partenaires internationaux, illustrant le caractère collaboratif de la recherche française sur la Covid-19. Le spectre de la recherche qui a été financée a été large, pas seulement focalisé sur la biologie. L'ANR a également soutenu des projets de recherche visant à comprendre les impacts psychologiques et sociétaux de la pandémie, ainsi que les réponses à apporter pour améliorer les politiques de santé mentale. La promotion de la recherche sur les impacts socio-économiques de la pandémie, notamment sur les travailleurs, les entreprises et les personnes les plus vulnérables a également été assurée. C'est ici l'interdisciplinarité de la recherche française sur la Covid qui peut être saluée. Un premier bilan réalisé par Science Europe avait montré que la France avait été, avec ses actions, parmi les premières nations à mettre en œuvre des actions de recherche ciblées pour mieux comprendre la pandémie. Ultérieurement, l'OCDE en a également

souligné le caractère holistique et essentiel pour aborder les différentes dimensions de la pandémie.

La lutte contre la Covid-19 s'inscrit maintenant dans la durée, le temps long ! Je salue l'action de l'ANR pour poursuivre sa mobilisation en soutenant des projets de recherche amont et à plus long terme, que ce soit sur la Covid-19 ou plus généralement sur les maladies infectieuses émergentes, grâce aux possibilités de financement de l'Appel à projets générique et en bonne articulation et en complémentarité de l'ANRS | Maladies Infectieuses émergentes. Nous avons également lancé une nouvelle impulsion avec la stratégie maladies infectieuses et émergentes de France 2030, et en particulier un programme prioritaire de recherche dédié. Ainsi, trois ans après le début de la pandémie mondiale, ce rapport publié à l'occasion de l'organisation du colloque « Covid-19 Bilan et perspectives de recherche », par l'ANR en collaboration avec l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes le 2 février 2023, permet de dresser un bilan des actions de recherche des équipes françaises impliquées dans la lutte contre la Covid-19 et de conduire une réflexion sur les leçons tirées de notre expérience pour mieux construire une stratégie d'anticipation et de réponse aux crises sanitaires.

Ce rapport illustre une recherche ambitieuse dont il faut également assurer la transformation en produits de soin. C'est dans cette optique que le Gouvernement se mobilise fortement pour assurer le transfert des résultats de la recherche vers des produits de santé. Cette mobilisation s'est traduite également par la mise en place de l'Agence innovation santé pour accélérer les étapes d'innovation jusqu'à la mise sur le marché.

Préface

François Braun

Ministre de la Santé et de la Prévention

Les ressources déployées pour faire face à la pandémie de Covid-19, il y a encore quelques années, auraient été qualifiées d'inimaginables ou d'impossibles.

Avec un premier recul, on se rend alors compte qu'au cœur de toute crise se loge une grande opportunité : celle d'en ressortir plus fort, une fois les difficultés surmontées. Celle d'explorer des pistes de recherche, d'imaginer des solutions et des innovations qui n'auraient pas vu le jour, dans un autre contexte.

La crise de la Covid-19 a ainsi été, dans un certain sens, un catalyseur pour notre recherche scientifique et médicale.

L'Agence nationale de la recherche (ANR), en articulation avec les ministères de la Santé et de la Recherche, ainsi que et le consortium REACTing, s'est résolument inscrite dans l'effort national de recherche, dont la contribution à la gestion de la pandémie a été essentielle.

Dès le début de la crise sanitaire, la France a compris qu'il fallait « miser » sur la recherche. Ainsi, les instruments de financement de l'ANR ont été rapidement activés et adaptés pour répondre tant à l'urgence de la situation qu'à la diversité et à l'évolution continue des questions scientifiques. Les premières séries d'actions de recherche spécifiques à la Covid-19 ont ainsi pu être financées, dès le mois de mars 2020.

La France a toujours été, dans son histoire, une terre de sciences, de recherche, de découvertes et d'innovations en santé. S'inscrivant dans notre héritage, notre pays a été parmi les premières nations à mettre en œuvre des actions de recherche ciblées pour mieux comprendre la pandémie.

Il nous faut également souligner le caractère holistique de la recherche française sur la Covid-19, qui s'est intéressée à toutes les multiples et différentes facettes de la pandémie, dans une approche « one health ». Au-delà de la riche recherche clinique et du développement vaccinal, l'ANR a soutenu des projets de recherche couvrant toutes les questions scientifiques, en biologie, sciences humaines et sociales, relevant de son champ d'intervention.

Comme le symbole de cette mobilisation et de cette réactivité inédite, au cœur de la pandémie, est née, le 1er janvier 2021, l'ANRS I Maladies infectieuses émergentes. Cette nouvelle agence autonome de l'Inserm, a été créée, sous tutelle conjointe des ministères de la Santé et de la Recherche, avec pour mission le financement, la coordination et l'animation de la recherche sur les maladies infectieuses, et notamment sur l'émergence de nouvelles infections respiratoires, dont la Covid-19 fait partie.

Nous comptons sur cette nouvelle instance, qui doit être un pilier de notre résilience, alors que l'arrivée de nouveaux variants disruptifs du coronavirus reste toujours une menace bien réelle. Le nouveau comité de veille et d'anticipation des risques sanitaires (COVARIS), installé en septembre 2022, présidé par l'immunologue Brigitte Autran, acte également cette volonté de coopération renforcée entre scientifiques et décideurs publics, entre le savant et le politique, pour mieux anticiper et gérer les crises sanitaires, qui sont appelées à se multiplier.

Le ministère de la Santé et de la Prévention continuera de s'investir pleinement dans la recherche, au travers de ces nouveaux opérateurs, mais aussi en soutenant toutes les initiatives de progrès, notamment celles qui

nous permettent d'avancer sur les innovations vaccinales.

Trois ans après le début de la pandémie mondiale, l'organisation du colloque « Covid-19 Bilan et perspectives de recherche », par l'ANR en collaboration avec l'ANRS I Maladies infectieuses émergentes, me donne l'occasion de rappeler ces ambitions.

En particulier, le plan France 2030 prévoit 54 milliards d'euros pour développer d'ici à 2030 notre compétitivité industrielle et nos technologies d'avenir. Spécifiquement, le plan Innovation santé 2030 représente 7,5 milliards d'euros déployés pour faire de la France la nation la plus innovante et souveraine en santé d'Europe.

C'est absolument capital pour notre recherche, pour ancrer les progrès accomplis, faire perdurer la dynamique enclenchée durant la pandémie, mais aussi investir dans sa modernisation. En particulier, je pense à la transition numérique, qui nous fait plonger dans un monde nouveau et bouleverse les pratiques médicales et scientifiques. Il nous appartient de nous saisir des perspectives ouvertes par cette transformation, notamment dans le champ de l'analyse des données, pour lesquelles notre pays est particulièrement riche.

Tout cela sans jamais perdre de vue notre boussole éthique, pour que les progrès de la recherche et l'innovation numérique soient responsables et inclusifs, et au service de la santé de nos concitoyens.

Je tiens à remercier Thierry Damerval, président directeur général de l'ANR, Yazdan Yazdanpanah, directeur de l'ANRS I Maladies

infectieuses émergentes, Dominique Dunon-Bluteau, directeur des opérations scientifiques de l'ANR, Antoine Gessain, de l'Institut Pasteur, qui a présidé le comité d'évaluation des appels à projets Covid, ainsi que toutes celles et tous ceux qui se sont mobilisés pour la recherche française et dans l'organisation de ce colloque.

Cette rencontre importante permet de contribuer au bilan des dynamiques scientifiques et à la réflexion sur la production de connaissances lors de crises sanitaires, en prenant largement en compte de la diversité des questions scientifiques émergentes. Ce riche programme permettra d'approfondir toutes ces questions.

Notre recherche française est une force, adossée à un système de protection sociale juste et résilient. C'est un héritage qu'il nous faut préserver et propulser vers l'avenir, pour répondre aux grands défis de notre temps.

Donner un nouvel élan à l'innovation et à la recherche en santé, c'est non seulement permettre à la France de rester une référence et un pays pionnier, c'est aussi renforcer son attractivité et accompagner les transformations de son système de santé.

Préface

Thierry Damerval

Président-directeur général
de l'Agence nationale de la recherche (ANR)

Si, depuis une vingtaine d'années, de nombreux travaux de recherche mettaient en évidence l'augmentation des risques de développement de maladies infectieuses épidémiques, notamment dues à des pathogènes d'origine zoonotique, l'épidémie de Covid-19 qui s'est déclenchée en décembre 2019 en Chine a surpris par son ampleur et par la rapidité de sa diffusion.

La propagation accélérée de l'épidémie au niveau mondial a constitué, et constitue encore, un défi sans précédent pour la recherche scientifique.

Il fallait à la fois caractériser le virus, les pathologies associées, les modes de contamination et de diffusion dans les populations, élaborer des modes de prise en charge thérapeutique des patients, explorer des stratégies vaccinales. Une épidémie de cette ampleur, en mettant à l'épreuve la vie sociale et relationnelle, l'ensemble des activités de production et de service, comme les modes de gouvernance, questionne aussi les perceptions, les comportements, les conditions de mise en place des mesures et de leur efficacité.

Afin de répondre à l'urgence de la situation, l'ANR a dès février 2020, en synergie avec le ministère chargé de la Recherche et avec REACTing, puis à partir de janvier 2021 avec l'ANRS I Maladies infectieuses émergentes, mis en place des outils de financement pour accompagner la production des connaissances, le recueil de données ou d'observations au service de la gestion de l'épidémie.

L'ANR a adapté ses modes de financement : fonds d'amorçage, financement rapide, projets de courte durée et de durée moyenne, appel à projets ouverts en continu, recherche-action.

Les trois appels à projets (Flash⁽¹⁾ Covid-19, Recherche-Action Covid-19, Résilience Covid-19)⁽²⁾ ont permis de soutenir des priorités et de prendre en compte le renouvellement continu des questions scientifiques, par exemple, l'apparition de variants et la persistance de symptômes plusieurs mois après l'infection, ou les questions de télétravail et de santé mentale.

Il s'agissait pour l'ANR, en tant qu'institution et pour ses personnels, d'être à l'unisson de l'engagement des chercheuses et des chercheurs qui, d'un jour à l'autre, ont mobilisé leurs énergies, sans réserve. L'ANR a beaucoup appris de ces adaptations et ces enseignements l'ont conduite à participer à de nombreuses réflexions internationales sur ses responsabilités et engagements, en tant qu'institution de soutien à la recherche. L'ANR s'est associée dès son lancement, le 29 janvier 2020, à l'appel du Wellcome Trust « sharing research data and findings relevant to the Covid-19 outbreak » qui invitait les chercheurs, les établissements de recherche, les éditeurs et les agences de financement à contribuer au partage des résultats et données relatifs à la pandémie.

Aux financements de l'ANR se sont ajoutés le soutien du fonds d'urgence du ministère chargé de la Recherche et la contribution de différents partenaires, tels que la Fondation pour la recherche médicale, la Fondation de France et plusieurs Régions (Auvergne-Rhône-Alpes, Centre-Val de Loire, Grand-Est, Hauts-de-France, Occitanie, Pays de la Loire). Ces partenariats ont permis de mutualiser les moyens et de coordonner les efforts.

Afin de soutenir des recherches à plus long terme, une priorité Covid-19 a été inscrite dans l'Appel à projets générique et dans le cadre de

plusieurs appels à projets en coopération internationale. Un grand nombre de projets financés par les Programmes d'investissement d'avenir/France 2030 ont également développé d'importantes actions de recherche.

Les projets financés couvrent un vaste champ, alliant les recherches fondamentales et les perspectives d'innovation ou la production de recommandations. Les différentes disciplines des sciences humaines et sociales, biologiques et médicales, physiques et chimiques, des mathématiques et de l'informatique se sont mobilisées.

Le développement de modèles cellulaires et animaux permet de mieux appréhender les mécanismes de l'infection et de son évolution, des facteurs de risque, mais aussi des mécanismes de réplication du virus dans la cellule et de la réponse immunitaire. L'élaboration de tests diagnostiques, la recherche de molécules antivirales s'appuyant sur le repositionnement de molécules et sur l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques, ou encore la recherche de matériaux pour des masques respiratoires plus protecteurs font aussi l'objet de travaux⁽⁵⁾.

La modélisation de la dissémination du virus dans l'air dans différentes situations de la vie mobilise des approches expérimentales et théoriques. L'étude de la propagation de l'infection virale permet d'apprécier le risque nosocomial, d'élaborer des modèles prédictifs ou de simulation de la diffusion de l'épidémie et de l'effet des mesures de prévention.

Les représentations et les comportements sont déterminés par de nombreux facteurs : attitudes vis-à-vis de la science, perception du risque,

confiance à l'égard d'autrui et des institutions, mais aussi en fonction des catégories sociales. Les effets de l'épidémie et des mesures de prévention sont étudiés du point de vue du bien-être ou de la santé mentale, de l'accès à l'emploi, de la cohésion sociale et des solidarités, dans une perspective de prise en compte des différentes populations, notamment en termes d'accroissement des inégalités et des vulnérabilités. Le rôle de l'expertise scientifique, l'impact des décisions publiques, l'analyse coût-efficacité des mesures, les modalités de production des normes et des recommandations, sont autant de travaux qui concourent à mieux comprendre les conditions de mise en œuvre des politiques. Des travaux sur l'organisation des services hospitaliers et des soins mettent également en évidence les formes d'adaptation des services hospitaliers, mais aussi les conditions de travail des personnels ainsi que les dilemmes éthiques et moraux que peuvent rencontrer les équipes.

Outre les nombreuses publications dans des revues à comité de lecture, les travaux conduits dans le cadre des projets financés dans les appels Covid-19 ont suscité 21 dépôts de brevets et la création d'une entreprise. Mais les chercheuses et les chercheurs se sont aussi engagés dans de très nombreuses actions de valorisation et de diffusion des résultats sous forme de notes, de recommandations auprès de différentes instances impliquées dans la gestion de la pandémie ou encore auprès de différents médias.

Ces résultats montrent l'importance de la mobilisation de la communauté scientifique française et le caractère incitatif des financements accordés en urgence par l'ANR. L'effort sans précédent des chercheurs pour

produire des connaissances rigoureuses s'est accompagné du souci constant de partager les connaissances pour aider à la lutte contre la pandémie. Cette double exigence est bien au cœur de la science contemporaine.

Mais cette mobilisation d'ampleur de la recherche en réponse à une crise et sur un virus émergent ne peut être dissociée de la recherche de long terme conduite sur les maladies infectieuses. Dès 2005, l'ANR proposait des axes sur le rôle de l'environnement dans la dynamique des agents pathogènes et les interactions avec l'hôte et les maladies émergentes. L'Appel à projets générique inclut depuis 2015 un axe spécifique maladies infectieuses émergentes et réémergentes, prenant en compte les facteurs environnementaux et les résistances aux biocides dans la perspective One Health.

En laissant une totale liberté aux chercheurs dans la conception de leur projet, la structuration actuelle de l'Appel à projets générique de l'Agence donne toute sa place au soutien de long terme à la recherche fondamentale, dans tous les domaines scientifiques, et au soutien à la recherche pour comprendre et maîtriser les grandes transitions et transformations, notamment les sciences de la durabilité et les approches « One Health ». La recherche sur les maladies infectieuses émergentes est pluridisciplinaire, multidimensionnelle et s'appuie sur des approches impliquant biologie, sciences de l'environnement, sciences humaines et sociales, modélisation... L'action de l'ANR s'inscrit en complémentarité avec le domaine d'intervention de l'ANRS I Maladies infectieuses émergentes.

Une pandémie mondiale, au même titre qu'une crise économique ou que le changement climatique, constitue autant des défis pour l'action que pour la recherche. La complexité des questions posées appelle la mobilisation des différents champs du savoir, et la production de connaissances pour l'expertise et l'appui aux politiques publiques est indissociable de la recherche fondamentale dans son essence de liberté et de créativité. L'expérience de la crise Covid nous montre que la communauté scientifique a su y répondre.

-
1. Les appels Flash ont, notamment, été mis en place la première fois suite au tremblement de terre de Haïti, puis suite à l'accident de Fukushima. Ils permettent d'attribuer des financements dans un temps court pour des projets qui permettent le recueil de données et la mobilisation rapide des recherches.
 2. Un premier appel Flash a été lancé le 6 mars et clôturé le 23 mars. Deux jours après réception des dossiers, 44 projets bénéficiaient d'un fond d'amorçage. La liste des projets financés a été publiée cinq semaines après la publication de l'appel.
 3. La recherche clinique et le développement de vaccins ne font pas partie du périmètre d'action de ces appels à projets de l'ANR.

Préface

Yazdan Yazdanpanah
Directeur de l'ANRS |
Maladies infectieuses émergentes

Une articulation nécessaire entre agences de financement au bénéfice des chercheurs

Ces trois dernières années, les équipes scientifiques françaises ont œuvré sans relâche afin de mieux comprendre le SARS-CoV-2 et de développer des outils pour lutter contre la Covid-19. Ce colloque, organisé par l'ANR en partenariat avec l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes, agence au sein de l'Inserm, est l'occasion de les remercier et de rendre hommage à tous les chercheurs et chercheuses qui ont travaillé dans l'urgence et sous pression de longs mois durant en exposant l'étendue des connaissances acquises grâce à eux. Ce premier bilan nous donne également l'opportunité de faire le point sur ce que cette pandémie nous a appris sur le fonctionnement de la recherche et, plus largement, sur nos sociétés.

Dès janvier 2020, REACTing, le consortium de l'Inserm chargé de coordonner la recherche française pour une meilleure préparation face aux menaces infectieuses émergentes et une intégration des actions de recherche dans la réponse aux crises sanitaires, s'est engagé dans la lutte contre la Covid-19. Avec l'appui du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation et du ministère des Solidarités et de la Santé, le consortium a accompagné la conception et la mise en place rapide de projets de recherche visant à apporter des connaissances pour orienter la gestion de la crise, et a aidé à mettre à la disposition des équipes de recherche des financements d'urgence. Ainsi, plusieurs appels à projets ont pu être lancés de manière coordonnée et dans des délais extrêmement courts, parmi lesquels les trois appels à projets spécifiques de l'ANR.

Ces derniers ont permis de financer 279 projets entre mars 2020 et avril 2021 et répondant aux priorités de recherche sur la Covid-19 établies par REACTing pour la France à partir de celles identifiées par l'OMS. En parallèle, et pour accélérer le démarrage des projets et limiter la dispersion des moyens et des forces scientifiques, la cellule interministérielle Recherche et REACTing ont introduit de fin 2020 à juillet 2022 un guichet unique, le CAPNET, permettant de prioriser les études à fort potentiel grâce au label « Priorité nationale de recherche ».

Depuis le début de la crise sanitaire, le paysage de la recherche sur les maladies infectieuses émergentes s'est enrichi d'une nouvelle agence créée en janvier 2021, l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes, résultat de la fusion de l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS) et de REACTing. Elle vient renforcer les capacités d'action en matière de financement, d'évaluation, de coordination et d'animation de la recherche sur son périmètre historique (VIH/sida, hépatites virales, IST, tuberculose) et par ailleurs sur la préparation et la réponse aux émergences, en France comme à l'international, avec le développement de partenariats ambitieux.

À ce titre, il est capital que notre agence travaille avec les autres financeurs de la recherche en France, mais également au niveau international, pour le bénéfice des chercheurs et *in fine* de l'ensemble de la société. C'est ce que nous avons réussi à faire, notamment avec l'ANR, et continuons à travailler avec l'élargissement du périmètre de l'agence. Par exemple, nous échangeons régulièrement sur nos appels à projets respectifs, à la fois sur leurs périmètres

et les projets retenus, pour favoriser la synergie, éviter les doublons mais aussi les lacunes, améliorer la lisibilité des différents guichets pour les chercheurs, et proposer aux équipes financées par l'ANR d'intégrer nos instances d'animation.

C'est dans ce même objectif que l'agence, tout comme l'ANR, fait partie des six membres fondateurs du portail <https://www.appelsprojetsrecherche.fr/>, inscrit dans la loi de programmation de la recherche promulguée en décembre 2020 visant à simplifier et améliorer la lisibilité de l'offre de financement. Notre objectif est que les chercheurs aient une vision claire des financements disponibles.

À l'avenir, notre collaboration va encore se renforcer autour des deux programmes et équipements prioritaires de recherche (PEPR) PREZODE, opéré par l'ANR, et MIE, opéré et piloté par l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes pour mieux évaluer, détecter et prévenir les phénomènes d'émergences des maladies infectieuses, ainsi que pour développer des contre-mesures pour les diagnostiquer, protéger et traiter. Ces PEPR se matérialiseront par plusieurs appels à projets dans les années à venir, qui viendront compléter les mécanismes de financement existants, notamment l'Appel à projets générique de l'ANR. Ainsi, la mise en place d'une articulation fine entre l'ANR, les pilotes de PREZODE et l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes lors des phases d'élaboration des appels, puis de sélection des projets, sera indispensable.

La préparation aux crises liées aux émergences fait partie des missions de l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes. L'ANRS | Maladies infectieuses émergentes a un rôle à jouer dans la gestion des futures crises et dans leur anticipation, et l'ANR, par ses capacités et son expertise en financement de la recherche, est un allié important sur qui il faut compter.

Au vu du programme riche de cette journée d'échanges, il ne fait nul doute de l'excellence des chercheuses et des chercheurs français. À nous, acteurs du financement, de leur donner les moyens de poursuivre leurs travaux dans les meilleures conditions. C'est toute la société qui a à y gagner.

Sommaire

P.1 Introduction

P.2 Préfaces

P.2 | Sylvie Retailleau, ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche

P.4 | François Braun, ministre de la Santé et de la Prévention

P.6 | Thierry Damerval, président-directeur général de l'ANR

P.9 | Yazdan Yazdanpanah, directeur de l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes

P.14 Mobilisation de l'ANR en réponse à la pandémie

P.18 | TROIS APPELS À PROJETS DÉDIÉS : FLASH COVID-19, RECHERCHE ACTION-COVID-19, RÉSILIENCE COVID-19

P.18 | Les objectifs des appels Covid-19

P.18 | Les axes de recherche des appels Covid-19

P.20 | Une mutualisation des financements grâce à la mise en place de partenariats

P.20 | Une mobilisation de nombreux partenaires, y compris internationaux

P.21 | L'implication des entreprises

P.21 | Des recherches en lien avec l'action, les professionnels et les parties prenantes

P.21 | Les grandes dynamiques scientifiques des projets financés dans les appels Covid-19

P.22 | Les appels Résilience régionaux

P.23 | PRIORITÉ COVID-19 DANS LES APPELS À PROJETS GÉNÉRIQUES 2021 ET 2022

P.23 | Les grandes thématiques abordées

P.26 | LES PROJETS COVID-19 DANS LES APPELS À PROJETS INTERNATIONAUX

P.26 | L'appel à projets « Action-Liban »

P.26 | L'ERA-NET Cofund BiodivERSA

P.27 | Plateforme transatlantique : Recovery, Renewal and Resilience in a Post-Pandemic World

P.27 | Groupes de travail pour évaluer les conséquences de la Covid-19 sur la recherche en maladies neurodégénératives – 2022 – ERA-NET JPco-fuND 2

P.27 | LES PROJETS COVID-19 DE L'APPEL À PROJETS SCIENCE AVEC ET POUR LA SOCIÉTÉ – MÉDIATION ET COMMUNICATION SCIENTIFIQUES

P.28 | ANALYSE DES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

P.28 | Les publications scientifiques

P.31 | Principaux domaines disciplinaires des publications issues des projets Covid-19 financés par l'ANR

P.33 | Les partenaires financiers autres que l'ANR

P.34 | Collaborations internationales des auteurs des publications issues des projets Covid-19 financés par l'ANR

P.35 | Valorisation des résultats

P.35 | Diffusion des résultats, recommandations, contribution à l'expertise

P.35 | Diffusion dans les médias et réseaux sociaux

P.36 | LA PRISE EN COMPTE DES MALADIES ÉMERGENTES ET RÉÉMERGENTES DANS LES APPELS À PROJETS DE L'ANR DEPUIS 2005

P.36 | Le programme Santé-Environnement Santé-Travail (2005-2006-2007)

P.36 | Appels à projets Microbiologie-Immunologie (2005), Microbiologie-Immunologie maladies infectieuses (2006-2007)

P.36 | Les maladies infectieuses émergentes et réémergentes dans l'Appel à projets générique du Plan d'action (à partir de 2015)

P.37 | Diversité des pathologies, des pathogènes, des disciplines, des méthodes et des zones géographiques d'étude

P.38 Les actions de France 2030 impliquées dans la recherche sur la Covid-19

P.42 | LES PROJETS DANS LE DOMAINE BIOLOGIE-SANTÉ

P.44 | Appel à projets LabEx 2010 | IBEID (Integrative Biology of Emerging Infectious Diseases)

P.47 | Appel à projets LabEx 2010 | MabImprove

(Optimisation du développement des anticorps monoclonaux thérapeutiques)

P. 49 | Appel à projets LabEx 2012 | Milieu Intérieur (Contrôle génétique et environnemental de la variance du phénotype immunitaire – établir une voie vers la médecine personnalisée)

P. 51 | Appel à projets LabEx 2010 | VRI Vaccine Research Institute

P. 54 | Appel à projets – Instituts de Recherche Technologique (IRT) 2020 – 2022 | BIOASTER (La recherche anti SARS-CoV-2 chez BIOASTER)

P. 55 | Appel à projets - IHU 2010 | Institut Imagine - Institut des maladies génétiques

P. 60 | Appel à projets Recherche hospitalo-universitaire en santé (RHU) – vague 4 2018 | RECORDS (Reconnaissance rapide des sEpsis sensibles ou résistants aux CORTicostéroïDeS)

P. 61 | LES PROJETS DANS LE DOMAINE DES SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES

P. 62 | Liste des activités de recherche financées par France 2030 en lien avec la Covid dans le domaine des sciences humaines et sociales

P. 65 | École Universitaire de Recherche (EUR), vague 1 - 2017 | CHESS Toulouse Graduate School Challenges in Economics and Quantitative Social Sciences

P. 70 | Make Our Planet Great Again (MOPGA) 2017 | CLIMHB Climate change, migration and health systems resilience in Haiti and Bangladesh (Changement climatique, migration et résilience des systèmes de santé à Haïti et au Bangladesh)

P. 72 2021 : création de l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes

P. 74 | Du VIH au pathogène émergent

P. 75 | L'Agence en quelques chiffres

P. 76 | Pendant la crise Covid-19, participation au CAPNET, le dispositif de priorisation de la recherche

P. 76 | Deux grandes initiatives stratégiques de surveillance génomique et de recherche sur le SARS-CoV-2

P. 76 | Partie prenante au financement des recherches sur la Covid-19 en France et à l'international

P. 77 | Mieux se préparer aux futures émergences

P. 78

Fiches des projets financés dans les appels dédiés ANR Covid-19

P. 80 | ÉTUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE, RECHERCHE DE MARQUEURS DE L'INFECTION

P. 84 | Histoire naturelle de la maladie

P. 85 | Susceptibilités accrues à l'infection

P. 88 | Identification des biomarqueurs

P. 95 | Développement de modèles d'étude

P. 101 | Études des atteintes respiratoires, cardiaques, neurologiques et inflammatoires liées à l'infection par SARS-CoV-2

P. 112 | Études des effets à long terme de l'infection - Covid long

P. 121 | Vers de nouvelles voies thérapeutiques

P. 126 | MEILLEURE CONNAISSANCE DE LA BIOLOGIE DU VIRUS SARS-COV-2

P. 130 | Développement d'un mime non infectieux comme modèle d'étude du virus

P. 131 | Caractérisation structurale des protéines virales

P. 136 | Interactome des protéines du SARS-CoV-2

P. 138 | Caractérisation des interactions protéines-ARN

P. 142 | CARACTÉRISATION DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE CHEZ LES PATIENTS INFECTÉS PAR LE SARS-COV-2

P. 146 | Étude de la réponse antivirale précoce : cellules cibles et leurs réponses au virus

P. 149 | Réponse immunitaire innée à l'infection du SARS-Cov-2 : activation et régulation

P. 165 | Rôle du système immunitaire dans les cas les plus sévères : identification de biomarqueurs

P. 176 | Facteurs génétiques de susceptibilité aux formes graves

P. 184 | Mémoire immunitaire post-infection

P. 188 | Immunité mucoale

P. 191 | Immunothérapies et approches vaccinales

P. 198 | DÉVELOPPEMENT DE TESTS DIAGNOSTIQUES

P. 202 | Détection du génome viral

P. 210 | Tests immunologiques

P. 216 | Analyse de l'air expiré

P. 217 | Stratégies de dépistage

P. 218 | RECHERCHE DE MOLÉCULES ANTIVIRALES

- P. 222 | Repositionnement des molécules
- P. 228 | Criblage à haut débit de molécules
- P. 236 | Stratégies utilisant des nanoparticules
- P. 237 | Des analogues de nucléosides
- P. 240 | Des acides nucléiques
- P. 243 | Les cribles génétiques
- P. 245 | Stratégie antisens
- P. 246 | Les différentes approches pour contrôler l'entrée du virus dans les cellules

P. 252 | MODÉLISATION DE LA DISSÉMINATION DU SARS-COV-2

- P. 256 | Compréhension de la dissémination de la protéine virale dans l'air
- P. 265 | Développement de modèles mathématiques de prédiction
- P. 269 | Données, modèles mathématiques et computationnels, méta-analyses pour la prise de décision sur les mesures sanitaires et les traitements
- P. 280 | Émergence du risque zoonotique

P. 284 | ÉPIDÉMIOLOGIE

- P. 288 | Étude des schémas de transmission dans la population
- P. 298 | Identification des facteurs prédictifs de l'évolution de la maladie chez les patients
- P. 301 | Effets de la gestion de la pandémie de Covid-19 sur l'accès aux soins des patients non Covid

P. 306 | PROTECTION CONTRE LES INFECTIONS VIRALES

- P. 310 | Protection contre les infections virales

P. 314 | ORGANISATION DES SERVICES HOSPITALIERS ET DES SOINS

- P. 318 | Gestion de l'épidémie, organisation des soins et du travail
- P. 322 | Conditions de travail et santé des personnels de soin
- P. 324 | Gestion de l'épidémie et parcours de soins

P. 328 | ÉTHIQUE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

- P. 332 | Éthique médicale et scientifique

P. 336 | PERCEPTIONS, COMPORTEMENTS, COHÉSION SOCIALE

- P. 340 | Les déterminants des perceptions, des représentations et des comportements face à l'épidémie et aux mesures de prévention
- P. 348 | Sociabilités, discriminations, cohésion sociale
- P. 356 | Comment adapter les messages
- P. 359 | Attitudes des populations et stratégies vaccinales
- P. 362 | Pratiques de prévention et pratiques sociales
- P. 365 | Rituels de deuils, rapport au temps et à l'espace
- P. 368 | Relations entre sociétés et animaux sauvages
- P. 369 | Mémoires et traces de pandémie

P. 370 | EFFETS DE L'ÉPIDÉMIE ET DES MESURES DE GESTION AUPRÈS DES DIFFÉRENTES POPULATIONS

- P. 374 | Bien-être et santé mentale
- P. 380 | Populations vulnérables : pratiques de prévention et actions d'accompagnement
- P. 387 | Inégalités sociales et inégalités de vie

P. 390 | RISQUE, EXPERTISE, ACTION COLLECTIVE, POLITIQUES PUBLIQUES

- P. 394 | L'action publique à l'épreuve de la pandémie : organiser et adapter
- P. 398 | Analyse des décisions et des mesures politiques
- P. 402 | Données, normes, expertise
- P. 404 | Démocratie et crise sanitaire

P. 406 | ORGANISATION, GESTION, INNOVATION

- P. 410 | Organisation, gestion, innovation

P. 416 | ENJEUX SOCIAUX, ÉCONOMIQUES ET GÉOPOLITIQUES

- P. 420 | Emploi et conditions de télétravail
- P. 425 | Épidémie, économie, globalisation

P. 428

Table des matières

P. 438

Index des projets financés dans les appels dédiés ANR Covid-19

P. 441

Liste des projets cofinancés par des Fondations ou des Régions

Mobilisation de l'ANR en réponse à la pandémie

En publiant la liste des premiers projets sélectionnés dans l'appel Flash Covid-19 dès la fin mars 2020, l'ANR a montré sa capacité de mobilisation immédiate. Cet appel a fait partie des premières initiatives de financement en Europe.

La diversité des outils de financement et des pratiques inédites mis en place dès fin février 2020 – fonds d'amorçage, financement rapide, projets de courte durée et de durée moyenne, appel à projets ouvert en continu, recherche-action – a permis une adaptation aux besoins des équipes. En proposant à la fois des questions précises et des thèmes plus génériques, les appels ont pu accompagner les dynamiques scientifiques dans leur diversité disciplinaire ou thématique, ainsi que l'émergence des questions (Covid long, apparition de variants...) au fur et à mesure du développement de l'épidémie. L'étude d'autres questions dont l'importance a émergé durant l'épidémie, comme celles portant sur le télétravail ou les conditions de travail des soignants, le bien-être et la santé mentale, les violences à l'égard des femmes, les inégalités ou encore l'adaptation des pratiques funéraires, a pu être encouragée.

Outre les appels à projets dédiés, l'inscription de la priorité Covid-19 dans l'Appel à projets générique, dans des appels spécifiques ou dans les appels à projets internationaux (comme la plateforme transatlantique Recovery, Renewal and Resilience in a Post-Pandemic World, l'Action-Liban, ou l'ERA-NET BiodivERsA, JPcofuND 2 (JPND – The EU Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research), a permis de financer des travaux de plus longue durée, portant sur des questions de recherche fondamentale.

De nombreux travaux ont aussi été conduits sur la Covid-19 au sein de différents projets financés dans le cadre de France 2030 (Laboratoires d'excellence - LabEx ; Équipements d'excellence - EquipEx ; Écoles universitaires de recherche - EUR ; Instituts de recherche technologique - IRT ; Infrastructures nationales en biologie et santé - INBS ; Instituts hospitalo-universitaires - IHU ; Recherche hospitalo-universitaire en santé - RHU ; Programme prioritaire de recherche : Make Our Planet Great Again - MOPGA).

La crise pandémique a renforcé l'intérêt de la recherche sur projet, qui permet à la fois de couvrir un large spectre de thématiques et de disciplines, et de mobiliser des chercheurs initialement éloignés du domaine des maladies infectieuses, ceci dans le respect le plus strict des procédures d'évaluation scientifique. L'ANR, par l'ampleur des domaines scientifiques concernés dans son champ d'intervention, sa réactivité, son adaptabilité et son savoir-faire, a constitué un atout pour répondre à ces enjeux. Les appels à projets de recherche sur la Covid-19 ont été mis en place par l'ANR, en articulation avec REACTing (aujourd'hui inclus dans l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales-Maladies infectieuses émergentes [ANRS I MIE]) et le ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. La coopération avec de nombreux cofinanceurs (Fondation de France, Fondation pour la recherche médicale, Régions) a permis une coordination du soutien sur l'ensemble des dimensions scientifiques concernées, hors développement vaccinal et recherche clinique qui ont été pris en charge par le Programme hospitalier de recherche clinique du ministère de la Santé et de la Prévention, ou par les appels d'offre européens dédiés. Si l'ANR a contribué à la dynamique de la recherche contre la Covid-19 en accordant souvent les premiers financements, les résultats

remarquables obtenus par les chercheurs français n'auraient pas été possibles sans le soutien d'autres financeurs (tels que la Commission européenne, les fondations ou le ministère des Solidarités et de la Santé, etc.) et sans l'engagement essentiel des opérateurs de recherche, organismes de recherche, universités, grandes écoles.

La mise en place d'instruments de financement spécifiques a permis de répondre à l'urgence de l'épidémie de SARS-CoV-2, mais le soutien à la recherche sur les maladies infectieuses s'inscrit dans la durée à l'ANR depuis l'année de sa création, dans différentes dimensions : connaissance des divers pathogènes, ainsi que des déterminants environnementaux ou anthropiques de leur diffusion et transmission ; lien entre santé animale et humaine, franchissement de la barrière d'espèce, approches One Health ; déterminants de la dynamique des maladies émergentes et réémergentes ; résistances ; physiopathologie ; modélisation, données et systèmes d'observation ; méthode de lutte et gestion des situations d'urgence ; identification des zones et populations à risque.

Dès 2005, l'appel à projets Santé-Environnement Santé-Travail proposait un axe sur le rôle de l'environnement dans la dynamique des agents pathogènes et les interactions avec l'hôte (2005-2007), et l'appel à projets Microbiologie, immunologie maladies émergentes (2005-2007) mobilisait les travaux en bactériologie, parasitologie ou virologie sur les maladies infectieuses, y compris émergentes. L'Appel à projets générique inclut depuis 2015 un axe spécifique maladies infectieuses émergentes et réémergentes prenant en compte les facteurs environnementaux et les résistances aux biocides.



TROIS APPELS À PROJETS DÉDIÉS : FLASH COVID-19, RECHERCHE ACTION-COVID-19, RÉSILIENCE COVID-19

L'appel Flash Covid-19⁽¹⁾ a été annoncé dès la deuxième quinzaine de février 2020, afin de mobiliser la recherche au-delà des communautés scientifiques qui s'impliquaient déjà dans la réponse à la crise sanitaire. Publiée le 3 mars 2020, cette première initiative visait à soutenir des projets s'inscrivant dans une perspective de réponse immédiate à l'épidémie, et nécessitant l'acquisition rapide d'informations et de données mobilisables.

Afin de poursuivre le soutien à la production de connaissances, l'appel Recherche Action-Covid-19 (RA-Covid-19), ouvert en continu, du 20 avril au 28 octobre 2020, a permis une prise en compte de la diversité des questions nouvelles apparaissant au cours du développement de la pandémie.

L'appel Résilience Covid-19, lancé le 18 décembre 2020 et clôturé le 2 mars 2021, abordait les problématiques liées au prolongement de la pandémie, notamment l'apparition de variants et la persistance de symptômes, plusieurs mois après l'infection. Ces appels à projets ont offert aux chercheuses et chercheurs français la possibilité d'être financés selon des procédures accélérées et de traiter des questions scientifiques au fur et à mesure de leur émergence.

Au total, les trois appels à projets⁽²⁾ lancés par l'ANR ont permis le financement de 279 projets, entre avril 2020 et avril 2021, pour un montant total de 35,6 millions d'euros (Tableau 1).

Les objectifs des appels Covid-19

Les appels Flash sont des instruments spécifiques de l'ANR permettant de financer des projets de recherche dans un délai court et dans le respect des principes d'évaluation par les pairs. L'appel Flash Covid-19, ouvert du 6 au 23 mars 2020, avait pour objectif de soutenir les communautés scientifiques de recherche mobilisées sur la Covid-19⁽³⁾ et ainsi de renforcer les premières actions soutenues par REACTing. Mais cette initiative avait également pour objectifs de mobiliser la recherche au-delà des communautés scientifiques déjà impliquées et, au-delà de la réponse à court terme, de produire des connaissances sur le plan épidémiologique, physiopathologique et sanitaire aussi bien que social et économique.

L'appel RA-Covid-19 visait l'acquisition de connaissances avec une application des résultats, méthodes ou techniques dans les 3 à 12 mois, ou le recueil immédiat de données spécifiques à la période épidémique et post-épidémique⁽⁴⁾. Cet appel offrait la possibilité de déposer des projets au fil de l'eau, et de développer des travaux sur les nouveaux thèmes apparus au cours de la pandémie et de la mise en place des mesures sanitaires ou économiques. Il a constitué le premier appel de l'ANR visant le soutien de la recherche-action, comprenant une évaluation au fur et à mesure de l'arrivée des projets qui s'est appuyée sur 17 comités d'évaluation de juillet 2020 à janvier 2021.

Une troisième initiative spécifique, intitulée Résilience Covid-19,

avait pour objectif de financer rapidement des projets à court terme prenant en compte les nouveaux développements de la pandémie. Cet appel visait à soutenir des projets ciblant des domaines pas encore ou peu défrichés dans les appels précédents, permettant l'acquisition de connaissances avec une application attendue en termes de méthodes, de techniques ou de recommandations dans les 12 mois.

Les axes de recherche des appels Covid-19

Les recommandations de l'OMS, élaborées lors d'un forum les 12 et 13 février 2020 réunissant des experts internationaux de la santé en collaboration avec le GLOPID-R (Global Research Collaboration for Infectious Disease Preparedness), ont constitué le socle de la réflexion pour l'élaboration des appels Flash Covid-19 et RA-Covid-19. Ces appels ont été définis par un comité de pilotage scientifique associant le MESRI, REACTing et l'ANR.

Les axes scientifiques choisis, à la fois pluridisciplinaires et interdisciplinaires, concernaient l'ensemble des disciplines susceptibles d'apporter des connaissances sur l'épidémie, les conditions de sa gestion, mais aussi sur les caractéristiques du virus, de la maladie et sur les thérapeutiques potentielles.

L'appel Flash Covid-19 visait principalement les thématiques suivantes :

Études épidémiologiques et translationnelles :

- histoire naturelle de la maladie (y compris les facteurs anthropiques) et modes de transmission du virus ;
- diagnostic de l'infection, du portage asymptomatique, de l'évolution de la réponse immunitaire ;
- caractérisation clinique et prise en charge ;
- modèles numériques prédictifs et rétrospectifs.

Physiopathogénie de la maladie (interactions virus-hôte et réponse immunitaire) :

- développement de modèles animaux et cellulaires ;
- cibles thérapeutiques et modèles d'évaluation de candidats médicaments (n'incluant pas les vaccins).

1. Grâce à une procédure accélérée, deux jours après réception des dossiers, 44 projets bénéficiaient d'un fond d'amorçage. La liste complète des bénéficiaires de l'appel Flash Covid-19 était rendue publique le 10 avril 2020.

2. Pour une présentation détaillée des différents projets financés, voir Covid-19 Panorama des projets de recherche financés mars 2020 - avril 2021. <https://anr.fr/fr/actualites-de-lanr/details/news/Covid-19-le-panorama-des-279-projets-de-recherche-finances-entre-mars-2020-et-avril-2021/>
https://anr.fr/fileadmin/documents/2021/ANR_Panorama-projets-Covid_05112021.pdf.

3. La durée des projets devait être inférieure ou égale à 18 mois et le financement maximum accordé de 200 K€.

4. La durée des projets devait être inférieure ou égale à 12 mois et le financement maximal accordé de 150 K€.

Mesures de prévention et de contrôle de l'infection en milieu de soins (y compris les meilleurs moyens de protéger les agents de santé) et en milieux communautaires :

- vulnérabilité et résilience des personnes, des collectifs, et des organisations ;
- conditions d'efficacité et conditions réelles de mise en œuvre des actions d'information, de prévention, de soin et de lutte ;
- évaluations et modélisations de l'impact épidémiologique, économique et financier de l'épidémie et des mesures de prévention et de contrôle.

Éthique - sciences humaines et sociales associées à la réponse :

- enjeux géopolitiques ;
- éthique de la recherche et du soin, et droits humains ;
- représentations, perceptions, attitudes, comportements relatifs à l'épidémie ;
- organisation des soins, politique de santé et acceptabilité des décisions.

Le deuxième appel, RA-Covid-19, reprenait les quatre axes de l'appel Flash Covid-19 (Études épidémiologiques ; Physiopathogénie de la maladie ; Prévention et contrôle de l'infection ; Dynamiques sociales et économiques, enjeux éthiques) et proposait un cinquième axe portant sur les enjeux globaux de l'épidémie de Covid-19 :

- compréhension des facteurs écologiques, environnementaux et humains à l'origine de l'émergence de la pandémie, et identification de pratiques permettant de limiter les risques futurs (y compris accords internationaux) ;
- impact macro et micro-économique et sur les flux d'échanges de biens et services (y compris financiers) ;
- impact sur les pays en développement et les territoires ultramarins, et sur les relations Nord/Sud ;
- modèles de sortie de crise sanitaire articulés avec la transition écologique et les objectifs de développement durable ;
- conditions de travail et conflits sociaux ;
- enjeux géopolitiques et impact sur les relations internationales ;
- observations environnementales additionnelles de l'épidémie (à l'exclusion des systèmes d'observation environnementaux usuels).

Le troisième appel, Résilience Covid-19, en cohérence avec les recommandations de l'OMS et les priorités de recherche établies par REACTing, soutenait les thématiques relevant des trois axes suivants :

- physiopathogénie et épidémiologie (immunité mucoale ; nouveaux modèles de recherche préclinique afin de valider des approches thérapeutiques innovantes, conséquences à moyen et à long termes de la Covid-19 chez les patients infectés ; impact de la pandémie sur les patients souffrant de pathologies non Covid-19 et leur prise en charge) ;
- prévention, contrôle de l'épidémie et dynamiques sociales (organisation du système de santé, de soin et de prévention face à la pandémie Covid-19 ; conséquences à court et long termes de la Covid-19 sur la santé mentale et le bien-être psychologique dans les différents groupes de population ; analyse et évolution des politiques de lutte, du rôle des différents acteurs publics ou privés et des différents secteurs d'activité ; effet de l'épidémie sur les inégalités, la vulnérabilité et la précarité des populations ; évolution des formes de sociabilité, de cohésion sociale et des comportements collectifs) ;
- impacts économique et organisationnel sur les différents secteurs d'activité et les relations internationales.

Les projets de développement vaccinaux et de recherche clinique interventionnelle, qui nécessitent des financements de grande ampleur, n'étaient pas ciblés ; en effet, des appels à projets européens ou encore le Programme hospitalier de recherche clinique sont dédiés à ces thématiques.

— Quelques chiffres

Le nombre total de projets sélectionnés sur ces trois appels à projets est de 279 pour un financement global de 35,6 millions d'euros (Tableau 1).

Tableau 1. Les différents appels à projets de l'ANR sur la Covid-19

	Flash Covid-19	RA Covid-19	Résilience Covid-19	AAPG 2021	AAPG 2022	Action Liban	Total
Dates de dépôt des projets	Mars 2020	Avril à oct. 2020	Déc. 2020 à mars 2021	Nov. 2020	Nov. 2021	Mai 2021	
Dates de publication des résultats	Avril 2020	Juillet 2020 à janvier 2021	Avril 2021	Juillet 2021	Juillet 2022	Septembre 2021	
Projets éligibles	259	614	147	117	98	42	1277
Projets financés	106	128	45	25	29	13	346
Taux de sélection (%)	40,9	20,7	30,6	21,4	29,5	31,0	27,1
Budget alloué (millions €)	17,6	14,6	3,4	10,2	12,9	1,2	59,9

Une mutualisation des financements grâce à la mise en place de partenariats

Outre l'ANR et le fonds d'urgence du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, ces appels à projets ont bénéficié d'un grand nombre de cofinanceurs : la Fondation pour la recherche médicale, la Fondation de France et six

régions (Auvergne-Rhône-Alpes, Centre-Val de Loire, Grand-Est, Hauts-de-France, Occitanie, Pays de la Loire). Cette synergie inédite illustre d'une part, le souhait des cofinanceurs sollicités par l'ANR de contribuer à l'effort de recherche pour lutter contre la pandémie de la Covid-19 et, d'autre part, celui de coordonner le soutien à la recherche en réponse à la pandémie.

Répartition des financements

9,95 M€ ANR + 16,0 M€ MESR + 9,7 M€ en cofinancement



Une mobilisation de nombreux partenaires, y compris internationaux

Ces 279 projets impliquent la participation de plus de 700 partenaires (avec une moyenne de 2,5 partenaires pour Flash Covid-19, 2,65 pour RA-Covid-19 et 2,2 pour Résilience-Covid-19), avec certains partenaires qui participent à plusieurs projets compte tenu de leurs compétences dans le domaine des maladies infectieuses (Tableau 2). Cependant, la très grande majorité des partenaires ne participe qu'à un seul projet (587 partenaires uniques). La participation de près de 600 partenaires uniques à ces 279 projets montre la très forte mobilisation de la communauté scientifique. Les appels RA-Covid-19 et

Résilience ont permis la participation de nouveaux partenaires puisqu'environ 80 % des partenaires, qui ont participé aux projets de ces deux appels ne participaient pas à des projets financés dans l'appel Flash Covid-19.

15 % des projets financés dans les appels Flash Covid-19 et RA-Covid-19 comprenaient au moins une équipe partenaire étrangère financée sur fonds propres. 30 projets comprennent 42 équipes étrangères partenaires qui ont mobilisé leurs propres financements nationaux : États-Unis (9), Suisse (6), Canada (4), Italie (3), Belgique (2), Chine (2), Royaume-Uni (3), Suède (2), Vietnam (2), Allemagne (2), Pays-Bas, Finlande, Cambodge, Cameroun, Côte d'Ivoire, Japon, Laos, Mali, Taiwan, Thaïlande.

Tableau 2. Appels à projets, nombre de partenaires, nombre de partenaires uniques à cet appel

Appel à projets	Nb. de partenaires	Nb. de partenaires uniques à cet appel
Flash Covid-19	265	188
RA-Covid-19	340	270
Résilience	99	76
Total des partenaires uniques (tous appels confondus)		534

L'implication des entreprises

Dans les appels Flash Covid-19, RA-Covid-19 et Résilience, les entreprises privées pouvaient être porteuses ou partenaires de projets. Parmi les projets financés, 17 comportent un partenariat avec au moins une entreprise, quatre sont directement portés par une entreprise (un dans le domaine des tests diagnostiques et trois en recherche thérapeutique). Au total, 21 entreprises sont impliquées. Les autres projets concernent les domaines suivants : tests diagnostiques (3), recherche de nouvelles approches vaccinales (1), pistes thérapeutiques (7), prévention (4) et dynamiques sociales (2).

Des recherches en lien avec l'action, les professionnels et les parties prenantes

Plusieurs projets portant sur l'analyse des effets de la pandémie sur les populations marginalisées et précaires associent les bénéficiaires et les travailleurs sociaux, les centres d'hébergement (par exemple, les Centres régionaux pour l'enfance et l'adolescence inadaptées), ainsi que les bénévoles.

Les effets de la gestion de l'épidémie sur l'organisation et les parcours de soins, ou encore les dimensions éthiques font l'objet de travaux qui associent les professionnels et les services de santé, les représentants d'associations de patients ou les patients eux-mêmes, les référents scientifiques des établissements de recherche.

Les grandes dynamiques scientifiques des projets financés dans les appels Covid-19

— Diversité des thèmes et des disciplines mobilisées

Les projets financés par ces trois appels couvrent un large spectre thématique. Les travaux abordent à la fois la physiopathologie, la biologie du virus SARS-CoV-2, la caractérisation de la réponse immunitaire des patients et les méthodes de prévention et thérapeutiques, telles que les tests diagnostiques et l'identification de molécules antivirales. Les études épidémiologiques, la modélisation de la dissémination du

virus, la protection contre les infections, l'organisation des services hospitaliers, et l'éthique médicale ou scientifique sont explorées. Les dimensions sociales et humaines sont largement abordées à travers l'étude des déterminants des perceptions et des comportements, des effets de l'épidémie et des mesures sur les différentes populations, des conditions de l'expertise et des politiques publiques, ainsi que du point de vue des enjeux sociaux, économiques et géopolitiques. Outre les sciences biologiques et médicales, et les sciences humaines et sociales, les projets financés mobilisent les mathématiques et la modélisation, les sciences physiques et chimiques (Tableau 3).

— Recherches en biologie-santé sur le virus, la maladie Covid-19 et les modes de prévention

Les projets financés relèvent essentiellement de trois axes de recherches : « Physiopathologie de la maladie », « Études épidémiologiques et translationnelles » et « Prévention et contrôle de l'infection ». Les questions scientifiques abordées peuvent être regroupées en quatre grands thèmes :

- les études sur la biologie du virus et la recherche de molécules antivirales ;
- une meilleure connaissance de la physiopathologie de l'infection avec en particulier les conséquences sur la réaction immunitaire ;
- la modélisation de la dissémination virale et les études épidémiologiques ;
- le développement de tests diagnostiques innovants et de nouvelles mesures de protection.

La plupart des projets en biologie sont pluridisciplinaires et associent différentes disciplines (biochimie, biologie cellulaire, physiologie, épidémiologie, recherche clinique) ou d'autres disciplines (physique, informatique, mathématiques, sciences humaines et sociales, sciences de l'environnement...).

Les approches utilisées sont très diversifiées et souvent multiples au sein d'un même projet. On peut citer des approches de biologie structurale (cristallographie, résonance magnétique nucléaire), omics (protéomique, transcriptomique, génomique), génétiques (cribles, développement de modèles murins), biologie cellulaire, immunologie, virologie, épidémiologie, ainsi que des développements méthodologiques issus de la physique et des modélisations mathématiques.

Tableau 3. Répartition des projets financés par axes et taux de sélection

Axes (Flash Covid-19 + 17 vagues RA-Covid-19 + Résilience)	Nb. de projets financés	% de projets financés
Études épidémiologiques et translationnelles	47	16
Physiopathogénie de la maladie	111	40
Prévention et contrôle de l'infection	59	21
Éthique, sciences humaines et sociales associées à la réponse	49	18
Enjeux globaux de la pandémie (uniquement RA-Covid-19) et Impacts économique et organisationnel (uniquement Résilience)	13	5
Total	279	100

Certaines études s'appuient sur des cohortes ou des essais cliniques déjà existants au moment du dépôt du projet. On peut citer, en particulier, les Cohortes AP-HP Covid, PED-CO-VID, COVIDeF, CoV-CONTACT / Cov-CONTACT-SERO, TEM-PO-Co-horte, Constances, EPIPAGE-ELT, Nutrinet, E3N-E4N, PAQUID, 3C-Cohorte des 3 cités, AMI, Grippenet, Licorne, Covimmunity, healthcare claims, Curiosa, les essais cliniques Discoverly, Liliade, COVIDICUS, la biobanque COLCOV19 à Bordeaux, la biocollection (IBIS) et cohorte (ATLANREA) du CHU de Nantes, la cohorte COVID de l'hôpital de Lille, la cohorte French Covid, et l'étude COVERAGE.

— Recherches sur les dimensions sociales et économiques de la pandémie

Plusieurs axes des appels à projets Flash Covid-19, RA-Covid-19 et Résilience-Covid concernaient les dimensions humaines, sociales et économiques de la pandémie : deux axes parmi les quatre proposés dans l'appel Flash Covid-19 (« Prévention et contrôle de l'infection » et « Éthique, sciences humaines et sociales associées à la réponse ») et trois axes parmi les sept de l'appel RA-Covid-19 (« Prévention et contrôle de l'infection », « Dynamiques sociales et économiques, enjeux éthiques », « Enjeux globaux de l'épidémie Covid-19 »).

La plupart des projets de ce domaine mobilisent des chercheurs en sciences humaines et sociales, certains sont portés par des chercheurs en santé publique, notamment pour les domaines éthique et organisation des soins. Les questions abordées peuvent être regroupées en sept grands thèmes, parmi lesquels cinq sont essentiellement portés par des chercheurs en sciences humaines et sociales, et concernent 67 projets :

- perception, comportements, pratiques, cohésion sociale ;
- effets de l'épidémie et des mesures de gestion auprès des différentes populations ;
- risque, expertise, action collective, politiques publiques ;
- enjeux sociaux, économiques et géopolitiques ;
- innovation, gestion, organisation.

Les deux thèmes suivants regroupent 16 projets qui sont portés par des chercheurs en sciences humaines et sociales ou par des spécialistes de santé publique ou des médecins :

- éthique médicale et scientifique ;
- organisation des services hospitaliers et des soins.

La diversité des disciplines des sciences humaines et sociales est mobilisée : anthropologie, ethnologie, sociologie, sciences politiques, droit, philosophie, épistémologie, économie (politique du développement, expérimentale, financière...), gestion, ergonomie, psychologie (clinique, sociale, cognitive), psychopathologie. De nombreux projets rassemblent différentes disciplines.

Les méthodes relèvent d'approches qualitatives (observations, entretiens, journaux personnels, récits, groupes de discussion en ligne, analyses de discours...) et quantitatives (à partir d'enquêtes transversales et de suivis longitudinaux...), mais aussi d'approches expérimentales (dont expérimentations en ligne, expériences de terrain...).

Les terrains d'étude et les types de données sont multiples :

- population générale aux différents âges et de différentes catégories sociales, patients, professionnels de santé, intervenants institutionnels, journalistes, scientifiques, experts...
- État et institutions publiques, organisations de santé et hôpitaux, institutions patrimoniales, écoles, agences, ONG et associations...
- Cohortes et panels (Constances, Elfe-EPIPAGE, NutriNet et E3NE4N, REACTing, EpiCov, Tracov, Elipss, TEMPO...) ; données de remboursement de soins de santé, Système national des données de santé (SNDS) ou enquête Conditions de vie et aspirations du CRÉDOC ; Web et réseaux sociaux...

De nombreux projets proposent des comparaisons internationales avec différents pays (dont l'Italie, l'Allemagne, la Suisse, le Royaume-Uni, la Suède, l'Autriche, le Canada, les États-Unis, l'Amérique du Sud, l'Afrique centrale, le Mali, la Nouvelle-Zélande, la Chine).

Les appels Résilience régionaux

L'ANR a également été associée à la dimension régionale de la recherche sur la Covid-19 en tant qu'opérateur de l'évaluation^[5]. Deux Régions, qui ont participé au cofinancement de l'appel Flash, ont organisé chacune un appel Résilience. L'appel de la Région Grand-Est s'est déroulé en juin 2020 et celui de la Région Hauts-de-France en novembre 2020, financés chacun à parts égales par la Région et par le MESRI (2 M€ pour chaque appel).

Ces deux appels à projets Résilience Grand-Est (67 projets évalués pour 15 lauréats) et Résilience Hauts-de-France (33 projets évalués pour 15 lauréats) avaient pour objectifs d'évaluer l'impact territorial de la crise sanitaire, notamment sur le système de santé, l'économie, la société et l'environnement, et d'accompagner leur adaptation. Ils visaient également à encourager les collaborations entre les acteurs privés et les différents laboratoires académiques régionaux dans la perspective de favoriser la résilience des territoires.

5. Dans le cadre de ses prérogatives définies par décret, l'ANR peut « participer à des actions menées en commun ou pour le compte des services de l'État, des collectivités territoriales et de leurs groupements ou d'autres organismes publics ou privés, français ou étrangers ».

PRIORITÉ COVID-19 DANS LES APPELS À PROJETS GÉNÉRIQUES 2021 ET 2022

Pour compléter ces trois appels, une priorité Covid-19 a été inscrite dans l'Appel à projets générique (AAPG) afin de soutenir des recherches à plus long terme sur les différentes dimensions de l'épidémie. Ces projets de recherche, d'une durée de trois à cinq ans et disposant de budgets plus importants, permettent d'aborder des questions de recherche fondamentale et translationnelle dans les différents domaines disciplinaires. Au total, 54 projets ont été financés pour un montant total de 23,76 millions d'euros (25 projets pour un montant total de

10,16 millions d'euros dans l'édition 2021 et 29 projets pour un montant total de 12,9 millions d'euros dans l'édition 2022). Trois instruments de financement de l'AAPG 2021 ont été mobilisés : 16 projets de recherche collaborative (PRC), sept projets Jeunes chercheuses-Jeunes chercheurs (JCJC) et deux projets de recherche collaborative avec des entreprises (PRCE). Quatre instruments de financement de l'AAPG 2022 ont été mobilisés : 19 projets de recherche collaborative (PRC), six projets Jeunes chercheuses-Jeunes chercheurs (JCJC), trois projets de recherche collaborative avec des entreprises (PRCE), et un projet de recherche mono-équipe (PRME).

Tableau 4. Répartition des projets Covid financés dans les éditions 2021 et 2022 de l'Appel à projets générique

	2021	2022
Étude physiopathologique	5	5
Caractérisation de la réponse immunitaire	1	1
Recherche de molécules antivirales	4	1
Organisation des services hospitaliers et des soins	3	1
Perceptions, comportements, cohésion sociale	2	4
Effets de l'épidémie et des mesures de gestion auprès des différentes populations	2	0
Risque, expertise, action collective, politiques publiques	2	1
Organisation, gestion, innovation	1	0
Enjeux sociaux, économiques et géopolitiques	5	6
Prévention et contrôle de l'infection	0	4
Biologie du virus	0	2
Émergence du risque zoonotique	0	2
Surveillance	0	2

Les grandes thématiques abordées

— **Vingt-sept projets concernent majoritairement les sciences humaines et sociales : vulnérabilités sociales, équité, cohésion sociale ; transformations du travail et des entreprises ; villes et transformations urbaines ; organisation des services de santé ; conditions de production des connaissances et expertise ; crise sanitaire et offre alimentaire**

Les effets de l'épidémie et des mesures de gestion auprès des différentes populations sont étudiés, notamment, à travers l'impact différencié de la crise de la Covid-19 sur les patrimoines des hommes et des femmes (projet ANR 2021 - Wide), ainsi que sur la santé mentale des étudiants grâce à une méthode originale d'Escape Room numérique (projet ANR 2021 - escapeCovid). Les perceptions et les comportements sont explorés sous l'angle des effets de l'épidémie sur le rapport au risque et sur les choix en matière de santé ou d'éducation (projet ANR 2021 - PovertyCognition).

Les conséquences sociales de la crise sanitaire sont abordées du point de vue : des liens sociaux, des formes de sociabilité, du rapport au collectif et aux institutions (projet ANR 2022 - PANELVICO) ; du rôle des soins de santé primaire sur l'atténuation ou l'augmentation des vulnérabilités sociales et sur les indicateurs épidémiques en matière de Covid-19 et plus largement de la santé publique à partir du cas de Cuba (projet ANR 2022 - PrimaCoba).

La prise en compte des questions d'équité aux côtés des considérations d'efficacité à travers trois domaines d'application (santé publique et inégalités durant la pandémie ; politiques climatiques ; rapport entre action privée et interventions publiques dans les domaines de la responsabilité sociale et de l'environnement) vise à développer un cadre conceptuel prenant en compte majoritairement les externalités et les communs (projet ANR 2022 - EXOMFAIR).

Les liens entre migrations internationales et inégalités spatiales et de droits dans le contexte des crises de l'asile et de la pandémie de Covid-19 sont étudiés du point de vue des temporalités, des différentes échelles spatiales, de la circulation

des discours entre les échelles de gouvernance des migrations, et des conditions de l'adaptation des migrantes et des migrants (demandeurs d'asile, réfugiés, mineurs...) (projet ANR 2022 - HYCI).

Les transformations du marché de l'emploi, du travail et des entreprises

Les enjeux socio-économiques de l'épidémie et de sa gestion sont évoqués à travers l'étude des effets du télétravail sur la qualité du travail et ses conditions, sur l'exercice de l'activité, sur le dialogue social (projets ANR 2021 - TELEWORKING, REMOTAUDIT, WRKCOV19). Les perspectives ouvertes par la réindustrialisation sont abordées du point de vue des qualifications, de la formation et de la pénibilité pour les salariés, des changements technologiques, et du point de vue des territoires (projet ANR 2021 - IRETRA). Les effets de la crise économique sur les marchés de l'emploi et leurs conséquences pour les populations vulnérables en termes de santé, y compris mentale, sont étudiés aux différentes étapes de la carrière (projet ANR 2021 - RecessionsHealth).

Le travail est abordé sous l'angle des effets de la flexibilité, de l'automatisation, de la digitalisation, et plus largement de sa configuration, sur les conditions de travail et sur la performance des organisations dans les salles de contrôle dans le transport ferroviaire (projet ANR 2022 - BALANCE).

L'impact du déploiement des technologies informatiques et d'ingénierie (intelligence artificielle et robotique) sur l'économie et les entreprises est, notamment, abordé du point de vue du rôle des institutions et des formes de concurrence (projet ANR 2022 - TECHNOFIRMS). Les effets du changement technologique sur la réorganisation des établissements (fusions et acquisitions entre entreprises multinationales et entreprises nationales), sur les réponses des entreprises aux chocs et sur le marché du travail permettent d'appréhender les transformations en cours (projet ANR 2022 - ARFT22).

Villes et transformations urbaines

Les effets du développement des plateformes numériques sur la ville sont étudiés du point de vue : du tourisme en termes de changement dans les offres commerciales ou les aménités, de l'apparition de ségrégations sociospatiales et de perte d'identité de certains quartiers ; des dynamiques d'usage du foncier et des déplacements de la valeur des centres aux espaces périphériques en raison de la généralisation du travail à distance (projet ANR 2022 - NETURB). L'observation de l'organisation économique (numérisation du commerce et des services, organisation des firmes, automatisation, télétravail) et des changements du marché du travail dans les agglomérations françaises, permettra de documenter les nouvelles répartitions de l'activité économique et de développer de nouveaux modèles d'économie spatiale et de théorie urbaine (projet ANR 2022 - CiTeLab).

Organisation des services de santé

Les modalités de l'organisation des services de santé sont observées du point de vue du cadre institutionnel, des pratiques de travail et des politiques publiques (projet ANR 2021 - TRASS), ou encore à travers les changements provoqués par

la crise sanitaire sur la qualité du travail et le bien-être des professionnels au sein des équipes d'urgence (projet ANR 2021 - NEWCARE). Les conditions de collecte des données et de régulation des plateformes de mise en relation patients/prestataires de soins sont également explorées (projet ANR 2021 - TEPREME).

Le développement des services de e-santé a été accéléré par la pandémie. La numérisation des services de santé centrés sur les données, grâce à la refonte d'approches collaboratives équitables d'intelligence artificielle, pourrait contribuer à la préservation des informations médicales et au respect du cadre juridique national et international (projet ANR 2022 - EQUIHid).

Conditions de production des connaissances et expertise

Les risques et l'expertise sont envisagés à travers les conditions de production des connaissances scientifiques (projet ANR 2021 - CORES) et la prise en compte de l'incertitude (projet ANR 2021 - InSciM).

Crise sanitaire et offre alimentaire

Un projet examine les effets de la crise sanitaire sur l'organisation de l'offre alimentaire durable dans la restauration collective au travail (projet ANR 2021 - ICAD).

— Deux projets concernent la protection des soignants et la détection du virus

La quantification et la comparaison de l'aérosolisation générée suivant les techniques employées lors de réalisation de trachéotomie auprès de patients en détresse respiratoire sévère peut contribuer à prévenir les risques de contamination des soignants (projet ANR 2022 - AEROTRACH).

La détection en temps réel d'agents pathogènes par analyse d'haleine ou de salive, grâce à des biocapteurs basés sur la Résonance de Plasmons de Surface par imagerie (SPRi), vise à produire des systèmes portables innovants adaptés au SARS-CoV-2, comme à d'autres virus ou pathogènes (projet ANR 2022 - eSPRi).

— Vingt-deux projets relèvent des sciences biologiques et médicales : mécanismes immunitaires, physiopathologie de la maladie, molécules, stratégies antivirales et traitements

Biologie du virus

Quatre projets portent sur une meilleure compréhension de l'entrée et de la multiplication du SARS-CoV-2 dans le but de développer des stratégies antivirales. Les cibles étudiées sont : la liaison entre la protéine de pointe (S) virale avec le récepteur de surface ACE2 de l'hôte, essentielle à l'entrée du SARS-CoV-2 (projet ANR 2022 - DECOY-EV) ; la protéine virale de membrane (M) considérée comme l'élément moteur de la morphogénèse virale (projet ANR 2022 - CORONEM) ; les hélicases essentielles dans le cycle infectieux (projet ANR 2022 - VIR2RHA). Un dernier projet s'intéresse plus largement aux différents récepteurset cofacteurs d'entrée du virus (projet ANR 2022 - VERSATILE).

Mécanismes immunitaires

La réponse immunitaire dérégulée suite à une infection par le SARS-CoV-2 est étudiée dans deux projets. L'un porte sur l'impact du blocage de l'interaction LILRB1/MHC-I sur la réponse immunitaire (projet ANR 2022 - CLIRCOV) et l'autre sur la production des oxylipines par les cellules sanguines pour évaluer la réponse immunitaire de l'hôte (projet ANR 2022 - VARIANCE). L'objectif commun de ces deux projets est une meilleure prise en charge des patients.

Les mécanismes immunitaires et cellulaires de la peau sont également étudiés du point de vue de la réponse aux agressions causées par l'utilisation quotidienne des équipements de protection individuelle et des mesures d'hygiène (projet ANR 2021 - INTEGRSKIN).

Physiopathologie de la maladie

Des études en physiopathologie portent sur les lésions vasculaires (projet ANR 2021 - ENDOCOV-19) et sur les lésions épithéliales liées au SARS-CoV-2, ainsi que sur les différences de propriété de l'épithélium entre sujets jeunes et âgés (projets ANR 2021 - VIRCHILLD).

Le projet ANR 2021 - SMART-PROGRESS s'intéresse au développement d'inhibiteurs de la fibrose pulmonaire.

Une étude porte sur l'évaluation du risque obstétrical, fœtal et néonatal lié au SARS-CoV-2 (projet ANR 2021 - COroFET).

Un projet s'intéresse à une approche innovante de biologie de synthèse via des réseaux métaboliques artificiels pour la détection de marqueurs de la Covid-19 (projets ANR 2021 - AMN).

Les complications neurologiques associées à l'infection par SARS-CoV-2 sont explorées du point de vue des impacts moléculaires et cellulaires sur le cerveau humain (projet ANR 2022 - isiBrain).

Les troubles anxieux et liés à la peur, accentués par la pandémie, sont étudiés dans le projet (ANR 2022 - AMY-FAB) qui s'intéresse au rôle respectif de deux types cellulaires, les cellules en panier et les cellules axo-axoniques, grâce à l'utilisation d'une lignée de souris transgéniques.

Molécules et traitements

La recherche de nouvelles molécules et stratégies antivirales fait l'objet de quatre études : développement d'inhibiteurs de la caséine kinase II à activité antivirale à large spectre (projet ANR 2021 - CK2COV) ; mise au point d'un outil *in silico* de conception de candidats médicaments (projet ANR 2021 - UniversalF2D) ; exploration de l'espace conformationnel des ARNs non codants viraux par des approches d'intelligence artificielle et *machine learning* pour identifier de nouvelles drogues (projet ANR 2021 - PERSEUS) ; développement d'une thérapie métabolique intrapulmonaire innovante (projet ANR 2021 - Success).

L'utilisation de nouvelles molécules, du type Héparanes Sulfates Mimétiques, est étudiée dans une perspective d'amélioration de la réparation du tissu pulmonaire et de récupération fonctionnelle (projet ANR 2022 - MAT-PL). Des sprays nasaux ou des aérosols d'ARNm sont expérimentés afin de favoriser l'induction d'une réponse immunitaire aux portes d'entrée des virus respiratoires (projet ANR 2022 - MucRNAvax).

La mise au point de nouvelles méthodes de synthèse (outils statistiques, logiciels), intégrant toutes les sources de données disponibles (issues d'études randomisées, de cohortes, de cas témoins), permettrait d'augmenter la validité des résultats pour la prise de décision médicale et la planification de recherche clinique (projet ANR 2022 - OptiCER).

Le développement d'un protocole de simulation électrique du bulbe olfactif et d'un détecteur d'odeur (nez électronique) a pour objet la mise au point d'implants olfactifs, pouvant constituer un traitement pour les patients victimes d'anosmie persistante après une infection au SARS-CoV-2 (projet ANR 2022 - DOLFINA).

— Deux projets concernent les zoonoses

De nombreuses maladies infectieuses émergentes sont le résultat de transmission inter-espèces, directes ou indirectes, de la faune sauvage à l'homme. Caractériser trois familles de virus qui circulent entre les communautés de chauves-souris et de rongeurs en Afrique australe peut permettre de mieux comprendre la dynamique de transmission virale, les facteurs écologiques et les caractéristiques virales des agents pathogènes (projet ANR 2022 - VICTORIA). Des approches de métagénomique, phylogénie, biologie structurale et cellulaire peuvent contribuer à identifier des coronavirus de chauves-souris proches de SARS-CoV-2, Alpha et Beta coronavirus en Asie du Sud-Est (projet ANR 2022 - BAT-CoV-ASIA).

— Un projet concerne l'amélioration des données brutes de surveillance

La modélisation des décisions des individus de se faire tester (coût/avantage) couplée aux taux de positivité observés permettra d'élaborer des modèles de prédiction de positivité prenant en compte les degrés de sous-dépistage dans les différents segments de la population (projet ANR 2022 - EMTR).

LES PROJETS COVID-19 DANS LES APPELS À PROJETS INTERNATIONAUX

L'Appel à projets « Action-Liban »

Sous l'impulsion du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (MESRI), l'ANR, l'Agence française de développement (AFD) et le Conseil national de la recherche scientifique du Liban (CNRS-L) ont lancé, en mars 2021, un Appel à projets « Action-Liban »⁽⁶⁾, pour assurer le soutien rapide des communautés scientifiques mobilisées sur la Covid-19. Treize projets ont été financés par l'ANR pour un montant total de 1,2 million d'euros. L'aide financière par projet, comprise entre 65 000 euros et 95 000 euros, est prévue pour une durée de 18 mois.

Dans le domaine de la biologie, un projet porte sur la prévalence des auto-anticorps anti-IFN chez les patients hospitalisés pour Covid-19, et un second en recherche clinique sur les effets des atteintes cardiovasculaires durant la phase symptomatique sur le pronostic après la guérison.

Un projet concerne la conception et l'évaluation d'un système d'aide à la décision clinique automatisé, utilisant l'intelligence artificielle et destiné à contribuer à l'orientation de la prise en charge des patients.

Plusieurs projets abordent la pandémie de Covid-19 à travers la dimension systémique de la crise à laquelle est confronté le Liban, en mobilisant différentes disciplines des sciences humaines et sociales. La gouvernance est analysée du point de vue des échelles d'action, des infrastructures, de la faisabilité socio-technico-économique et environnementale d'une stratégie d'économie circulaire pour la gestion des déchets médicaux.

L'étude des effets des ruptures suscitées par les différentes crises sur le système alimentaire au Liban vise à identifier les perspectives de résilience. L'analyse des modifications des comportements des pêcheurs artisanaux, couplée à l'état des lieux de l'écosystème côtier, a pour objet de contribuer à élaborer des mesures de gestion pour le secteur de la pêche. L'expérience collective de la pandémie est explorée à partir des pratiques sociales, des rumeurs, du rôle des ONG, des scientifiques et des acteurs médicaux. L'impact des multiples crises est abordé sous l'angle des identités narratives individuelles et des vulnérabilités qu'elles mettent en évidence, que celles-ci relèvent de l'anxiété ou du stress post-traumatique. Les limites des formes de protection et de solidarité sont aussi questionnées, de même que la vulnérabilité accrue des réfugiés.

L'ERA-NET Cofund BiodivERsA

L'ANR s'est associée au programme Européen Biodiversa⁽⁷⁾ pour lancer un Appel à projets transnational sur la biodiversité et ses effets sur la santé animale, humaine et végétale⁽⁸⁾. Dix projets transnationaux ont été financés dans l'Appel à projets, dont deux ayant des thématiques liés aux virus, à la

biodiversité et à la santé. En 2020, ces deux projets ont bénéficié d'un budget supplémentaire de cofinancement par la Commission européenne pour soutenir des activités supplémentaires se rapportant aux coronavirus.

Le rôle de la biodiversité dans la transmission des agents infectieux (les arenavirus, coronavirus, hantavirus) entre les petits mammifères et les populations humaines dans les forêts africaines, est étudié, notamment, du point de vue des liens : entre changement de la biodiversité et changement des réservoirs de pathogènes ; entre modifications des réservoirs et santé humaine (projet BIODIV-AFREID).

L'étude des conditions de gestion de la biodiversité forestière et dans les espaces verts urbains, et de leurs effets sur la diminution ou l'augmentation des agents pathogènes chez les rongeurs, ainsi que les risques de transmission humaine, prend également en compte les interactions entre le microbiome du réservoir et la susceptibilité de l'hôte, les facteurs socio-économiques sur l'exposition humaine à la faune sauvage, la variabilité de la biodiversité et ses effets sur la santé humaine (projet Bio-RodDis).

6. L'Appel à projets « Action-Liban » a été publié le 31 mars et clôturé le 2 juin 2021.

7. Biodiversa est un réseau européen créé en 2005 et transformé en partenariat Horizon Europe en 2021, il réunit actuellement 74 partenaires de 36 pays : <https://www.biodiversa.eu/>.

8. Cet Appel à projets a réuni 17 organismes de financement provenant de 12 pays : Allemagne, Autriche, Belgique (incluant la participation spécifique de la Wallonie et de la Flandres), Bulgarie, Estonie, France (incluant la participation spécifique de la Région Guadeloupe et de la Région Réunion), Irlande, Lituanie, Pologne, Roumanie, Slovaquie, et Suisse. <https://www.biodiversa.eu/2019/10/07/2018-2019-joint-call/>.

9. La plateforme transatlantique réunit les organismes suivants : Academy of Finland (Finland) ; Croatian Science Foundation (Croatia) ; Department of Science, Technology and Innovation (Colombia) ; Federal Ministry of Education and Research/ DLR Project Management Agency (Germany) ; The German Research Foundation (Germany) ; Fonds de recherche du Québec – Société et culture (Canada) ; International Development Research Centre (Canada) ; Social Sciences & Humanities Research Council (Canada) ; French National Research Agency (France) ; National Research Foundation (South Africa) ; National Science Centre (Poland) ; National Science Foundation (USA) ; São Paulo Research Foundation (Brazil) ; Swiss National Science Foundation (Switzerland) ; UK Research and Innovation – Arts and Humanities Research Council (United Kingdom) ; UK Research and Innovation – Economic and Social Research Council (United Kingdom).

10. La plateforme transatlantique (T-AP) a pour objet d'améliorer la collaboration transnationale entre les organismes de financement, les chercheurs et les organismes de recherche. Elle permet la définition de défis communs et la mise en place de collaborations dans la recherche en sciences humaines en proposant des appels de recherche. Elle facilite la formation de réseaux en sciences humaines et encourage l'interdisciplinarité. Elle réunit les principaux organismes finançant des recherches en sciences humaines des Amériques du Sud et du Nord et de l'Europe.

Plateforme transatlantique : Recovery, Renewal and Resilience in a Post-Pandemic World

Le texte de l'Appel à projets de la plateforme transatlantique pour les sciences humaines et sociales⁽⁹⁾ Recovery, Renewal and Resilience in a Post-Pandemic World⁽¹⁰⁾ proposait cinq défis reliés à la Covid-19 :

- réduire les inégalités et les vulnérabilités ;
- construire une société plus résiliente, inclusive et durable ;
- promouvoir la gouvernance démocratique et la participation politique ;
- faire progresser l'innovation numérique responsable et inclusive ;
- assurer une communication et des médias efficaces et précis.

Ces cinq défis visaient à renforcer l'apport des sciences humaines, grâce à une collaboration transnationale et interdisciplinaire, pour comprendre les effets sociétaux de la pandémie de Covid-19 et les efforts d'atténuation, dans une perspective d'équité et de résilience.

Parmi l'ensemble des projets financés par la plateforme, trois projets ont été financés par l'ANR.

L'impact de la pandémie sur les inégalités d'emploi, d'éducation, de capital humain et des revenus familiaux est abordé de manière comparative entre l'Amérique du Nord et l'Europe en fonction des inégalités économiques existantes avant la pandémie, des systèmes éducatifs et des systèmes de protection sociale (projet TACI).

L'impact de la pandémie sur le secteur du soin est abordé du point de vue : des besoins et des modalités d'exercice des métiers, des conditions de travail et des droits des travailleurs de ce domaine, des stratégies mises en œuvre par les acteurs lorsque l'État est défaillant, et du caractère stratégique de ce domaine pour les politiques publiques de reconstruction des infrastructures sociales (projet RRRCare).

La résilience de l'enseignement universitaire après le choc de l'isolement physique et mental qu'ont connu les étudiants et les enseignants est abordé à travers : les pratiques d'enseignement à distance durant la pandémie ; les expériences de dialogue entre professeurs et étudiants en vue de réduire les inégalités ; la place de l'expérience sensible dans l'apprentissage en modèles hybrides (à distance et en présence) ; les perspectives de renouvellement des pratiques d'apprentissage favorisant l'égalité et l'inclusion (projet RESPIRE).

Groupes de travail pour évaluer les conséquences de la Covid-19 sur la recherche en maladies neurodégénératives – 2022 – ERA-NET JPco-fuND 2

L'ANR, membre de l'ERA-NET JPco-fuND 2, s'est associée à l'appel à action rapide pour financer la création de groupes de travail de scientifiques experts visant à proposer des stratégies de recherche concernant les conséquences de la Covid-19

sur le développement et la progression de maladies neurodégénératives, et les soins pour les patients atteints de ces maladies. Des propositions impliquant les conséquences de la Covid-19 sur les travaux de recherche en maladies neurodégénératives et l'influence de la pandémie sur les innovations technologiques appliquées à ces maladies étaient également éligibles.

Sur les 10 projets sélectionnés par l'ERA-NET JPco-fuND 2, quatre groupes de travail comportent au moins un partenaire français, pour trois d'entre eux ce partenaire français est coordinateur du projet, et l'ANR finance les activités de ces trois groupes de travail : Dementia and COVID19 : Experience in care (DECOVEXP) ; Sphingolipids as crucial links between COVID-19 and neurodegeneration (GSLALSCOVID) ; COVID-19 pandemic and its impact on Alzheimer's care (IMPACT).

LES PROJETS COVID-19 DE L'APPEL À PROJETS SCIENCE AVEC ET POUR LA SOCIÉTÉ – MÉDIATION ET COMMUNICATION SCIENTIFIQUES

L'appel à projets Science avec et pour la société – Recherche Action-Médiation et communication scientifiques (SAPS-RA-MCS 2021) avait pour objectif de mobiliser, dans le cadre de projets courts, les communautés scientifiques menant des travaux de recherche dans le domaine de la médiation et de la communication scientifiques, ou celles souhaitant investiguer cette thématique. En s'appuyant, notamment, sur les pratiques ou expériences, ces propositions doivent apporter un éclairage scientifique sur :

- la connaissance réflexive, l'évaluation des dispositifs relevant de la médiation et communication scientifiques à destination de tous les publics ;
- les approches méthodologiques ;
- les nouvelles formes collaboratives, les conflits et la concurrence entre acteurs et opérateurs ;
- la compréhension d'un phénomène sociétal : confiance/défiance envers la parole scientifique, désordre informationnel, théories complotistes...

Parmi les projets financés, deux se rapportent à la pandémie de Covid-19.

Le rapport à la vaccination, sa perception chez les jeunes ou les adolescents, et sa relation avec la confiance dans la science et la curiosité scientifique sont étudiés à travers l'impact d'actions éducatives (projet KIDIVAX).

Durant l'épidémie, les données ont été au centre de la communication gouvernementale d'urgence et de diverses initiatives de médiation scientifique sous la forme de production de données inédites et de formes de visualisation. L'étude de la médiation scientifique comme lieu de développement de la culture des données contribuera à la réflexion sur la démocratie scientifique et technique (projet DoMeSco).

ANALYSE DES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

On présente ici une analyse de l'ensemble des publications issues des projets financés dans ces trois appels à projets : Flash Covid-19, Recherche Action-Covid-19 (RA-Covid-19) et Résilience Covid-19.

Les publications scientifiques ⁽¹¹⁾ ⁽¹²⁾

Les 279 projets financés dans le cadre des trois appels à projets ont permis de produire, à la date du 3 novembre 2022, 795 publications académiques qui font explicitement référence à l'une de ces trois sources de financement. La grande majorité des publications a été publiée dans des revues à comité de lecture et, parmi celles-ci, 93 dans des journaux scientifiques de premier plan (groupe *Nature*, groupe *Science*, groupe *Cell* et apparentés) ce qui indique une bonne qualité de la production scientifique globale (Tableau 5).

Plus de 93 % de ces publications sont en accès ouvert (source : unpaywall.org) et 75 % sont référencées dans HAL, résultat conjoint de la politique volontariste de l'ANR en matière de science ouverte et de l'action des éditeurs en faveur de l'accès ouvert aux publications Covid-19 afin de favoriser une diffusion rapide des résultats de recherche. En effet, l'ANR s'est associée dès son lancement, le 29 janvier 2020, à l'appel du Wellcome Trust « *sharing research data and findings relevant to the Covid-19 outbreak* » qui invitait les chercheurs, les éditeurs, et les agences de financement à contribuer au partage des résultats et données relatifs à la pandémie. Cette diffusion rapide avait pour objectif d'accélérer la transmission d'informations aux pouvoirs publics et de fournir à l'OMS les informations susceptibles d'aider à combattre l'épidémie et à organiser une réponse globale. Plus de 160 organisations dans le monde ont adhéré à cet engagement. Ces dispositions ont été introduites dans les différents appels Covid-19 de l'ANR.

130 de ces publications datent de 2020, 394 de 2021 et 271 de 2022 (Figure 1). On peut observer une augmentation du nombre de publications dès avril 2020, très rapidement après la sélection des premiers projets de l'appel Flash-Covid.

Ceci montre l'extraordinaire implication des chercheurs et chercheuses dans ces projets, et ce malgré les difficultés du moment (confinement, difficulté d'accéder aux données, aux échantillons), et le fait que la très grande majorité de ces chercheurs n'avait jamais travaillé sur cette thématique auparavant. L'appel Flash Covid a ainsi permis à ces chercheurs de mettre leurs compétences en commun au sein de consortiums nouveaux pour étudier les différents aspects de la pandémie.

Cette dynamique de production (Figure 1) reste forte et devrait se prolonger, puisque des projets sont encore en cours (5 % pour Flash Covid-19, 38 % pour Recherche Action-Covid-19 et 16 % pour Résilience Covid-19) et, comme souvent, les résultats des travaux sont publiés après la fin du financement du projet. À partir de septembre 2022, le nombre de publications est probablement sous-estimé en raison du délai entre la publication et la disponibilité des références dans les bases de données.

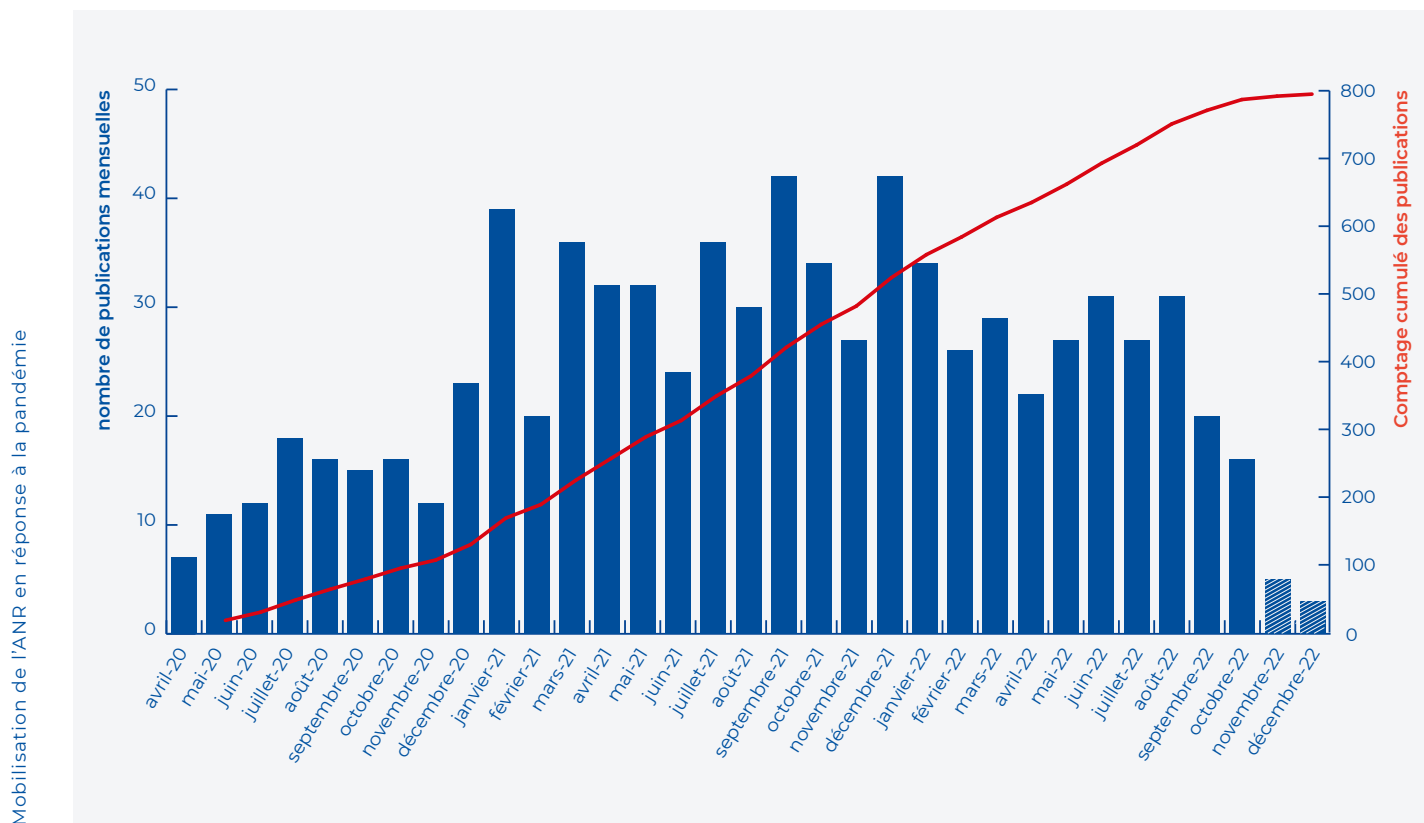
11. Le terme « publication » désigne ici des articles scientifiques, des revues de littérature, des éditoriaux, des chapitres de livres.

12. La recherche a été réalisée en utilisant les mots clés suivants « *Wuhan seafood market* pneumonia virus* OR COVID* OR coronavirus* disease* 2019 OR SARS-CoV-2* OR SARS-CoV2 OR SARS2 OR 2019-nCoV* OR 2019 novel coronavirus* » et en associant les noms des bénéficiaires des 279 projets financés, ainsi qu'une mention de remerciements à l'ANR, ou une référence aux codes projets des appels de l'Agence nationale de la recherche « Flash Covid-19 », « Recherche Action-Covid 19 » (RA-Covid-19) et « Résilience Covid-19 » ou une mention de remerciements aux cofinanceurs (la Fondation pour la Recherche Médicale, la Fondation de France et six Régions : Auvergne-Rhône-Alpes, Grand Est, Hauts-de-France, Occitanie, Pays de la Loire, Centre-Val de Loire).

Tableau 5. Revues comportant le plus grand nombre de publications associées aux projets financés dans le cadre des appels à projets Covid-19 de l'ANR

Journal	Nombre de publications au 03/11/22
Scientific Reports	18
Journal of Clinical Immunology	17
Nature Communications	15
Viruses	15
Frontiers in Immunology	11
Journal of Experimental Medicine	11
PLOS ONE	10
eBioMedicine	8
Eurosurveillance	8
Nature	8
Proceedings of the National Academy of Sciences	8
The Lancet Public Health	8
Science	7
International Journal of Environmental Research and Public Health	6
The Journal of Infectious Diseases	6
Clinical Microbiology and Infection	5
Emerging Infectious Diseases	5
European Respiratory Journal	5
Human Vaccines & Immunotherapeutics	5
International Journal of Infectious Diseases	5
Journal of Allergy and Clinical Immunology	5
Nature Medicine	5
PLOS Computational Biology	5
Science Advances	5
Temporalités	5

Figure 1. Décompte mensuel des publications faisant référence aux projets financés par les appels à projets Covid-19 de l'ANR d'avril 2020 à décembre 2022 et en cumulé



Cette figure indique le nombre de publications qui mentionnent une référence à un appel Covid-19 de l'ANR pour les mois d'avril 2020 à décembre 2022, et en cumulé. Au 3 novembre 2022, les 795 références regroupent principalement des articles scientifiques (627) et revues de littérature et des éditoriaux (108).

L'interrogation des bases de données du Web of Science (WoS) et de HAL-Science ouverte permet d'identifier et de caractériser les publications qui mentionnent un financement ANR des appels Covid-19 ou l'acronyme ou la référence ANR du projet. Ce comptage tient compte aussi des publications mentionnées dans un questionnaire envoyé aux porteurs des 279 projets financés et qui n'étaient pas encore dans les bases de données.

Principaux domaines disciplinaires des publications issues des projets Covid-19 financés par l'ANR

Si on répartit les 279 projets en cinq thèmes principaux (Éthique et dynamiques sociales, Études épidémiologiques, Physiopathologie de la maladie, Prévention et contrôle de l'infection, Enjeux globaux de la pandémie), nous observons la répartition des publications comme indiqué dans le tableau 6.

Une publication peut être rattachée à plusieurs projets et à plusieurs thématiques, ce qui explique un nombre total de publications supérieur à 795 dans ce tableau. On peut noter une production scientifique particulièrement dynamique pour le thème Éthique et Dynamiques sociales et pour les études en physiopathogénie de la maladie.

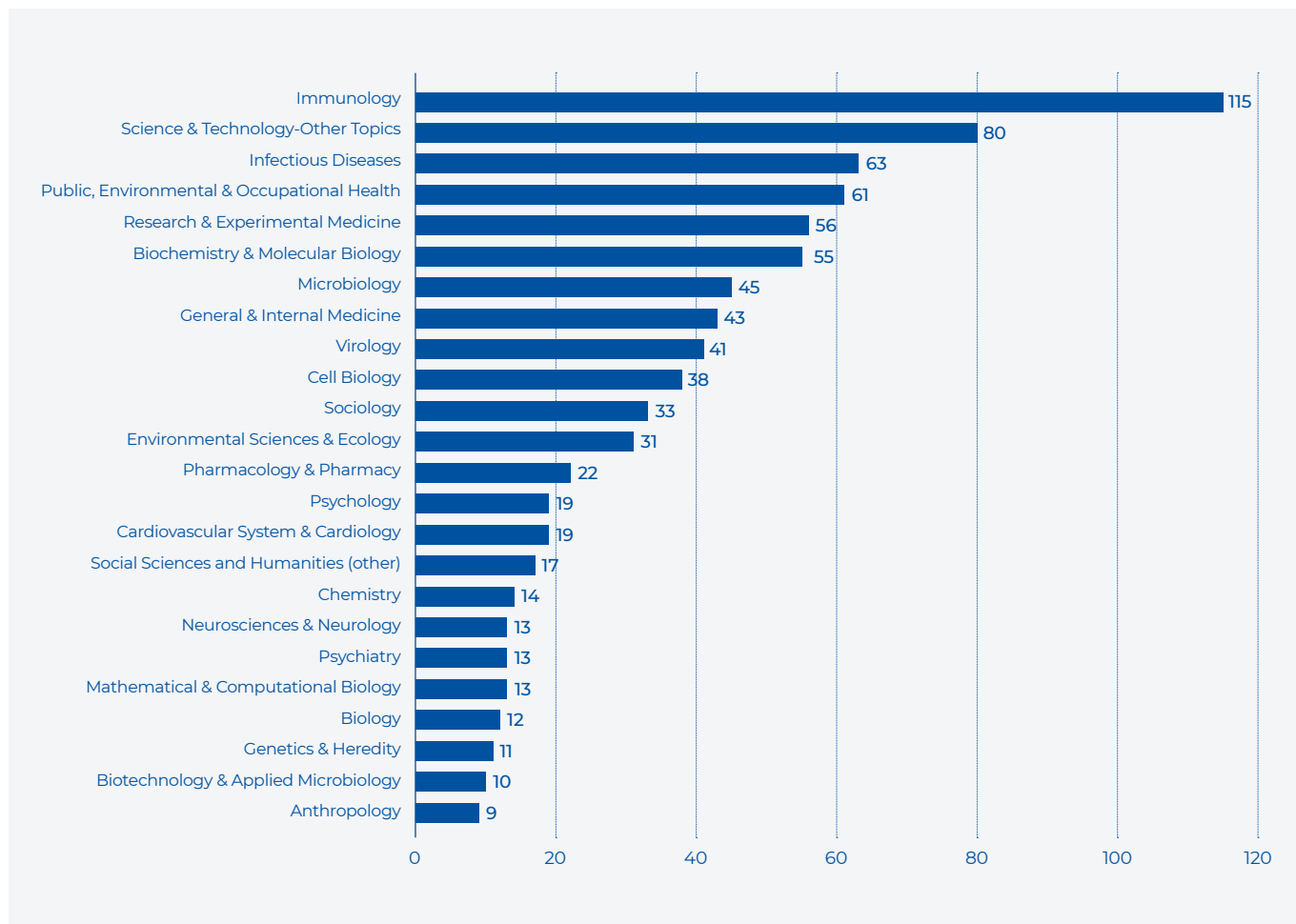
Tableau 6. Nombre de projets et de publications liés aux appels Covid-19 de l'ANR, par domaine thématique

	Nombre de projets	Nombre de publications Flash Covid-19	Nombre de publications RA-Covid-19	Nombre de publications Résilience Covid-19	Total publications
Éthique et dynamiques sociales	49	141	58	30	229
Études épidémiologiques	47	85	39		124
Physiopathogénie de la maladie	111	203	97	54	354
Prévention et contrôle de l'infection	59	60	44		104
Enjeux globaux de la pandémie	13		9		9
Total	279	489	247	84	820

Comme attendu au vu des caractéristiques du SARS-CoV-2 et du grand nombre de projets financés dans le champ de la physiopathologie, c'est dans le domaine de l'immunologie que l'on recense le plus grand nombre de publications. Les autres domaines disciplinaires significativement représentés sont : maladies infectieuses, santé publique, recherche médicale, biochimie et biologie moléculaire, microbiologie, virologie, sociologie, psychologie (Tableau 6).

On peut noter un nombre important de publications dans des journaux pluridisciplinaires qui s'adressent à une large audience scientifique. Le nombre important de publications dans le domaine des sciences et technologies reflète la forte interdisciplinarité de la production scientifique.

Figure 2. Principaux domaines disciplinaires des publications issues des projets Covid-19 financés par l'ANR



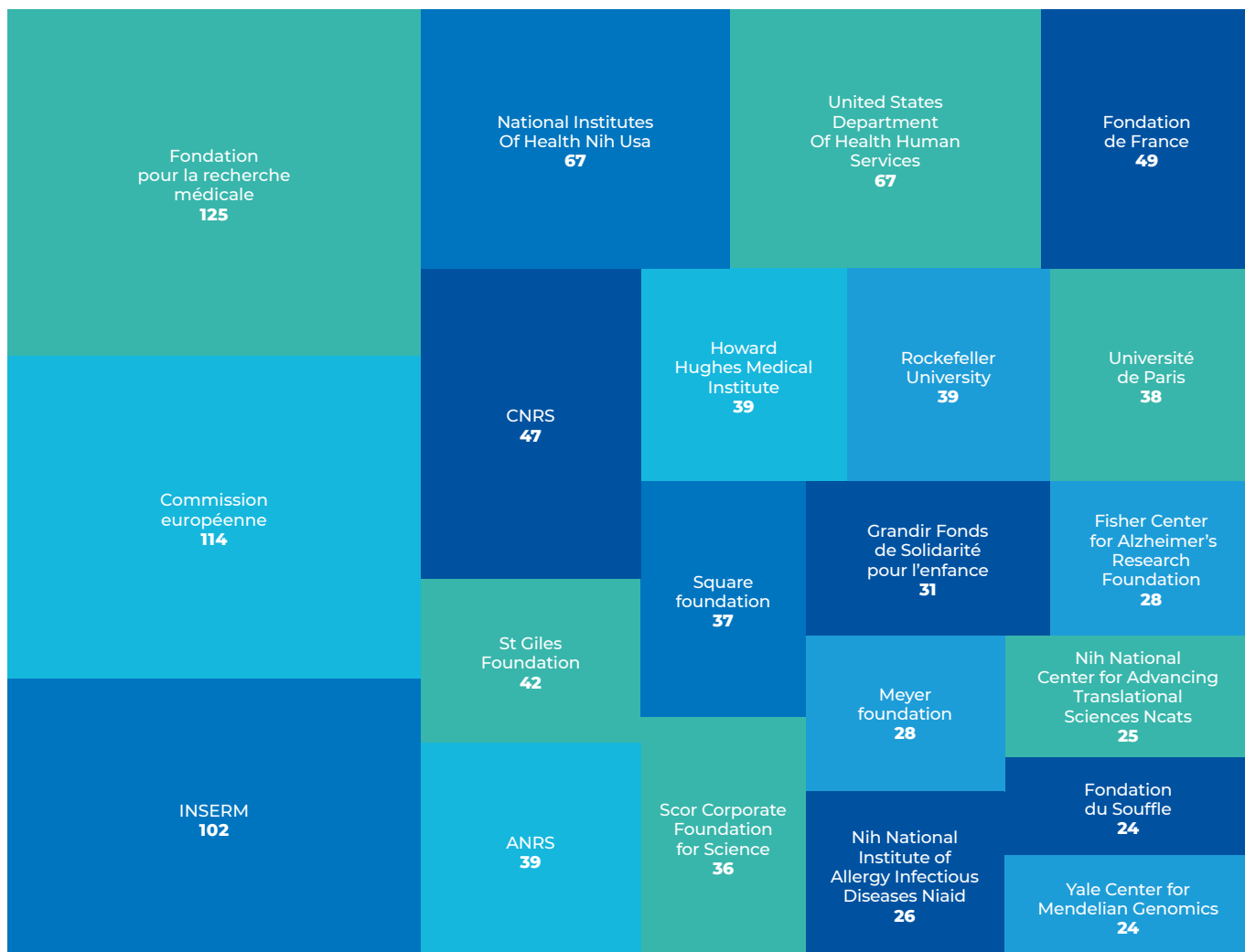
Les domaines scientifiques couverts par ces publications ont pu être analysés sur 667 publications provenant du Web of Science (WoS) et de HAL. Lorsque les publications étaient présentes sur les deux plateformes, la catégorisation WoS a été conservée (571 publications), sinon une catégorie WoS a été attribuée aux publications HAL en fonction de leur propre qualification.

Les partenaires financiers autres que l'ANR

Dans les 571 publications présentes sur le Web of Science, les partenaires financiers les plus cités sont : la Fondation pour la Recherche Médicale (22 %), la Commission européenne (20 %) et l'Inserm (18 %) (voir figure 3). On note une participation globale importante des fondations. Une proportion importante des organismes cités sont américains, ce qui concorde

avec la participation massive de co-auteurs américains dans les publications. L'ANR a, notamment, mis en place une coopération avec la Fondation pour la Recherche Médicale et la Fondation de France. Celles-ci ont aussi participé au financement ou cofinancement d'un grand nombre de projets sélectionnés lors des appels à projets de l'ANR (27 pour la FRM et 26 pour la FdF) ce qui peut aussi expliquer la présence de ces deux fondations dans les cofinanceurs de ces projets.

Figure 3. Les partenaires financiers, autres que l'ANR



Les financeurs autres que l'ANR ont été recherchés sur les 571 publications présentes sur le WoS et ce schéma indique les 24 principaux. Le nombre indiqué pour chaque financeur correspond au nombre de fois où il a été cité.

Collaborations internationales des auteurs des publications issues des projets Covid-19 financés par l'ANR

Les appels à projets Covid-19 de l'ANR permettaient uniquement le financement d'équipes françaises, cependant ils ont donné lieu à de nombreuses collaborations avec des chercheurs à l'étranger.

Ainsi, sur les 279 projets financés, 112 projets ont permis de produire des publications en collaboration avec les chercheurs à l'étranger (Tableau 7). Sur 627 publications, 271 (43 %) ont au moins un co-auteur ayant une affiliation étrangère : en premier lieu les États-Unis, puis les pays européens (Italie, Royaume-Uni, Allemagne, Suisse).

Tableau 7. Principaux pays impliqués dans des collaborations avec des chercheurs français financés dans le cadre des appels Covid-19 de l'ANR

Principaux pays d'affiliation des co-auteurs	Nombre de publications	% de publications
Exclusivement France	358	57%
États-Unis	117	19%
Italie	48	8%
Grande-Bretagne	44	7%
Allemagne	36	6%
Suisse	35	5,5%
Canada	27	4%
Espagne	26	4%
Belgique	23	4%
Pays-Bas	20	3%
Japon	18	3%
Suède	15	2,5%
Irlande	13	2%
Danemark	13	2%

Pour chacune des 795 publications qui mentionnent le financement par l'un des trois appels ANR Covid-19, 627 publications possèdent les métadonnées permettant d'identifier les affiliations des chercheurs. Lorsque au moins un des auteurs est affilié à une institution située à l'étranger, le nombre de publications pour ce pays est incrémenté de 1. Si un auteur est à la fois affilié en France et à l'étranger, le document est compté 1 fois pour chaque pays.

Valorisation des résultats

Un questionnaire a été envoyé aux 279 porteurs de projets. Les éléments de valorisation ci-dessous sont issus de leurs réponses.

— Brevets et déclaration d'inventions

Les projets de recherche ont donné lieu à 21 brevets, dont deux en cours de dépôt qui se répartissent de la façon suivante : deux en physiopathologie, un en biologie du virus, quatre en caractérisation de la réponse immunitaire, neuf dans le développement de tests diagnostiques, quatre en recherche de molécules antivirales et un en épidémiologie.

— Développement d'un algorithme en accès libre

Un algorithme de prédiction des formes sévères de la maladie en accès ouvert a été mis au point dans le cadre du projet CALPRO, coordonné par Éric Solary, Institut Gustave Roussy, Villejuif.

— Création de Start-up

La start-up BrightSens Diagnostics a été créée en 2022 dans le cadre du projet ViRNASens coordonné par Andrey Klymchenko, Université de Strasbourg.

Diffusion des résultats, recommandations, contribution à l'expertise

De nombreux projets ont débouché sur la transmission de données, de résultats, l'établissement de notes, de recommandations ou des auditions auprès de différentes instances (Conseil scientifique Covid-19, Comité d'orientation de la stratégie vaccinale, Commission technique des vaccinations de la Haute Autorité de Santé, ministère des Solidarités et de la Santé, ministère des Outre-Mer, Santé publique France, Service d'information du gouvernement, Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, mission parlementaire, audition au Sénat, Observatoires régionaux de la santé, Agences régionales de santé, Institut de recherche stratégique de l'École militaire, Conseil économique, social et environnemental, École des hautes études en santé publique...).

Plusieurs projets ont été conduits en relation étroite avec les professionnels de santé dans le cadre de recherche-action, veillant à prendre en compte la complexité des conditions de travail et à apporter des outils, des recommandations adaptées aux besoins sous forme, par exemple, de permanences téléphoniques, de retours d'expérience, de journées d'étude couplées à des restitutions de travaux, de synthèses de réflexions, de recommandations en termes d'organisation, de stratégie ou encore d'accompagnement, notamment dans les situations de malaises éthiques ou de souffrance au travail. Plusieurs chercheurs ont participé à des groupes de travail de l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes.

Les projets en sciences humaines et sociales ont notamment contribué à la diffusion en accès libre de plus d'une trentaine de notes, en particulier dans le domaine de l'évolution des comportements, attitudes à l'égard de l'épidémie et des mesures de prévention.

Diffusion dans les médias et réseaux sociaux

Outre l'importance des publications scientifiques, les chercheuses et les chercheurs ont contribué à la diffusion des résultats dans les médias (presse audiovisuelle, écrite, électronique) ou réseaux sociaux⁽¹³⁾, et ont participé à des publications ou événements (par exemple, participation à des rencontres auprès de syndicats).

13. Vidéos en ligne, blogs, podcasts...

LA PRISE EN COMPTE DES MALADIES INFECTIEUSES ÉMERGENTES DANS LES APPELS À PROJETS DE L'ANR DEPUIS 2005

Dès sa création en 2005, l'ANR a mis en place des appels à projets prenant en compte le domaine des maladies infectieuses émergentes et réémergentes dans le cadre de programmes dédiés : Santé-Environnement Santé-Travail (2005-2006-2007), Microbiologie-Immunologie (2005), Microbiologie-Immunologie maladies infectieuses (2006, 2007) et l'axe One health – Maladies infectieuses et environnement dans le cadre de l'Appel à projets générique (à partir de 2015).

Le programme Santé-Environnement Santé-Travail (2005-2006-2007)

Le programme Santé-Environnement Santé-Travail (SEST) mis en place par l'ANR en 2005, s'inscrivait dans le cadre du volet recherche du premier Plan national santé environnement (PNSEI)⁽¹⁴⁾. L'axe « rôle de l'environnement dans la dynamique des agents pathogènes et les interactions avec l'hôte » ciblait les travaux portant sur la compréhension des différents déterminants (environnementaux, biologiques, sociaux et économiques) de l'émergence et de la réémergence des maladies infectieuses et plus particulièrement les thèmes suivants :

- le rôle des modifications de l'environnement (y compris les modes de productions agricoles et industriels, les modes d'utilisation et d'aménagement des sols, les modes de vie, les résistances aux différents biocides...) et du climat dans la dynamique des pathogènes et dans le développement des maladies ;
- l'origine des agents pathogènes (y compris agents zoonotiques) et de leur virulence (à l'échelle micro-évolutive, génomique, biogéographique des modifications environnementales, et bioclimatique), les conditions de leur développement et du franchissement de la barrière d'espèce ;
- les dynamiques temporelles et spatiales des maladies humaines et animales ;
- l'adaptation des agents pathogènes, les mutations, les réversions et les modalités de lutte prenant en compte la réduction des effets négatifs sur l'environnement, la biodiversité et la santé humaine ;
- l'épidémiologie, les méthodes de surveillance, la modélisation de la diffusion des maladies émergentes et l'analyse des facteurs qui la modulent ;
- les conditions sociales, historiques, économiques, culturelles, démographiques et organisationnelles d'émergence des pathologies ou de réduction de leur incidence ; les représentations, des perceptions et les comportements des différents acteurs.

Au cours de ces trois éditions (2005-2006--2007), le programme SEST a permis de financer une quarantaine de projets de recherche concernant la dynamique des pathogènes et les maladies infectieuses émergentes.

Appels à projets Microbiologie-Immunologie (2005), Microbiologie-Immunologie maladies infectieuses (2006, 2007)

Ces programmes incluaient les maladies infectieuses émergentes, les recherches en microbiologie et immunologie⁽¹⁵⁾ (innée, acquise, auto-immunité), virologie, bactériologie, parasitologie. Les trois éditions de l'appel à projets ont permis le financement de 113 projets abordant les mécanismes fondamentaux.

Les maladies infectieuses émergentes et réémergentes dans l'Appel à projets générique du Plan d'action (à partir de 2015)

Depuis 2015, l'Appel à projets générique propose un axe spécifique qui concerne les agents pathogènes, les maladies infectieuses émergentes et réémergentes ou les adaptations et résistances aux antimicrobiens en relation avec l'environnement. Les approches intégrées, pluri- et interdisciplinaires associant des disciplines des sciences de l'écologie et de l'environnement, de biologie-santé, et des sciences humaines et sociales sont prises en compte.

L'ensemble des agents pathogènes des hommes, des animaux et des plantes sont concernés (bactéries, virus, parasites, champignons, algues et agents non conventionnels).

Parmi les thèmes pris en compte, on peut citer :

- les modalités de diffusion des agents pathogènes (eau, air, sols...) ; les processus d'évolution et d'adaptation aux changements environnementaux des agents pathogènes et de leurs hôtes et vecteurs ; les déterminants génétiques et non génétiques de la transmission ;

14. Afin de préparer la mise en œuvre du volet recherche du PNSEI, le ministère chargé de la Recherche et l'Agence nationale de la recherche, en liaison avec les organismes de recherche et les universités, ont mis en œuvre une réflexion prospective sur santé-environnement et santé-travail (décembre 2004-mars 2005) qui s'est appuyée sur : un document d'orientation scientifique, abordant les principales questions scientifiques et les domaines à explorer (37 notes de synthèses, mobilisant 150 scientifiques des différentes disciplines) ; et un séminaire de prospective scientifique (31 mars et 1er avril 2005 à Paris, rassemblant 400 participants). Le document d'orientation scientifique abordait plusieurs aspects concernant la recherche sur les maladies infectieuses : les agents biologiques et leur diversité : écologie de la santé (facteurs responsables de l'émergence, du maintien et de l'évolution des agents étiologiques en santé publique, vétérinaire et végétale) ; écologie des agents pathogènes - modification de l'environnement et risques infectieux - ; zoonoses émergentes et réémergentes ; bio-toxines ; changements globaux et impacts sur la santé ; conditions environnementales et développement des maladies infectieuses.

15. À l'exclusion des infections à VIH, VHB, VHC qui relevaient de l'ANRS et de l'immunologie des cancers qui relevait de l'INCa.

- les mécanismes d'émergence des maladies infectieuses (y compris zoonoses) en lien avec les facteurs environnementaux et anthropiques ;
- les méthodes de lutte, de surveillance et de prévention, d'identification des populations et des zones à risque, de limitation de la diffusion, de préparation au risque épidémique ;
- la modélisation des paramètres d'émergence, de diffusion, de transmission ou d'élimination, les analyses rétrospectives ainsi que la constitution de bases de données pouvant contribuer à la définition d'indicateurs pour une approche prédictive de l'évolution des épidémies ;
- le développement de méthodes d'analyse de données massives ;
- les résistances aux traitements et leur dynamique d'apparition ou de diffusion ;
- l'analyse des caractéristiques sociales et économiques des dispositifs de prise en charge des épidémies ;
- l'impact des comportements et pratiques individuels ou collectifs sur la transmission ;
- l'organisation et la résilience des systèmes de soin en santé humaine et animale, face aux risques de maladies infectieuses.

Sur les huit éditions, 112 projets ont été financés.

Diversité des pathologies, des pathogènes, des disciplines, des méthodes et des zones géographiques d'étude

Ainsi, depuis 2005 les projets financés dans les différents appels à projets couvrent un vaste champ d'investigation.

Différentes pathologies ont été étudiées : grippe et grippe aviaire, dengue, Monkeypox, Zika, chikungunya, hépatite E, fièvre de la vallée du Rift, fièvre jaune, paludisme, schistosomiase, maladie de Chagas, onchocercose, leishmaniose, ulcère de Buruli, borréliose et maladie de Lyme, encéphalite à tiques, légionellose, peste, tuberculose et paratuberculose bovines, méningite, choléra, maladies diarrhéiques, maladie du dépérissement chronique des cervidés, leptospirose.

Les pathogènes étudiés concernent les micro-organismes (parasites, virus, bactéries, champignons) : Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Toxoplasma gondii, Schistosoma haematobium, parasites apicomplexes, virus influenza, arbovirus, norovirus, rotavirus, flavivirus, potyvirus, orthopoxvirus, virus de l'hépatite, coronavirus, mycoplasmes, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium ulcerans, Listeria monocytogenes, Salmonella, Wolbachia, Brucella, Yersinia pestis, Bacillus cereus, Bacillus thuringiensis, Staphylococcus aureus, entérobactéries, Vibrio cholerae, Escherichia coli, Shigella, Escherichia coli, Clostridium, Candida albicans, Aspergillus. Ils concernent aussi les prions, les vers (coccidies, Meloidogyne enterolobi) et les algues toxiques.

Différents réservoirs et vecteurs sont pris en compte : moustiques dont Aedes aegypti, Aedes albopictus, Anopheles gambiae, Anopheles coluzzii, tiques, Ixodes ricinus, puces, punaises de lit, chauve-souris, rongeurs, bovins, porcs, espèces sauvages

– cervidés et sangliers –, espèces domestiques – chats, chiens, chevaux, poulets, dindes, canards...

Outre la France, de nombreuses zones géographiques sont concernées : Amérique latine, Amérique du Nord, Afrique, Asie, Océan indien (Madagascar, La Réunion), Guyane, Amazonie, Bassin méditerranéen, îles subantarctiques.

De nombreuses disciplines sont mobilisées : bactériologie, parasitologie, virologie, entomologie, génétique, microbiologie, génomique, paléogénomique, physiopathologie, infectiologie, biologie évolutive, modélisation, épidémiologie, biostatistiques, géographie, systèmes d'information géographique, bio-informatique, informatique, mathématiques, écologie (des forêts, marine, land use), hydrologie, chimie, écotoxicologie, anthropologie, sociologie...

L'apport conjoint de l'épidémiologie, de la médecine, de la biologie, de la géographie, de la télédétection, de l'entomologie et des mathématiques est à l'origine d'avancées très significatives dans l'analyse intégrée de la diffusion des maladies infectieuses émergentes et réémergentes (rôle des vecteurs et des réservoirs, conditions écologiques, distribution spatiotemporelle des pathogènes, modèles de diffusion, rôle des pratiques sociales...) qu'elles soient d'origine bactérienne ou virale.

Les collaborations entre les sciences biologiques et médicales et les sciences de l'environnement se sont avérées particulièrement fructueuses, plusieurs projets intègrent les caractéristiques des écosystèmes, d'autres comportent des approches dans le domaine des sciences humaines et sociales.

Les résultats obtenus montrent la pertinence d'appréhender le rôle de l'environnement sur la dynamique des agents pathogènes pour renouveler la connaissance de l'émergence et de la diffusion des maladies infectieuses. Ils apportent des éléments essentiels pour mieux comprendre les interrelations entre les facteurs environnementaux au sens large (utilisation des sols et des espaces, habitat, ressources naturelles, biodiversité, modes de vie et modes de production, flux de personnes et de marchandises...) ; les agents pathogènes (évolution, adaptation, biodiversité, distribution, résistances...) ; les populations humaines et animales ; le développement des pathologies (émergence-réémergence, intensité des symptômes...) ; les conditions sociales, économiques et culturelles (y compris les modes de gestion et les stratégies de lutte et de contrôle des vecteurs, l'accès aux soins...).

La mise au point de modèles d'étude (modèle souris, drosophile...), le fonctionnement du système immunitaire, la physiopathologie et les mécanismes de l'infection sont explorés dans de nombreux projets. Les résistances aux antimicrobiens (antibiotiques, antiparasitaires et antifongiques) ont également fait l'objet de nombreux travaux.

Les actions de France 2030 impliquées dans la recherche sur la Covid-19



Bien qu'il n'y ait pas eu d'appel spécifique Covid-19, dès le début de la pandémie, plusieurs projets financés par France 2030 ont développé des initiatives de recherche sur le thème de la Covid-19. Les domaines investigués sont variés et relèvent tant du domaine biologie-santé que des sciences humaines et sociales. Ces projets ont été conduits principalement dans le cadre des programmes des laboratoires d'excellence (LabEx) et des équipements d'excellence (EquipEx), mais également dans celui des écoles universitaires de recherche (EUR) et du programme prioritaire de recherche Make Our Planet Great Again. Dans le domaine biologie-santé des projets Covid-19 ont été aussi investis par d'autres actions de France 2030 comme les Instituts de recherche technologique (IRT), les Instituts hospitalo-universitaires (IHU), les projets de Recherche hospitalo-universitaire en santé (RHU) et les Infrastructures (INBS).

Les laboratoires d'excellence (LabEx)

Les objectifs des LabEx visent à :

- augmenter l'excellence et l'originalité scientifiques, le transfert des connaissances et la visibilité internationale de la recherche française, tout en entraînant dans cette dynamique d'autres laboratoires nationaux ;
- garantir l'excellence des cursus et à jouer un rôle moteur dans les formations de niveau master et doctorat ;
- s'inscrire dans la stratégie de leurs établissements de tutelle et à renforcer la dynamique des sites concernés.

Leur financement s'inscrit dans le cadre du premier Programme d'investissement d'avenir (PIA 1) intégré dans France 2030. La durée initiale des LabEx était de 8-9 années. Le succès de cette action est attesté par la reconduction pour cinq années du financement de la majorité des projets après avis d'un jury international en 2018 et/ou par l'obtention d'un label IdEx ou I-SITE par leur établissement porteur. Parmi les LabEx financés, 16 ont pris en compte la crise sanitaire Covid-19 parmi leurs objectifs prioritaires de recherche.

Les Équipements d'excellence (EquipEx)

Les EquipEx visent à doter la France d'équipements scientifiques de qualité, conformes aux standards internationaux qui sont devenus une condition impérative de compétitivité au niveau international dans beaucoup de disciplines scientifiques. De nature très variée, ils concernent notamment des centres de données, des ressources numériques, des observatoires, des plateformes de simulation, des réseaux de grilles, des mésocentres informatiques, et des équipements d'imagerie ou de biologie structurale.

Les Écoles universitaires de recherche (EUR)

Les Écoles universitaires de recherche ont pour objectif d'offrir à chaque site universitaire la possibilité de renforcer l'impact ainsi que l'attractivité internationale de sa recherche et de ses formations dans un ou plusieurs domaines scientifiques. Chaque site peut créer une ou plusieurs écoles universitaires de recherche qui rassemblent des formations de master et de doctorat ainsi qu'un ou plusieurs laboratoires de recherche de haut niveau. Cette action contribue à développer le modèle reconnu internationalement des Graduate Schools en France, en veillant à ce que les projets associent pleinement les organismes de recherche, comportent une forte dimension internationale, et entretiennent dans la mesure du possible des liens étroits avec les acteurs économiques.

Les Instituts de recherche technologique (IRT)

Grâce à des partenariats stratégiques publics-privés en matière de recherche, de formation et d'innovation, les Instituts de recherche technologique renforcent les écosystèmes constitués par les pôles de compétitivité. Ils ont pour objectifs d'accentuer l'excellence dans des secteurs clés d'avenir et de soutenir des filières économiques parmi les plus compétitives au niveau mondial, afin de créer de la valeur et de l'emploi.

Les Infrastructures nationales en biologie et santé (INBS)

L'objectif des Infrastructures nationales en biologie et santé a été de fournir des services de pointe aux chercheurs et aux industriels, dans de nombreux domaines : technologies à haut débit dites « omiques », phénotypage, bioinformatique, exploration fonctionnelle, biologie structurale et biophysique, imageries cellulaire et *in vivo*, espèces modèles, centres de ressources biologiques, collections biologiques, infrastructures de recherche clinique, chimothèques, criblage moléculaire, thérapie cellulaire, biothérapie, vectorologie.

Les Instituts hospitalo-universitaires (IHU) et les projets de Recherche hospitalo-universitaire en santé (RHU)

La mission des Instituts hospitalo-universitaires est de développer, dans leur domaine thématique, des compétences et une capacité de recherche de niveau mondial, incluant une infrastructure de recherche clinique et une infrastructure de recherche translationnelle ouvertes aux projets émanant de partenaires publics ou privés, d'origine nationale ou internationale. L'action RHU (Recherche hospitalo-universitaire en santé) vise à soutenir des projets de recherche translationnelle en santé ou de recherche clinique de grande envergure.

Le programme prioritaire de recherche : Make Our Planet Great Again (MOPGA)

L'ambition de ce programme, dont le pilotage a été confié au CNRS, est le développement scientifique de projets de recherche à destination des chercheurs, ne résidant pas sur le territoire national, désirant développer, en France et en collaboration avec des partenaires français, des projets de recherche de haut niveau pour faire face aux changements climatiques et planétaires.



LES PROJETS DANS LE DOMAINE BIOLOGIE-SANTÉ

- Dans le domaine biologie et santé, plusieurs projets financés par France 2030 ont développé des études sur la Covid-19 dès janvier 2020. Parmi les 17 projets particulièrement impliqués, on compte : onze LabEx, une Infrastructure, deux IHU, un IRT, deux RHU (Tableau 8). Les thèmes abordés, très divers, vont de la connaissance fondamentale du virus, à l'immunologie, à la physiopathologie, à l'épidémiologie, jusqu'aux travaux sur les vaccins et les thérapeutiques antivirales.

- Depuis janvier 2020, le LabEx IBEID (Integrative Biology of Emerging Infectious Diseases) à l'Institut Pasteur s'est fortement mobilisé dans la recherche sur la Covid-19 et sur le virus SARS-CoV-2. Deux membres du LabEx (Simon Cauchemez et Arnaud Fontanet) ont participé au conseil scientifique chargé d'éclairer le gouvernement sur la gestion de la pandémie. Les membres de ce LabEx étudient activement tous les aspects liés à la Covid-19 : virologie fondamentale, immunologie, pathologie, épidémiologie, modélisation, thérapies antivirales et vaccins, ainsi que l'étude des variants émergents. Ces travaux ont déjà conduit à 33 articles acceptés. IBEID a financé directement sept projets dans le cadre de son programme d'action d'émergence.

- Plusieurs autres LabEx présentaient un axe de recherche en virologie, en immunologie ou en pharmacologie et ont, de ce fait, conduit plusieurs projets de recherche sur la Covid-19. On citera LERMIT, dont les thématiques principalement de pharmacologie sont maintenant incluses dans le projet scientifique de l'IDEX PSL (LabEx LERMIT – Accueil (LabEx-lermit.fr)), MabiMPROVE (Université de Tours) spécialisé dans la production d'anticorps monoclonaux dont ceux dirigés contre SARS-CoV-2, Milieu Intérieur (Institut Pasteur) avec l'étude de la variabilité de la réponse immunitaire à ce virus et les conséquences sur sa pathogénie, VRI (Vaccine Research Institute – Université de Créteil) avec une recherche vaccinale en s'associant avec l'infrastructure IDMIT et s'appuyant sur un consortium européen.

- BIOASTER est un IRT, principalement localisé à Lyon, dont les thématiques de recherche concernent la microbiologie et les maladies infectieuses. BIOASTER a participé à de nombreux travaux sur la Covid-19 avec quatre objectifs principaux : étude de l'immunothérapie anti-SARS-CoV-2, amélioration des techniques de diagnostic rapide de la Covid-19, vaccination et recherche de biomarqueurs.

- Parmi les IHU, Imagine a participé ou a été instigateur de nombreux travaux sur la Covid-19 qui ont donné lieu à plus de 70 publications, y compris en collaboration avec les LabEx IBEID et Milieu Intérieur. L'un des projets RHU antérieurement sélectionnés, RECORDS, est fortement impliqué dans l'étude de la corticothérapie au cours du sepsis grave, y compris après une infection par le SARS-CoV-2. COVIFERON inclus dans le programme de l'IHU Imagine est un projet RHU retenu lors de la dernière vague de sélection dont l'objectif est de poursuivre et amplifier les découvertes de Imagine sur le rôle du déficit d'origine génétique ou immunitaire en interféron dans la survenue de formes sévères de la Covid-19.

Tableau 8. Projets France 2030 ayant contribué à la recherche sur la Covid-19

Date de début	Date de fin	Acronyme	Titre du projet	Type d'action	Établissement coordinateur
2011	2019	HEPSYS	Génomique fonctionnelle appliquée aux hépatites virales et aux maladies hépatiques associées	LabEx	Université de Strasbourg
2011	2020	LERMIT	Laboratoire de Recherche sur le Médicament et l'Innovation Thérapeutique	LabEx	Université Paris-Saclay
2011	2022	INFLAMEX	Institut des maladies inflammatoires	LabEx	Université Paris Cité
2011	2024	IBEID	Integrative Biology of Emergent Infectious Diseases	LabEx	Institut Pasteur
2011	2024	IMAGINE	Institut des maladies génétiques	IAHU	Fondation Imagine
2011	2024	MABIMPROVE	Optimisation du développement des anticorps monoclonaux thérapeutiques	LabEx	Université de Tours
2011	2024	MILIEU INTERIEUR	Genetic and environmental control of immune phenotype variance - establishing a path towards personalized medicine	LabEx	Institut Pasteur
2011	2024	VRI	Vaccine Research Institute	LabEx	Université Paris-Est Créteil (UPEC)
2012	2019	TRANSPLANTEX	Loci d'histocompatibilité ; Biomarqueurs en transplantation humaine	LabEx	Université de Strasbourg
2012	2022	ECOFECT	Dynamiques éco-évolutives des maladies infectieuses	LabEx	Comue Université de Lyon
2012	2024	CORTEX	Construction, Fonction Cognitive, Réhabilitation et Réparation du Cortex	LabEx	Université de Lyon I
2012	2024	IDMIT	Infrastructure nationale pour la modélisation des maladies infectieuses humaines et les thérapies innovantes	Infrastructures	CEA
2012	2024	LIPSTIC	Lipoprotéines et santé : prévention et traitement des maladies inflammatoires non-vasculaires et du cancer	LabEx	Comue Université Bourgogne Franche Comté
2012	2024	MEDITERRANEE INFECTION	Institut hospitalo-universitaire en Maladies Infectieuses	IAHU	Méditerranée Infection
2012	2025	BIOASTER	Microbiology Technology Institute	IRT	Bioaster
2020	2025	RECORDS	Reconnaissance rapide des sEpsis sensibles ou résistants aux CORTicostéroïDeS	RHU	AP-HP
2022	2027	COVIFERON	Covid-19 et interférons : de la découverte à la thérapie	RHU	Fondation Imagine

Les actions de France 2030 impliquées dans la recherche sur la Covid-19

Appel à projets LabEx I 2010

IBEID Integrative Biology of Emerging Infectious Diseases

IBEID est un projet de recherche financé dans le cadre du 1^{er} Appel à projets LabEx. Commencé en 2011 et prolongé en 2019 pour une durée totale de 164 mois, il bénéficie d'une aide France 2030 de 44 594 595 €.

Partenaires

Le LabEx IBEID est composé de 65 équipes : 56 issues de l'Institut Pasteur, 4 de Inserm, 2 de AP-HP, 1 de l'ANSES, 1 de l'École nationale vétérinaire d'Alfort et 1 de Santé publique France

Responsable du projet

Philippe Bastin | philippe.bastin@pasteur.fr
Unité de Biologie cellulaire des Trypanosomes
Institut Pasteur

— Objectifs

IBEID (Integrative Biology of Emerging Infectious Diseases) a pour ambition de renforcer les capacités de recherche sur les maladies infectieuses et de mettre cette exceptionnelle ressource à disposition des acteurs de la réponse à l'émergence de ces maladies. Les cinq axes scientifiques majeurs sont :

- Étude de la diversité/complexité microbienne, détection des émergences.
- Étude de la diversité/complexité de l'hôte lors de la confrontation avec les pathogènes.
- Étude des interactions hôtes-pathogènes, définition de la barrière d'espèce, découverte de nouvelles cibles pour la vaccinologie et les traitements thérapeutiques.
- Étude de la biologie des vecteurs arthropodes impliqués dans l'émergence des maladies infectieuses.
- Développement d'un environnement technologique intégratif pour soutenir les avancées scientifiques dans le domaine des maladies infectieuses émergentes.

Le LabEx IBEID regroupe 65 équipes de trois institutions de recherche (Institut Pasteur, Inserm et EnVA) collaborant étroitement avec les agences de santé animale et humaine (ANSES, Santé publique France) ainsi que l'AP-HP qui sont en première ligne face aux MIE (maladies infectieuses émergentes).

IBEID est doté de programmes structurants de financement qui sous forme d'appels à projets compétitifs ont permis de :

- Créer 11 structures de recherche et recruter des scientifiques pour compléter les expertises nécessaires pour atteindre les objectifs. Cinq sont déjà pérennisées par les institutions après avis favorable des instances d'évaluation.
- Former la future génération de scientifiques dans le domaine des maladies infectieuses émergentes, 31 allocations doctorales et cours spécifiques, et développer leur carrière en finançant le projet autonome de six jeunes scientifiques à fort potentiel.
- Développer la recherche et la collaboration entre équipes par le financement de plus de 50 projets.
- Mettre en place un programme Emergency Actions pour répondre rapidement aux problèmes de santé publique posés par les maladies infectieuses émergentes. IBEID a ainsi contribué à la lutte contre les épidémies apparues ces dernières années : Chikungunya, Zika, Ebola, Dengue, grippe aviaire,

peste, Fièvre Catarrhale Ovine, SARS-CoV-2 et variole du singe.

- Maintenir au plus haut niveau technologique les plateformes nécessaires au développement de la recherche en soutenant le financement d'équipements.
- Développer des actions ciblées pour les zones géographiques fortement exposées aux maladies infectieuses émergentes comme la création d'un Groupe Junior à l'Institut Pasteur (IP) de Guyane.

— Production scientifique et valorisation

La dynamique scientifique mise en place a permis la publication de 950 articles dans les meilleures revues internationales dont 73 articles SARS-CoV-2.

La surveillance des maladies infectieuses émergentes doit s'appuyer sur une connaissance large, exhaustive et en constante évolution du monde microbien (taxonomie, génétique et physiologie) et développer expertises et outils rapidement mobilisables pour faire face à une épidémie. La nécessité d'anticiper pour être réactif est bien illustrée par le recrutement de Simon Cauchemez. IBEID avait identifié le besoin de renforcer la modélisation mathématique des maladies infectieuses. En partenariat avec la Direction de l'Institut Pasteur, une unité de recherche a été créée en 2013. Dès son arrivée, Simon Cauchemez a développé de fortes collaborations avec les agences publiques de santé (Santé publique France, ANSES) via des projets soutenus par IBEID. L'expertise de ces partenaires a été immédiatement mobilisée, dès début 2020, pour faire face à l'émergence du SARS-CoV-2 et proposer aux autorités des modélisations qui sont devenues un outil central d'aide à la décision.

Renforcer les expertises est un objectif constant, IBEID a soutenu en 2021 la création d'un groupe junior, dirigé par Michael White, qui utilise des approches mathématiques combinées à la sérologie et l'épidémiologie pour étudier les maladies infectieuses émergentes, y compris la Covid-19.

La stratégie de IBEID a montré son efficacité face à la pandémie de Covid-19 tant au niveau de la recherche (17 équipes couvrant tous les domaines : virologie, immunologie, physio-pathologie, épidémiologie, modélisation, thérapies antivirales, vaccins et étude des variants) qu'au niveau opérationnel (Comité National de Référence, Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence – Institut Pasteur, Santé publique France). IBEID a fortement soutenu cet effort sans précédent en finançant 11 projets de recherche notamment au travers des Emergency Actions.

La valorisation de la recherche menée par les équipes partenaires est un axe fort du LabEx. Parmi les 44 brevets déposés par les équipes IBEID, quatre concernent SARS-CoV-2.

— Résultats majeurs

Caractériser le virus avec une approche multidisciplinaire et multi-échelle

Les équipes IBEID se sont mobilisées dès le début de l'épidémie Covid-19 afin de caractériser le virus avec une approche multidisciplinaire et multi-échelle, notamment en participant à la *task force* créée à l'Institut Pasteur. Les objectifs étaient de générer de la connaissance et de l'innovation : étude struc-

ture/fonction des protéines virales, étude des mécanismes moléculaires et cellulaires de multiplication virale, analyse des variants, compréhension de la réaction du système immunitaire et des mécanismes de la physiopathologie de l'infection, analyse épidémiologique de la transmission virale et modélisation, mise au point de tests diagnostiques et sérologiques, analyse de l'efficacité des vaccins, mise au point de traitements à base d'anticorps monoclonaux. Les principaux axes de recherche, ainsi que les publications emblématiques les illustrant, sont présentés ci-dessous.

Étude du réservoir animal

La question de l'origine du SARS-CoV-2 n'est toujours pas résolue. La présence de virus proches du SARS-CoV-2 dans des chauves-souris capturées en Asie du Sud-Est a été mise en évidence.

Delaune D., et al. (2021) A novel SARS-CoV-2 related coronavirus in bats from Cambodia, *Nature Communications*, 12(1), p. 6563. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26809-4>.

Temmam S., et al. (2022) Bat coronaviruses related to SARS-CoV-2 and infectious for human cells, *Nature*, 604(7905), pp. 330-336. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04532-4>.

Réaction du système immunitaire

Les déterminants immunitaires et génétiques associés aux formes sévères de la Covid-19 ont été caractérisés. Des mutations dans les gènes de la famille des récepteurs de type Toll et de production d'interféron, ainsi que des auto-anticorps anti-interféron chez ces patients ont été identifiés, démontrant ainsi le rôle de l'immunité innée dans le contrôle et la physiopathologie de l'infection. De nombreux autres travaux ont mis en évidence les fonctions neutralisantes et non neutralisantes des anticorps dirigés contre la Spike de SARS-CoV-2.

Van der Wijst M.G.P., et al. (2021) Type I interferon autoantibodies are associated with systemic immune alterations in patients with Covid-19, *Sci Transl Med*, 13(612), p. eabh2624. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abh2624>.

Zhang Q., et al. (2020) Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening Covid-19, *Science*, 370(6515), pp. eabd4570. <https://doi.org/10.1126/science.abd4570>.

Bastard P., et al. (2021) Preexisting autoantibodies to type I IFNs underlie critical Covid-19 pneumonia in patients with APS-1, *J Exp Med*, 218(7), p. e20210554. <https://doi.org/10.1084/jem.20210554>.

Bastard P., et al. (2020) Auto-antibodies against type I IFNs in patients with life-threatening Covid-19, *Science*, 370(6515), p. eabd4585. <https://doi.org/10.1126/science.abd4585>.

Asano T., et al. (2021) X-linked recessive TLR7 deficiency in ~1% of men under 60 years old with life-threatening Covid-19, *Sci Immunol*, 6(62), p. eabl4348. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abl4348>.

Bastard P., et al. (2021) Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of Covid-19 deaths, *Sci Immunol*, 6(62), p. eabl4340. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abl4340>.

<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abl4340>.

Casanova J.-L., et al. (2020) A Global Effort to Define the Human Genetics of Protective Immunity to SARS-CoV-2 Infection, *Cell*, 181(6), pp. 1194-1199.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.016>.

Dufloo J., et al. (2021) Asymptomatic and symptomatic SARS-CoV-2 infections elicit polyfunctional antibodies, *Cell Rep Med*, 2(5), p. 100275.

<https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100275>.

Mécanismes moléculaires et cellulaires de multiplication virale, analyse des variants

De nombreuses études visant à caractériser les mécanismes de multiplication virale ont été réalisées, en effectuant, par exemple, une cartographie des interactions entre protéines virales et protéines cellulaires ainsi que leur phosphorylation. Nous avons démontré les capacités des cellules infectées à fusionner avec les cellules avoisinantes et étudié les causes et conséquences de ces phénomènes. Nous avons en plus étudié l'effet cytopathique du virus et les conséquences de l'infection sur le fonctionnement cellulaire. Nous avons aussi montré que les cellules pulmonaires et bronchiques perdaient leur capacité de mobilité ciliaire.

Bouhaddou M., et al. (2020) The Global Phosphorylation Landscape of SARS-CoV-2 Infection, *Cell*, 182(3), pp. 685-712.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.034>.

Buchrieser J., et al. (2020) Syncytia formation by SARS-CoV-2 infected cells, *EMBO Journal*, 39(23), p. e106267. <https://doi.org/10.15252/emboj.2020106267>.

Gordon D.E., et al. (2020) Comparative host-coronavirus protein interaction networks reveal pan-viral disease mechanism, *Science*, 370(6521), p. eabe9403. <https://doi.org/10.1126/science.abe9403>.

Rajah M.M., et al. (2021) SARS-CoV-2 Alpha, Beta and Delta variants display enhanced Spike-mediated Syncytia Formation, *EMBO Journal*, 40(24), p. e108944. <https://doi.org/10.15252/emboj.2021108944>.

Robinot R., et al. (2021) SARS-CoV-2 infection induces the dedifferentiation of multiciliated cells and impairs mucociliary clearance, *Nature Communications*, 12(1), p. 4354. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24521-x>.

Physiopathologie de l'infection

Différents modèles expérimentaux ont été établis pour caractériser, par exemple, l'inflammation induite par l'infection et les conséquences sur le fonctionnement des neurones olfactifs et la perte d'odorat. Les travaux réalisés ont également mis en évidence une compartimentalisation des réponses immunitaires et inflammatoires au niveau mucosal nasal, différentes de celles observées au niveau sanguin.

De Melo G.D., et al. (2021) Covid-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters, *Sci Transl Med*, 13(596), p. eabf8396. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abf8396>.

Smith N., et al. (2021) Distinct systemic and mucosal immune

responses during acute SARS-CoV-2 infection, *Nat Immunol*, 22(11), p. 1428.
<https://doi.org/10.1038/s41590-021-01028-7>.

Analyse épidémiologique de la transmission virale et modélisation

Nos approches épidémiologiques ont permis d'étudier et de modéliser la propagation virale chez différentes catégories d'individus, ainsi que d'analyser les conséquences des mesures telles que le couvre-feu sur le contrôle de l'épidémie à l'échelon national. Ces informations ont constitué une aide à la décision importante pour les autorités politiques en France.

Andronico A., Tran Kiem C., Paireau J., Succo T., Bosetti P., Lefrancq N., Nacher M., Djossou F., Sanna A., Flamand C., Salje H., Rousseau C., Cauchemez S. (2021) Evaluating the impact of curfews and other measures on SARS-CoV-2 transmission in French Guiana, *Nature Communications*, 12(1), p. 1634.
<https://doi.org/10.1038/s41467-021-21944-4>.

Bosetti P., et al. (2021) Impact of mass testing during an epidemic rebound of SARS-CoV-2: a modelling study using the example of France, *Euro Surveillance*, 26(1), p. 2001978.
<https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.26.1.2001978>.

Cauchemez S., et al. (2020) Lockdown impact on Covid-19 epidemics in regions across metropolitan France, *Lancet*, 396(10257), pp. 1068-1069.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32034-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32034-1).

Galmiche S., et al. (2021) Exposures associated with SARS-CoV-2 infection in France: A nationwide online case-control study, *Lancet Reg Health Eur*, 7, p. 100148.
<https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100148>.

Salje H., et al. (2020) Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France, *Science*, 369(6500), pp. 208-211.
<https://doi.org/10.1126/science.abc3517>.

Tran Kiem C., et al. (2021) SARS-CoV-2 transmission across age groups in France and implications for control, *Nature Communications*, 12(1), p. 6895.
<https://doi.org/10.1038/s41467-021-27163-1>.

Tests diagnostiques et sérologiques

De nombreux tests diagnostiques et sérologiques ont été établis (mesure d'anticorps, séroneutralisation, etc.) permettant l'identification et le suivi des personnes infectées. Ces tests ont été utilisés pour des études épidémiologiques et pour caractériser la réponse immunitaire après vaccination ou infection.

Gransagne M., et al. (2021) Development of a highly specific and sensitive VHH-based sandwich immunoassay for the detection of the SARS-CoV-2 nucleoprotein, *J Biol Chem*, 298(1), p. 101290.
<https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.101290>.

Grzelak L., et al. (2020) A comparison of four serological assays for detecting anti-SARS-CoV-2 antibodies in human serum samples from different populations, *Sci Transl Med*, 12(559), p. eabc3103.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abc3103>.

Woudenberg T., et al. (2021) Humoral immunity to SARS-CoV-2

and seasonal coronaviruses in children and adults in north-eastern France, *EBioMedicine*, 70, p. 103495.

<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103495>.

Planas D., et al. (2021) Sensitivity of infectious SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 variants to neutralizing antibodies, *Nat Med*, 27(5), pp. 917-924.

<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01318-5>.

Analyse de l'efficacité des vaccins et des traitements utilisant des anticorps monoclonaux

Nous avons établi des procédures d'isolement rapide des variants du SARS-CoV-2, et montré les trajectoires évolutives de ces variants vers une résistance accrue à la réponse humorale générée par vaccination, ou aux anticorps monoclonaux utilisés en prévention des formes sévères chez les individus à risque.

Planas D., et al. (2021) Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization, *Nature*, 602(7898), pp. 671-675.

<https://doi.org/10.1038/s41586-021-04389-z>.

Planas D., et al. (2021) Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization, *Nature*, 596(7871), pp. 276-280.

<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03777-9>.

Bruel T., et al. (2022) Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies, *Nat Med*, 28(6), pp. 1297-1302.

<https://doi.org/10.1038/s41591-022-01792-5>.

Approches thérapeutiques, mise au point de traitements à base d'anticorps monoclonaux

Des molécules à activité antivirale ont été identifiées, en effectuant des criblages de banques de médicaments approuvés par la Food and Drugs Administration ou en utilisant d'autres approches. Des anticorps neutralisants ont été également clonés et caractérisés, dont certains font l'objet d'essais cliniques.

Gordon D.E., et al. (2020) A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing, *Nature*, 583(7816), pp. 459-468.

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9>.

Schoof M., et al. (2020) An ultrapotent synthetic nanobody neutralizes SARS-CoV-2 by stabilizing inactive Spike, *Science*, 370(6523), pp. 1473-1479.

<https://doi.org/10.1126/science.abe3255>.

Tummino T.A., et al. (2021) Drug-induced phospholipidosis confounds drug repurposing for SARS-CoV-2, *Science*, 373(6554), pp. 541-547.

<https://doi.org/10.1126/science.abi4708>.

White K.M., et al. (2021) Plitidepsin has potent preclinical efficacy against SARS-CoV-2 by targeting the host protein eEF1A, *Science*, 371, p. 6532, pp. 926-931.

<https://doi.org/10.1126/science.abf4058>.

Planchais C., et al. (2022) Potent human broadly SARS-CoV-2-neutralizing IgA and IgG antibodies effective against Omicron BA.1 and BA.2, *J Exp Med*, 219(7), p. e20220638.

<https://doi.org/10.1084/jem.20220638>.

Appel à projets LabEx I 2010

MabImprove Optimisation du développement des anticorps monoclonaux thérapeutiques

MabImprove est un projet de recherche LabEx, commencé en 2011 et prolongé en 2019 jusqu'en décembre 2024. Il bénéficie d'une aide France 2030 de 11 891 892 €.

Partenaires

Fondé sur un partenariat entre les Universités de Tours et de Montpellier, associant l'INSERM, le CNRS, l'INRA, le CHRU de Tours et l'Institut du Cancer de Montpellier (ICM), MabImprove a accueilli trois nouveaux partenaires pour la période 2020-2024 : le CHU de Montpellier, le CHU de Nîmes et le Groupe IMT. MabImprove fédère actuellement 23 équipes de recherche

Responsable du projet

Pr Hervé Watier | watier@med.univ-tours.fr
Immunologie, EA 7501 – Faculté de Médecine et CHU de Tours

— Objectifs

L'objet de ce LabEx est de mieux concevoir les anticorps monoclonaux, de mieux les développer et de mieux les utiliser. Le programme de MabImprove est organisé en quatre grandes questions faisant partie de l'actualité du domaine et pouvant s'appuyer sur les expertises des équipes du LabEx :

- Comment moduler l'activité d'une cible par la liaison de l'anticorps ?
- Comment amplifier l'activité des anticorps sur la base de leur format ?
- Comment augmenter l'activité des anticorps par le jeu des combinaisons ?
- Comment améliorer la manière d'administrer les anticorps ?

Deux instruments centraux de développement (Innovation interdisciplinaire – Interface bioclinique) ont été ajoutés au programme récemment renouvelé, pour répondre aux besoins d'outils transversaux des chercheurs.

— Résultats majeurs

Fournir anticorps et antigènes à des partenaires industriels pour la réalisation des tests diagnostiques sérologiques ou antigéniques

Les équipes de MabImprove se sont mobilisées de diverses manières. Dans leur cœur de métier, elles se sont employées à fournir anticorps et antigènes à des partenaires industriels pour la réalisation des tests diagnostiques, sérologiques ou antigéniques, et ont contribué à en évaluer d'autres. Elles sont également venues appuyer l'entreprise MAbSilico pour la validation d'anticorps thérapeutiques anti-SARS-CoV-2, identifiés par des approches *in silico* et pour l'analyse de la cartographie épitopique de la protéine S de SARS-CoV-2 à partir de plus de 1 500 séquences d'anticorps extraites des brevets, grâce à de nouveaux algorithmes.

Politiquement et médiatiquement, MabImprove est venu en appui de diverses institutions pour recommander dès le mois d'avril 2020 de privilégier la production industrielle d'immu-

noglobulines anti-SARS-CoV-2 à visée thérapeutique puis, dès le début de l'année 2021, d'accélérer l'accès aux anticorps monoclonaux neutralisants. Encore aujourd'hui, MabImprove intervient pour expliquer l'intérêt des mutations introduites dans les portions Fc des anticorps monoclonaux utilisés en prophylaxie, notamment celles qui augmentent la liaison au récepteur FcRn et allongent la demi-vie des anticorps et la durée de protection.

Étudier les mécanismes physiopathologiques de la Covid-19

Dès les débuts de la pandémie, les équipes de MabImprove ont mobilisé leurs compétences propres pour étudier les mécanismes physiopathologiques de la Covid-19, notamment le rôle de différentes populations de cellules immunitaires ou de différentes voies métaboliques chez les patients infectés. En parallèle, les chercheurs et cliniciens du LabEx se sont impliqués dans des études cliniques évaluant des molécules existantes dans le traitement de l'infection et de ses effets pathologiques, comme les corticoïdes ou les anticoagulants. De nombreux cliniciens ont participé à l'élaboration de recommandations pour la prise en charge des patients dans leur spécialité et une équipe s'est attachée à proposer des solutions de décontamination des masques chirurgicaux en vue de leur réutilisation.

Mettre au point et tester de nouvelles méthodes thérapeutiques

Certaines équipes de MabImprove se sont employées à mettre au point et tester de nouvelles méthodes thérapeutiques. Des projets financés visent, par exemple, à évaluer le potentiel thérapeutique de lymphocytes T d'une part, ou de cellules NK, d'autre part. Une autre équipe s'est employée à développer un nouveau type de vaccin nanoparticulaire, administrable par voie nasale, contenant plusieurs antigènes protéiques du SARS-CoV-2. Les excellents résultats de protection obtenus par ce vaccin ont permis d'obtenir de nouveaux financements, et ont amené à la création à Tours en janvier 2022 de l'entreprise Lovaltech, qui a reçu le label Deeptech de BPI France et a été lauréat du concours iLab 2022. La production de lots GMP est réalisée et l'essai de phase 1 prévu au CHU de Tours en 2023 (un brevet a été déposé à ce propos le 7 septembre 2021).

Afin de pouvoir développer en urgence des anticorps issus du répertoire des patients convalescents à visée thérapeutique, le coordinateur de MabImprove a obtenu un financement auprès de la Région Centre-Val de Loire (projet porté par le CHU de Tours) pour mettre en œuvre une plateforme qui est complètement opérationnelle depuis mars 2022, tant sur le plan réglementaire (loi Jardé, CNIL, etc.) que sur le plan biologique et de bioinformatique. Son avantage compétitif (nationalement et internationalement) est de pouvoir s'appuyer sur les algorithmes MAbSubstitute®, MAbTope® et MAbAffinity® de l'entreprise tourangelle MAbSilico, qui est elle-même une *spin-off* de MabImprove. Ces outils bioinformatiques, entraînés par *machine learning*, permettent d'analyser toutes les séquences en quelques jours, d'identifier les anticorps d'intérêt (en reconnaissant les épitopes choisis avec la meilleure affinité possible),

et de ne lancer la production que de quelques molécules d'intérêt. C'est ainsi qu'un premier anticorps, le HD1-3, a pu être obtenu ; il neutralise de nombreux variants viraux, y compris différents variants d'Omicron.

— Principales publications (2020-2021)

Brochot É., et al. (2020) Anti-spike, anti-nucleocapsid and neutralizing antibodies in SARS-CoV-2 inpatients and asymptomatic individuals, *Front Microbiol*, 11, p. 584251.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.584251>.

Dumet C., et al. Exploring epitope and functional diversity of anti-SARS-CoV-2 antibodies using AI-based methods, *bioRxiv* [preprint].
<https://doi.org/10.1101/2020.12.23.424199>.

Ramdani Y., et al. (2022) Monoclonal antibody engineering and design to modulate FcRn activities: A comprehensive review, *Int J Mol Sci*, 23(17), p. 9604.
<https://doi.org/10.3390/ijms23179604>.

Jouan Y., et al. (2020) Phenotypical and functional alteration of unconventional T cells in severe Covid-19 patients, *J Exp Med*, 217(12), p. e20200872.
<https://doi.org/10.1084/jem.20200872>.

Seren S., et al. (2021) Proteinase release from activated neutrophils in mechanically ventilated patients with non-Covid-19 and Covid-19 pneumonia, *Eur Respir J*, 60(6), p. 2003755.
<https://doi.org/10.1183/13993003.03755-2020>.

Flament H., et al. (2021) Outcome of SARS-CoV-2 infection is linked to MAIT cell activation and cytotoxicity, *Nat Immunol*, 22, pp. 322-335.
<https://doi.org/10.1038/s41590-021-00870-z>.

Guillon A., et al. (2020) Pulmonary immune responses against SARS-CoV-2 infection: harmful or not?, *Intensive Care Med*, 46(10), pp. 1897-1900.
<https://doi.org/10.1007/s00134-020-06170-8>.

Paget C., Trottein F. (2021) COVID-19 and flu: conserved or specific immune signature?, *Cell Mol Immunol*, 18, pp. 245-246.
<https://doi.org/10.1038/s41423-020-00595-3>.

Blasco H., et al. (2020) The specific metabolome profiling of patients infected by SARS-CoV-2 supports the key role of tryptophan-nicotinamide pathway and cytosine metabolism, *Sci Rep*, 10, p. 16824.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-73966-5>.

The WHO Rapid Evidence Appraisal for Covid-19 Therapies (REACT) Working Group (2020) Association between administration of systemic Corticosteroids and mortality among critically ill patients with Covid-19: A metaanalysis, *JAMA*, 324(13), pp. 1330-1341.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023>.

Dequin P.-F., et al. (2020) Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with Covid-19: A randomized clinical trial, *JAMA*, 324(13), pp. 1298-1306.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.16761>.

Sterne J.A.C., et al. (2020) Corticosteroid therapy for critically ill patients with Covid-19: A structured summary of a study protocol for a prospective meta-analysis of randomized trials, *Trials*, 21, p. 734.
<https://doi.org/10.1186/s13063-020-04641-3>.

Susen S., et al. (2020) Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with Covid-19 and hemostasis monitoring, *Crit Care*, 24, p. 364.
<https://doi.org/10.1186/s13054-020-03000-7>.

Tacquard C., et al. (2021) Impact of high dose prophylactic anti-coagulation in critically ill patients with Covid-19 pneumonia, *Chest*, 159(6), pp. 2417-2427.
<https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.01.017>.

Bernard L., et al. (2020) Controlled heat and humidity-based treatment for the reuse of personal protective equipment: A pragmatic proof-of-concept to address the mass shortage of surgical masks and N95/FFP2 respirators and to prevent the SARS-CoV-2 transmission, *Front Med (Lausanne)*, 7, p. 584036.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2020.584036>.

Appel à projets LabEx | 2012

Milieu Intérieur Contrôle génétique et environnemental de la variance du phénotype immunitaire – établir une voie vers la médecine personnalisée

Milieu Intérieur (Genetic and environmental control of immune phenotype variance - establishing a path towards personalized medicine) est un projet de recherche financé dans le cadre du premier Appel à projets LabEx. Commencé en 2011 et prolongé en 2019 pour une durée totale de 164 mois, il bénéficie d'une aide France 2030 de 22 297 297 €.

Partenaires

Institut Pasteur | INSERM | CNRS | Université Paris Cité | Université Paris Sorbonne Nord | Institut Curie | Fondation Imagine

Responsables du projet

Lluis Quintana-Murci | lluis.quintana-murci@pasteur.fr
Darragh Duffy | darragh.duffy@pasteur.fr
Institut Pasteur

— Objectifs

Le projet Milieu Intérieur, coordonné par l'Institut Pasteur, a été établi en 2011 dans le but de définir les paramètres qui caractérisent une réponse immunitaire saine et sa variation naturelle entre les individus, et ce faisant, d'informer les stratégies cliniques de gestion des maladies. Milieu Intérieur a recruté une cohorte de population de 1000 donneurs, stratifiée par âge et par sexe, à partir de laquelle nous disposons d'une biocollection composée d'ADN génomique, d'échantillons fécaux, d'écouvillons nasaux, de surnageants de sang total stimulé et de culots cellulaires, ainsi que de lignées cellulaires de fibroblastes et de iPSC provenant de donneurs sélectionnés. Ce matériel biologique unique constitue la base d'un entrepôt de données à l'Institut Pasteur. Grâce aux analyses intégratives de plusieurs ensembles de données, nous avons quantifié l'étendue du contrôle génétique de la variabilité cellulaire, les réponses transcriptionnelles et humorales à l'infection et la fonction thymique. Les analyses en cours intègrent la variabilité de l'hôte au niveau épigénétique et les facteurs environnementaux déterminés par l'alimentation et le microbiote.

— Résultats majeurs

Le laboratoire de Génétique Évolutive Humaine (UMR 2000 Institut Pasteur – CNRS dirigé par Lluis Quintana-Murci) a travaillé sur la caractérisation de la variabilité des réponses immunitaires au SARS-CoV-2, aux niveaux cellulaire et populationnel. Dans le cadre de France 2030, il est également impliqué dans un projet – COVIFERON – qui vise à mieux comprendre les bases génétiques et immunologiques des différentes formes cliniques de la Covid-19, à développer et à diffuser des tests permettant d'évaluer les risques de développer une forme sévère, et à proposer de nouvelles approches préventives et thérapeutiques (projets ANR : ANR-21-CO14-0003-01 ; ANR-21-RHUS-0008 – COVIFERON).

Le Laboratoire d'Immunologie Translationnelle de l'Institut Pasteur dirigé par Darragh Duffy a étudié comment la variabilité des réponses immunitaires au niveau systémique (Hadjadj,

Science : 2020) et au niveau des muqueuses (Smith, *Nat Immunol* : 2021) peut être associée à des résultats cliniques différents lors d'infections par le SARS-CoV-2. Cette approche a été également appliquée pour comprendre les voies moléculaires altérées dans les MISC (*Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*) associés au SARS-CoV-2 chez les enfants (de Cevins, *Med* : 2021), comment la réponse immunitaire des patients recevant un traitement par blocage de points de contrôle peut être altérée après une infection par le SARS-CoV-2 (Yatim, *Sci Advances* : 2021). Des travaux du laboratoire portent actuellement sur la modulation par les stéroïdes des réponses immunitaires chez les patients atteints de Covid-19, ainsi que sur le rôle des oxylipines dans la régulation de l'inflammation dans les Covid sévères (projets ANR : ANR-20-COVI-0053 – CoVarImm ; ANR-22-CE17-0018 – Variance).

Les laboratoires partenaires ont également conduit des travaux dans plusieurs domaines.

Propagation du virus et réponse immunitaire à une infection par la Covid-19

L'équipe « Lymphocytes et Immunité » de l'UMR 1223 Inserm-Institut Pasteur a réalisé un immunophénotypage des lymphocytes du sang périphérique du personnel hospitalier sain après une infection à la Covid-19 à Soweto, en Afrique du Sud.

L'Unité « Virus et Immunité » (UMR3569 – Université Paris Cité, Institut Pasteur, INSERM), dirigée par Olivier Schwartz, étudie comment le SARS-CoV-2 se propage et interagit avec le système immunitaire de l'hôte (projet ANR : CoronaMito - RA-Covid-19 – Vague 14).

L'objectif global du projet Covid (COVIMUNE) de l'équipe « Écologie et Émergence des Pathogènes Transmis par les Arthropodes » de l'UMR 2000 (Institut Pasteur-CNRS) est de comprendre les aspects cellulaires et moléculaires de la réponse immunitaire au virus SARS-CoV-2 en termes d'activation de l'immunité sur-réactive et d'induction de la protection immunitaire (projet ANR : ANR-20-COVI-0093-01).

L'équipe « Immunité Innée » de l'UMR 1223 Inserm-Institut Pasteur, dirigée par Jim DiSanto, a étudié les réponses immunitaires des muqueuses au SARS-CoV-2 et le rôle du microenvironnement inflammatoire nasopharyngé et du microbiome dans le développement d'anticorps muqueux contre différentes plateformes vaccinales SARS-COV-2 (projets ANR : CoVarImm, ANR-20-COVI-0053, ANR-flash Covid-19 ; ANR-10-LABX-69-01).

L'équipe de Biologie Cellulaire des Lymphocytes de l'Institut Pasteur, dirigée par Andres Alcover (Unité INSERM 1224), a effectué une étude sérologique chez des patients et des cohortes de la population générale.

La charge virale et les réponses humorale et cellulaire B et T chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de spondylarthrite sous traitements immunosuppresseurs ont été étudiées dans le Laboratoire d'Immunologie humorale

(INSERM U1222) de l'Institut Pasteur (projet ANR : ANR-21-CO14-0011-02).

Milena Hasan responsable de la plateforme « Cytométrie et Biomarqueurs » de l'Institut Pasteur a caractérisé la variabilité de la biosynthèse des oxylipines immunomodulatrices et son impact sur la sévérité de la maladie Covid-19 (projet ANR : ANR-22-CE17-0018).

Grâce à l'analyse combinée de données cliniques, immunologiques et fonctionnelles *ex vivo*, Benno Scwikowski, responsable du Laboratoire de Biomédecine Computationnelle des Systèmes a identifié un état de « silence immunitaire » associé à une infection sévère par Covid-19 dans l'une des premières cohortes européennes de la maladie.

Gérard Eberl et Xavier Montagutelli du Laboratoire de Micro-environnement et Immunité (Institut Pasteur – Unité INSERM U1224) ont analysé l'impact de la Covid-19 sur la perméabilité intestinale et la production systémique de cytokines, dans différents modèles de souris.

L'équipe de Mycologie Moléculaire, dirigée par Françoise Dromer (UMR 2000), a été impliquée comme centre de référence dans plusieurs études liées aux infections fongiques dans le contexte de la Covid-19.

Parmi les équipes externes à l'Institut Pasteur, partenaires du LabEx, le laboratoire de Lennart Brodin de l'Institut Karolinska travaille au sein du réseau Covid-Human Genetic Effort sur l'immunologie du MIS-C (Consiglio *et al.*, *Cell* : 2020), et plus récemment du LongCovid (Brodin *et al.*, *Nature Medicine* : 2022).

Vaccination contre SARS-CoV-2

Dans le Laboratoire d'Innovation Vaccins, Frédéric Tangy a participé à la construction d'un candidat vaccin recombinant contre la rougeole-SARS-CoV-2. (Frantz *et al.*, *Nat Commun* : 2021). Marie-Noëlle Ungenheuer, responsable de la plateforme ICAReB, a évalué la réponse immunitaire humorale à la vaccination Covid-19 dans chaque sous-population définie par le type de schéma de vaccination, à 1-3-6-12-24 mois (ANRs – appel à projet EMERGEN 2021, projet COVIVac-VR).

Biologie cellulaire et infection par le SARS-CoV-2

Dans le Laboratoire Imagerie et modélisation (Institut Pasteur / CNRS – UMR3691), Christophe Zimmer a effectué le développement et la validation d'une technique de visualisation du SARS-CoV-2 dans des cellules individuelles, des tissus et des échantillons de patients, ainsi que des outils d'intelligence artificielle pour le diagnostic, et des outils d'intelligence artificielle pour diagnostiquer la Covid-19 à partir de scans pulmonaires. Dans le Laboratoire Dynamique des interactions Hôte-Pathogènes (Jost Enniga), un pipeline de microscopie a été mis en place pour déchiffrer le mode d'infection intracellulaire par SARS-CoV-2.

Génétique, immunologie et infection par SARS-CoV-2

Dans l'unité « Génétique Statistique » (UMR Institut Pasteur – CNRS UMR 3756, dirigée par Hugues Aschard), une étude d'association pangénomique hôte-génétique des phénotypes Covid-19 a été menée en utilisant les données de plusieurs cohortes, dont celle du Milieu Intérieur (projet ANR : ANR-21-CO14-0001-01).

Dans le Laboratoire de Génétique Humaine des maladies infectieuses (Université Paris Descartes/Inserm U980), le groupe du Dr Abel a lancé un vaste programme de recherche sur les bases génétiques et immunologiques de la Covid-19 qui a conduit à la découverte d'un rôle majeur de la voie de l'interféron de type I dans le développement des formes sévères de la maladie.

Le LabEx Milieu Intérieur s'est inscrit dans plusieurs collaborations internationales. Dans le cadre de l'étude TILDA (The Irish Longitudinal Study on Ageing) menée en Irlande, Nollaig Bourke et Rose-Anne Kenny et leurs équipes (Trinity College – Dublin) ont utilisé les données et les échantillons recueillis sur plus de douze ans auprès des participants à l'étude TILDA afin de déterminer pourquoi les personnes âgées présentent un tel degré de variabilité dans les trajectoires des maladies Covid-19.

Dans le cadre de l'étude DIRECTS (viralresistanceproject.com), le laboratoire de Cliona O'Farrelly (Trinity College) étudie les mécanismes de résistance à l'infection par le SARS-CoV-2 chez les personnes fortement exposées au virus, mais non infectées. Le laboratoire de Gunilla Karlsson-Hedestam de l'Institut Karolinska analyse la base génétique et l'évolution des anticorps neutralisants provoqués en réponse à l'infection par le SARS-CoV-2.

Santé publique et infection par SARS-CoV-2

L'étude de l'impact de la pandémie sur le mode de vie, le régime alimentaire, l'activité physique, la charge économique et psychologique, etc., ainsi que sur les facteurs de risque d'infection par le SARS-COV-2 est étudié à l'Université Paris 13 (Inserm UMR U557), tandis qu'à l'Institut Curie, le groupe d'Olivier Lantz a étudié la prévalence de l'infection par SARS-CoV-2 dans une cohorte de travailleurs sains lors de la phase initiale de l'épidémie (Anna *et al.*, *Eur J Immunol* : 2021) – (Projet ANR: ANR-COVR-21-0021-01).

À l'École polytechnique fédérale de Lausanne – EPFL (Suisse), Jacques Fellay est vice-président du Conseil scientifique suisse Covid et a été membre de la Task Force scientifique nationale suisse Covid-19. Il a été le membre fondateur de Covid Human Genetic Effort, un consortium international visant à découvrir les bases génétiques et immunologiques humaines de la réponse individuelle à l'infection par le SARS-CoV-2.

Appel à projets LabEx I 2010

VRI Vaccine Research Institute

VRI est un projet de recherche LabEx, commencé en 2011 et prolongé en 2019 jusqu'en décembre 2024, il bénéficie d'une aide France 2030 de 10 405 405 €.

Partenaires

Université Paris-Est Créteil, ANRS, INSERM, Institut Pasteur, Université de Strasbourg, Université de Bordeaux

Responsable du projet

Pr Yves Lévy yves.levy@aphp.fr
Université Paris-Est Créteil

— Vaccine Research Institute a orienté sa plateforme vaccinale contre la Covid-19 depuis février 2020

L'objectif du vaccin DC-targeting anti-SARS-CoV-2 du VRI est de mettre au point un vaccin qui pourra être utilisé en préventif, et également comme vaccin de « rappel » chez les personnes ayant contracté ou été exposées au SARS-CoV-2 et chez les personnes ayant été vaccinées par un vaccin de première génération (e.g., Pfizer, Moderna, AstraZeneca), chez lesquelles les réponses immunitaires naturelles ou vaccinales diminuent, les exposant au risque de réinfection. La circulation active et prolongée du virus posera le problème de la protection contre les réinfections et le maintien d'une immunité de groupe efficace (modèle grippal).

La plateforme vaccinale du VRI : un vaccin générique constitué d'un anticorps monoclonal (Ac) humanisé qui reconnaît un récepteur exprimé par les cellules dendritiques (DC), cellules fondamentales pour la stimulation du système immunitaire. L'anticorps est fusionné avec des régions (dites antigènes) du pathogène (virus) d'intérêt permettant une fabrication d'un vaccin « à la carte » et ainsi de l'adapter « à façon » aux pathogènes ciblés. Cette stratégie est complémentaire des « vaccins classiques » habituellement développés, car elle permet : 1) d'élargir le champ des régions à cibler du coronavirus ; 2) en activant directement les DC, le vaccin permet une meilleure exposition au système immunitaire et l'initiation de réponses immunitaires fortes – non seulement des anticorps mais également cellulaires spécifiques, « cellules tueuses » qui assurent en général la protection à long terme (mémoire).

Comparativement aux vaccins en cours de développement, l'avantage du vaccin développé par le VRI repose sur : 1) le ciblage des régions spécifiques du pathogène, et partagées par d'autres coronavirus conférant au vaccin un effet de protection plus large qu'un seul virus (Covid-19 et SARS ou autre virus de la famille des coronavirus qui pourrait émerger) et de l'adapter aux mutations du virus ; 2) le ciblage des DC permet d'utiliser de faibles doses d'antigènes limitant le coût de production, l'exposition au système immunitaire et une meilleure tolérance ; 3) un Ac « humanisé », permet la répétition des injections sans risque d'induire une immunisation contre le vaccin lui-même (ce qui est le cas avec les vecteurs viraux, rougeole,

adénovirus, etc., dont l'efficacité décroît avec la répétition des injections, nécessitant d'augmenter les doses, et donc le coût et les effets secondaires).

— État d'avancement d'un vaccin Covid-19 VRI

- La cartographie des séquences antigéniques du SARS-CoV-2 est déjà réalisée avec une sélection des régions d'intérêt du SARS-CoV-2 capables de stimuler des réponses immunitaires robustes et répondant également à l'émergence des variants du SARS-CoV-2. Deux candidats vaccins DC-targeting anti-Covid-19 dont un pan-Sarbecovirus (CD40.RBDv et CD40.Pan.CoV) ont été construits.
- Les premières études précliniques (souris humanisées, primates non humains (PNH) convalescents) ont démontré qu'une dose unique du vaccin CD40.RBDv, injecté sans adjuvant, est suffisante pour stimuler une augmentation rapide des anticorps neutralisants capables de neutraliser différents variants du SARS-CoV-2 chez les PNHs convalescents exposés six mois auparavant au SARS-CoV-2. La vaccination a de plus significativement amélioré la protection contre une nouvelle infection par SARS-CoV-2 chez les PNHs convalescents vaccinés.
- Le vaccin CD40.RBDv est en cours de production selon les bonnes pratiques de fabrication (cGMP) chez la CDMO Lonza, grâce à un financement public d'amorçage par le MESRI (2,5 M€, plateforme vaccinale du VRI sélectionnée le 23 mai 2020 par la Task Force Vaccin du Comité Analyse, Recherche et Expertise) et la BPI dans le cadre du programme PSPC Covid attribué à la biotech LinKinVax, une *spin-off* du VRI créée en 2020. Ce vaccin peut être conservé à 5°C et également être lyophilisé, et sera testé en essai clinique chez l'homme fin 2022/début 2023.
- Le vaccin CD40.Pan.CoV est en cours de production cGMP (lots cliniques) chez GTP Bioways (Fareva) au travers d'un contrat porté par LinKinVax avec un essai clinique prévu chez l'homme pour mi-2023.

— Mobilisation du Vaccine Research Institute dans l'effort de recherche français contre la Covid-19

En complément de la mise au point de candidats vaccins contre la Covid, l'arrivée de la pandémie de Covid-19 en début d'année 2020 a été l'opportunité pour le VRI (Vaccine Research Institute) de faire appel à ses expertises pour la compréhension de cette nouvelle pathologie, la mise au point de tests, l'identification de biomarqueurs de la pathologie par une approche de biologie des systèmes.

Les expertises réunies au sein du VRI ont largement contribué à plusieurs succès à des appels d'offres internationaux renforçant sa visibilité et des partenariats internationaux. Ainsi, dans le contexte de l'urgence sanitaire, le VRI a mobilisé ses chercheurs et ses partenaires reconnus mondialement dans les domaines des maladies infectieuses, de la vaccinologie, de l'immunologie, des sciences des données, en s'appuyant sur ses technologies de pointe et ses réseaux en France, en Europe et aux USA, ses plateformes de suivi immunologique, clinique et de production vaccinale.

Cette mobilisation a permis des avancées allant de la physiopathologie de l'infection par le SARS-CoV-2, à la caractérisation des profils immunologiques des patients infectés, la mise en place de modèles expérimentaux, avec pour principales réalisations :

- La coordination du Consortium IMI : CARE (Corona Accelerated R&D in Europe), la plus importante initiative européenne visant à accélérer le développement de traitements contre la Covid-19 et les futures menaces de coronavirus. Ce projet est financé par IMI (Innovative Medicines Initiative), un partenariat public-privé représenté par la Commission Européenne et la Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques (EFPIA), à hauteur de 36,5 M€ par IMI et 39,3 M€ par les partenaires EFPIA. Il rassemble 37 partenaires répartis dans onze pays (France, Belgique, Allemagne, Pays-Bas, Espagne, Pologne, Danemark, Suisse, Royaume-Uni, États-Unis d'Amérique et Chine) dont 16 universités/instituts de recherche, 7 PME, 11 industriels du secteur pharmaceutique et 3 partenaires associés d'IMI. La France regroupe 7 des partenaires du consortium, dont trois universités/instituts de recherche (Inserm, CEA, Université d'Aix-Marseille), trois PME (Inserm Transfert, ENYO Pharma et AI Biopharma) et un industriel (Servier). Le projet est coordonné par l'Institut de Recherche Vaccinale (VRI-Inserm) pour la partie académique. Janssen Pharmaceutica et Takeda Pharmaceuticals International sont coleaders du projet pour les industriels. De par son financement de 75,8 M€ et le nombre de partenaires, CARE est le projet européen le plus important financé pour la recherche sur la Covid-19.
- Le suivi immunologique de patients de la cohorte French Covid-19 dès janvier 2020, dont le suivi longitudinal de la réponse immunitaire chez le premier patient décédé en France du Covid-19.
- Le suivi immunologique des contacts de la cohorte CoV-Contact.
- La sous-étude immunologique de l'essai COVERAGE, un essai clinique sur l'efficacité de différents traitements chez des patients âgés de plus de 60 ans suivis à domicile ; cette sous-étude de l'analyse d'expression génique mesurée tous les deux jours par *pricktest* a obtenu un financement EIT Health.
- La mise en place de tests sérologiques au travers de nos partenaires à l'Institut Pasteur (Olivier Schwartz) et au CHUV-Lausanne (Giuseppe Pantaleo).
- La mise en place de modèles précliniques murins et simiens pour l'étude de la vaccination anti-SARS-CoV-2 et la physiopathologie du SARS-CoV-2 financés par l'ANR.
- La coordination d'un consortium EDCTP : ASCENT (Acceleration of Novel Coronavirus Serological Test Development and Seroprevalence Study: An African-European Initiative), impliquant sept partenaires en Europe et en Afrique avec pour but de déployer rapidement des tests sérologiques (*binding* et *neutralisation*) dans trois pays d'Afrique subsaharienne (Guinée, Burkina Faso et Afrique du Sud) et de mettre en place une étude clinique observationnelle de séroprévalence dans ces pays.

— Principales publications sur la thématique Covid-19

- Ceglia V., Zurawski S., Montes M., Bouteau A., Wang Z., Ellis J., Igyarto B.Z., Lévy Y., Zurawski G. (2021) Anti-CD40 Antibodies Fused to CD40 Ligand Have Superagonist Properties, *Journal of immunology*, 207(8), pp. 2060-2076. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000704>.
- Fenwick C., Turelli P., Pellaton C., et al. (2021) A high-throughput cell- and virus-free assay shows reduced neutralization of SARS-CoV-2 variants by Covid-19 convalescent plasma, *Sci Transl Med*, 13(605), p. eabi8452. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abi8452>.
- Fenwick C., Turelli P., Perez L., et al. (2021) A highly potent antibody effective against SARS-CoV-2 variants of concern, *Cell Reports*, 37(2), p. 109814. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109814>.
- Lévy Y., Wiedemann A., Hejblum B.P., et al. (2021) French Covid cohort study group. CD177, a specific marker of neutrophil activation, is associated with coronavirus disease 2019 severity and death, *iScience*, 24(7), p. 102711. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102711>.
- Marlin R., Godot V., Cardinaud S., et al. (2021) Targeting SARS-CoV-2 receptor-binding domain to cells expressing CD40 improves protection to infection in convalescent macaques, *Nature Communications*, 12(1), p. 5215. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25382-0>.
- Perreau M., Suffiotti M., Marques-Vidal P., et al. (2021) The cytokines HGF and CXCL13 predict the severity and the mortality in Covid-19 patients, *Nature Communications*, 12(1), p. 4888. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25191-5>.
- Planas D., Bruel T., Grzelak L., et al. (2021) Sensitivity of infectious SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 variants to neutralizing antibodies, *Nature medicine*, 27(5), pp. 917-924. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01318-5>.
- Planas D., Veyer D., Baidaliuk A., et al. (2021) Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization, *Nature*, 596(7871), pp. 276-280. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03777-9>.
- Grzelak L., Temmam S., Planchais C., Demeret C., Tondeur L., Huon C., et al. (2020) A comparison of four serological assays for detecting anti-SARS-CoV-2 antibodies in human serum samples from different populations, *Sci Transl Med*, 12(559), p. eabc3103. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abc3103>.
- Godot V., Tcherakian C., Gil L., Cervera-Marzal I., Li G., Cheng L., et al. (2020) TLR-9 agonist and CD40-targeting vaccination induces HIV-1 envelope-specific B cells with a diversified immunoglobulin repertoire in humanized mice, *Plos Pathogens*, 16(11), p. e1009025. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009025>.
- Bouadma L., Wiedemann A., Patrier J., Surenaud M., Wicky P.H., Foucat E., et al. (2020) Immune Alterations in a Patient with SARS-CoV-2-Related Acute Respiratory Distress Syndrome, *J Clin Immunol*, 40(8), pp. 1082-1092. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00839-x>.

Bekker L.-G., Tatoud R., Dabis F., Feinberg M., Kaleebu P., Marovich M., *et al.* (2020) The complex challenges of HIV vaccine development require renewed and expanded global commitment, *Lancet*, 395(10221), pp. 384-388.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32682-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32682-0).

Bastard P., Rosen L.B., Zhang Q., Michailidis E., Hoffmann H.H., Zhang Y., *et al.* (2020) Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening Covid-19, *Science*, 370(6515).
<https://doi.org/10.1126/science.abd4585>.

Alexandre M., Marlin R., Prague M., Coleon S., Kahlaoui N., Cardinaud S., *et al.* (2022) Modelling the response to vaccine in non-human primates to define SARS-CoV-2 mechanistic correlates of protection, *Elife*, 11.
<https://doi.org/10.7554/eLife.75427>.

Bruel T., Hadjadj J., Maes P., Planas D., Seve A., Staropoli I., *et al.* (2022) Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies, *Nature medicine*, 28, pp. 1297-1302.
<https://doi.org/10.1038/s41591-022-01792-5>.

Coléon S., Wiedemann A., Surenaud M., Lacabaratz C., Hue S., Prague M., *et al.* (2022) Design, immunogenicity, and efficacy of a pan-sarbecovirus dendritic-cell targeting vaccine, *EBio-Medicine*, 80, p. 104062.
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104062>.

Fenwick C., Turelli P., Ni D., Perez L., Lau K., Herate C., *et al.* (2022) Patient-derived monoclonal antibody neutralizes SARS-CoV-2 Omicron variants and confers full protection in monkeys, *Nat Microbiol*, 7, pp. 1376-1389.
<https://doi.org/10.1038/s41564-022-01198-6>.

Molino D., Durier C., Radenne A., Desaint C., Ropers J., Courcier S., *et al.* (2022) A comparison of Sars-Cov-2 vaccine platforms: the CoviCompare project, *Nature medicine*, 28(5), pp. 882-884.
<https://doi.org/10.1038/s41591-022-01785-4>.

Planas D., Saunders N., Maes P., Guivel-Benhassine F., Planchais C., Buchrieser J., *et al.* (2022) Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization, *Nature*, 602(7898), pp. 671-675.
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-04389-z>.

Appel à projets – Instituts de Recherche Technologique (IRT) | 2020-2022

BIOASTER La recherche anti-SARS-CoV-2 chez BIOASTER

Les actions de France 2030 impliquées dans la recherche sur la Covid-19

BIOASTER (Microbiology Technology Institute) est un projet financé dans le cadre de l'Appel à projets Institut de Recherche Technologique (IRT). Commencé en 2012 et prolongé jusque 2025, il bénéficie d'un financement maximal France 2030 de 128 M€.

Membres fondateurs

Lyonbiopôle, Institut Pasteur, Biomérieux, Boehringer Ingelheim, CNRS, CEA, Danone, INSERM, Institut Mérieux, Sanofi Pasteur, Université de Lyon

Responsable du projet

Cyril Guyard | cyril.guyard@bioaster.org
BIOASTER

— Objectifs

Les sept projets de recherche sur le SARS-CoV-2 mis en œuvre chez BIOASTER avaient pour objectifs :

• Antiviraux et Immunothérapie

Les projets Covid19_SRI et PROBIOCOV portent sur la prophylaxie, respectivement sur l'évaluation de l'effet préventif d'une molécule antivirale et sur l'effet immuno-modulateur de probiotiques.

• Diagnostic rapide et fiable

Dans le cadre de COVERT, BIOASTER a contribué à l'évaluation de tests de diagnostic rapide Covid-19 pour le compte de la Fondation pour des outils diagnostiques nouveaux et novateurs (FIND). La Fondation FIND a été mandatée par l'OMS pour émettre des avis sur les qualités des nombreux tests Covid-19 qui ont été conçus en 2021. Dans le cadre de CovidIAG, le laboratoire associé au Centre National de Référence des infections respiratoires (HCL) a confié à BIOASTER la réalisation de l'évaluation de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* détectant des infections par SARS-CoV-2.

• Efficacité vaccinale

CovidVAC analyse la réactogénicité et l'immunogénicité de deux vaccins ARNm Covid-19 agréés pour l'immunisation de la population générale en France : Pfizer (ARN, COMIRNATY (BNT162b2)), et Moderna (ARNm-1273). Les analyses sont en cours dans des études longitudinales chez des sujets vaccinés naïfs et convalescents Covid-19. Covid19 101 évalue la réponse immune à un vaccin contre la Covid-19 utilisant le vecteur de la rougeole.

• Biomarqueurs naturels de l'infection

Le projet Covid AURA translate vise à développer une réponse globale pour la gestion et la prévention des infections au SARS-CoV-2 en s'appuyant sur les études cliniques en cours. En contrepartie, le projet propose une approche standardisée pour la génération et l'analyse des données, ce qui permettrait de réduire la variabilité liée aux pratiques différentes des laboratoires et à l'hétérogénéité des populations de malades.

Covid AURA translate est un projet de recherche collaboratif.

Le projet a commencé en novembre 2020 et durera 32 mois. Il bénéficie d'une aide France 2030 de 1 500 k€.

Partenaires du projet Covid AURA

Sanofi, bioMérieux, Boehringer Ingelheim, VetAgro Sup, le CHU de Clermont-Ferrand, le CHU de Saint-Étienne, le CHU de

Grenoble, les Hôpitaux Civils de Lyon, l'Université de Lyon, Cynbiose.

— Résultats majeurs

Nouvelles technologies et développement

Covid AURA, Covid19_SRI

- Mise en place et caractérisation du modèle Covid19 hamster.

ProbioCoV

- Modèle *in vitro* des interactions complexes de l'axe intestin-poumon dans le cadre de la mesure des effets immuno-modulateurs du microbiote sur les infections au Covid-19.

Covid AURA, CovidVAC

- Développement de la glycoprotéomique dans le cadre d'une approche en sérologie systémique, la compréhension de la modulation de la réponse immunitaire.
- Mise au point d'une méthode de qualification à haut débit de l'affinité entre les anticorps anti-Covid et le RBD de la protéine S du SARS-CoV-2 (publication en cours de soumission).

CovidVAC, COVERT

- BIOASTER a mis en place plusieurs études cliniques prospectives dans le contexte pandémique de 2020 permettant ainsi l'accès à des échantillons essentiels à la réalisation de l'évaluation des tests ; l'évaluation de cinq tests sérologiques de diagnostic rapide a permis d'effectuer des recommandations à FIND pour la sélection de tests à destination des pays à revenu faible et intermédiaire.
- Une étude longitudinale a été réalisée afin d'évaluer la possible association entre la réponse humorale et la sévérité au cours de la maladie.

CovidDiag

- BIOASTER a fourni une évaluation pour une plateforme moléculaire de diagnostic de SARS-CoV-2 sur échantillons salivaires.

Covid AURA

- Génération d'une biobanque issue de cohortes longitudinales de la Région Auvergne-Rhône-Alpes, intégration et harmonisation de plus de 90 000 données cliniques au sein d'une plateforme web dédiée.
- Apport de connaissances clés qui permettront d'adapter les solutions vaccinales, d'identifier des biomarqueurs d'intérêt pour le développement d'outils diagnostiques, et de contribuer à l'identification de solutions thérapeutiques.
- Mise à disposition d'un modèle animal préclinique (hamster doré).

Nouveaux partenariats

BIOASTER a noué de nouvelles collaborations dans le cadre de la recherche contre le SARS-CoV-2 : Fondation FIND, CHU de Saint-Étienne, Voxcan, VetAgro Sup, Tissue Solution, Themis.

— Production scientifique et valorisation

Étude Covid 101 : Launay O., *et al.* (2022) Safety and immunogenicity of a measles-vectored SARS-CoV-2 vaccine candidate, V591 / TMV-083, in healthy adults: results of a randomized, placebo-controlled Phase I study, *eBioMedicine* 75, pp. 103810-103822 <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103810>

Appel à projets - IHU | 2010

Institut Imagine Institut des maladies génétiques

Imagine est un projet financé dans le cadre du premier Appel à projets Institut hospitalo-universitaire (IAHU). Commencé en 2011 et prolongé en 2019 pour une durée totale de 161 mois, il bénéficie d'une aide France 2030 de 81 729 163 €.

Équipes impliquées

Laboratoire de génétique humaine des maladies infectieuses, dirigé par Laurent Abel et Jean-Laurent Casanova | Laboratoire d'Immunogénétique des maladies autoimmunes pédiatriques, dirigé par Frédéric Rieux-Laucat | Laboratoire de Réponses inflammatoires et réseaux transcriptomiques, dirigé par Mickaël Ménager | Laboratoire des Mécanismes cellulaires et moléculaires des désordres hématologiques à Imagine, dirigé par Olivier Hermine | Laboratoire de neurogénétique et neuroinflammation de Yanick Crow | Laboratoire d'Informatique médicale d'Anita Burgun, en association avec la Plateforme Data Science

Plateformes impliquées

Plateforme Data Science, dirigée par Nicolas Garcelon, LabTech Single-Cell@Imagine, dirigé par Mickaël Ménager, Plateforme de Génomique, dirigée par Christine Bole, Plateforme de Bioinformatique, dirigée par Patrick Nitschké, Plateforme de recherche Clinique

Responsable du projet

Pr Stanislas Lyonnet | stanislas.lyonnet@institutimagine.org

Partenaires

Fondation Imagine, INSERM, AP-HP, Université Paris Cité | Association française contre les myopathies, Département de Paris, Fondation Hôpitaux de France-Hôpitaux de Paris

— Implications des équipes et des plateformes dans les recherches Covid

Six laboratoires et quatre plateformes de l'Institut Imagine ont mis à profit leurs connaissances sur les maladies génétiques pour tenter de mieux comprendre la Covid-19, dont certains aspects rappellent certaines réactions immunitaires anormales déjà étudiées, et pour identifier des facteurs génétiques prédisposant aux cas graves, notamment chez de plus jeunes patients. Plusieurs de ces équipes ont immédiatement répondu à l'appel Flash Covid-19 de l'ANR, et soumis des projets à l'appel générique de l'ANR ainsi qu'au programme translationnel RHU.

- **GENCovid (ANR-20-COVI-0003)**, mené par le Laboratoire de génétique humaine des maladies infectieuses, a trait à l'identification des défauts monogéniques de l'immunité qui pourraient être responsables de formes sévères de la Covid-19.
- **GENVIR (ANR-20-CE93-0003)** porté également par le Laboratoire de génétique humaine des maladies infectieuses aborde l'analyse de l'immunité antivirale, de l'identification des circuits biologiques pertinents à la découverte de défauts monogé-

niques héréditaires de l'immunité chez les patients avec infections virales sévères.

- **AABIFNCOV (ANR-20-CO11-0001)** coordonné par Aurélie Cobat, dans ce même laboratoire, recherche les bases génétiques et immunologiques des auto-anticorps contre les interférons de type I prédisposant aux formes sévères de Covid-19.

— Résultats majeurs**15% des formes graves de la maladie s'expliquent par des anomalies génétiques et immunologiques**

Les travaux des équipes de Laurent Abel et Jean-Laurent Casanova ont permis de déterminer que 15% des formes graves de la maladie s'expliquaient par des anomalies génétiques et immunologiques. Les malades ont un point commun : un défaut d'activité des interférons de type I, molécules du système immunitaire qui ont normalement une puissante activité antivirale. Ces découvertes peuvent permettre de dépister les personnes à risque de développer une forme grave, et de mieux soigner ce groupe de patients. Ce projet a fait l'objet d'un dépôt de brevet et des discussions sont en cours avec de potentiels partenaires industriels (notamment dans le cadre du programme RHU COVIFERON).

Déficits immunitaires innés monogéniques prédisposant au syndrome inflammatoire multisystémique chez l'enfant

En avril 2021, un financement a été obtenu par Shen-Ying Zhang de l'équipe de Jean-Laurent Casanova pour développer le projet GenMIS-C (projet ANR : ANR-21-COVR-0039) portant sur la recherche des Déficits immunitaires innés monogéniques prédisposant au syndrome inflammatoire multisystémique chez l'enfant. Depuis avril 2020, une maladie rare et grave ressemblant à la maladie de Kawasaki, mais liée au SARS-CoV-2, est apparue dans les populations avec des fortes prévalences de Covid-19, en particulier chez les enfants. Cette nouvelle maladie liée au SARS-CoV-2 est désignée par le CDC (Center of Disease Control and Prevention) comme le syndrome inflammatoire multisystémique chez l'enfant (*Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*, MIS-C). Les données épidémiologiques disponibles ont montré que le SARS-CoV-2 était très probablement le déclencheur du MIS-C. Le projet vise à disséquer la physiopathologie du MIS-C en testant une hypothèse monogénique avec pour objectif d'identifier les bases physiopathologiques du développement du MIS-C.

Formes sévères de la Covid-19 et défauts immunologiques ou génétiques entraînant un défaut de fonctionnement des interférons (IFN) de type I

Les résultats du Laboratoire de génétique humaine des maladies infectieuses ont permis de monter un consortium international comprenant des partenaires publics et privés autour du projet COVIFERON, lauréat de la vague 5 de l'Appel à projets de Recherche hospitalo-universitaire (RHU). Entre 2020 et 2021, les équipes de Jean-Laurent Casanova et de Laurent Abel ont mis en évidence qu'environ un quart des formes sévères de la Covid-19 est dû à des défauts immuno-

giques ou génétiques entraînant un défaut de fonctionnement des interférons (IFN) de type I, première barrière immunologique contre les infections virales. La majorité de ces défauts est liée à la présence anormale d'auto-anticorps dirigés contre les IFN de type I et neutralisant leur action (*Science* et *Science Immunology*).

Ces travaux, sélectionnés par la revue *Nature* dans son top 10 des découvertes majeures de l'année 2020, toutes disciplines scientifiques confondues, ouvrent la voie à d'autres études sur les pneumonies sévères, mais aussi sur d'autres phénotypes cliniques consécutifs à une exposition au SARS-CoV-2. Ils constituent également les fondements du programme COVIFERON qui suit une approche du lit du patient au laboratoire et du laboratoire au lit du patient. Ce projet de recherche multidisciplinaire et translationnelle s'appuie sur des cohortes uniques comprenant les principales cohortes nationales Covid-19 et le consortium international Covid Human Genetic Effort qui a recruté en un temps record des patients partout dans le monde, mobilisant plus de 400 centres de recherche dans 38 pays. Le projet bénéficie également d'une expertise de premier plan dans l'identification des patients présentant des erreurs innées d'immunité et des auto-anticorps sous-jacents aux infections virales sévères, dans la recherche et les essais cliniques des infections virales (dont la Covid-19) ainsi que sur les donneurs de sang français par l'intermédiaire de l'Établissement français du sang (EFS).

COVIFERON a pour objectifs de :

- Décrypter les bases génétiques et immunologiques des différentes formes cliniques de la Covid-19.
- Mettre au point, en partenariat avec bioMérieux, des tests de diagnostic prêts à l'emploi pour la détection précise et à grande échelle d'auto-anticorps contre les IFN de type I, qui pourraient permettre d'évaluer rapidement le risque de maladie grave chez les sujets infectés par le SARS-CoV-2, ou même avant l'infection. Ces tests seront validés et mis en œuvre par Cerba HealthCare et son réseau de laboratoires de biologie médicale Cerballiance.
- Promouvoir l'utilisation de ces tests dans le cadre de la transfusion pour évaluer la présence de ces auto-anticorps chez les donneurs de sang et comprendre leurs éventuels impacts sur les produits sanguins et sur la sécurité des patients transfusés, en partenariat avec l'EFS.
- Proposer de nouvelles approches préventives et thérapeutiques. L'utilisation de l'IFN- β – une autre protéine antivirale de la même famille que les IFN type I – peu de temps après l'infection, est particulièrement prometteuse, car les auto-anticorps anti-IFN type I ne neutralisent généralement pas l'IFN- β .

Renforcer les capacités d'anticipation et de gestion des maladies infectieuses émergentes

Les équipes d'Imagine ont également été mobilisées dans le cadre du LabEx IBEID qui a pour ambition de renforcer les capacités d'anticipation et de gestion des maladies infectieuses émergentes.

En parallèle, Frédéric Rieux-Laucat, directeur du Laboratoire d'Immunogénétique des maladies autoimmunes pédiatriques,

à Imagine, en collaboration avec Mickaël Ménager, directeur du Laboratoire de Réponses inflammatoires et réseaux transcriptionnels, ont développé le projet AIROCovid19 (projet ANR : ANR-20-COVI-0022).

Imagine et l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP ont également lancé l'étude mondiale « COPID19 » pour comprendre la présentation clinique et l'évolution de la Covid-19 chez les patients atteints de déficits immunitaires primaires, et ainsi, connaître le profil clinique, radiologique et le risque évolutif de la maladie chez ces patients à haut risque d'infections ; projet conduit avec le soutien de la plateforme Data Science et de la plateforme de recherche clinique d'Imagine.

Déterminer l'efficacité de molécules

Du côté des soins hospitaliers, Olivier Hermine, praticien hospitalier et chef du service d'hématologie adulte à l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, et directeur du Laboratoire des Mécanismes cellulaires et moléculaires des désordres hématologiques à Imagine, coordonne le projet CORIMMUNO-19 lancé par l'AP-HP pour mener de manière rapide et simultanée des essais contrôlés randomisés de médicaments, notamment immuno-modulateurs, chez des patients hospitalisés pour une infection à Covid-19.

L'objectif est de déterminer si certaines molécules pourraient permettre d'éviter la réanimation aux malades ayant une atteinte modérée ou sévère, et d'accélérer le traitement et la sortie pour les malades en réanimation. Un premier essai sur le médicament tocilizumab a livré ses premiers résultats dans le cadre de l'essai CORIMMUNO-TOCI-1 montrant que son utilisation limite l'aggravation et la nécessité de transfert en réanimation des patients atteints de pneumonie Covid-19 modérée et sévère. Le tocilizumab est un anticorps monoclonal qui bloque le récepteur de la cytokine interleukine-6. Les résultats définitifs de l'essai randomisé contrôlé ouvert multicentrique du tocilizumab, sont publiés, après revue par des pairs, le 20 octobre 2020 dans la revue *JAMA Internal Medicine*. Cet essai multicentrique a été conduit par la collaboration de recherche académique Covid-19 Assistance Publique – Hôpitaux de Paris / Université Paris-Saclay / Université de Paris / INSERM-REACTing.

Étudier et comprendre le Virus

Les plateformes de l'Institut Imagine se sont également fortement mobilisées, dans l'urgence et en plein confinement, pour aider les scientifiques et médecins à étudier le virus. La plateforme de Data Science, dirigée par Nicolas Garcelon, a par exemple, été sollicitée par l'AP-HP pour coordonner avec d'autres hôpitaux et équipes de Data Scientists, le groupe « Covid – traitement automatique du langage ». Leur projet a permis de créer une base de données contenant les informations cliniques de patients atteints par la Covid-19, et notamment celles issues des comptes rendus médicaux, pour permettre aux chercheurs et médecins de mieux comprendre la maladie et son risque évolutif.

— Valorisation

Communication : neuf communiqués de presse, deux points presse, plus de 700 retombées presse (articles, interviews, reportages)

• **Du rare au fréquent : de l'importance de mener des recherches sur les maladies génétiques pour contribuer à comprendre** les formes cliniques les plus sévères observées dans la Covid-19 et les mécanismes génétiques ou immunologiques liés à des auto-anticorps responsables de 15 % des formes graves d'infection par le SARS-CoV-2.

<https://www.institutimagine.org/fr/du-rare-au-frequent-de-limportance-de-mener-des-recherches-sur-les-maladies-genetiques-1019>

• **Signature d'un partenariat avec Cerba HelathCare visant à permettre le dépistage des patients susceptibles de développer une forme grave**

<https://www.institutimagine.org/fr/covid-19-linstitut-imagine-et-cerba-healthcare-signent-un-accord-de-partenariat-visant-permettre-le>

• **Covid-19 et syndrome inflammatoire multisytémique de l'enfant : 75 % des enfants atteints ont la même anomalie immunitaire**

<https://www.institutimagine.org/fr/covid-19-et-syndrome-inflammatoire-multi-systemique-de-lenfant-75-des-enfants-atteints-ont-la-meme>

Polyclonal expansion of TCR Vb 21.3+ CD4+ and CD8+ T cells is a hallmark of multisystem inflammatory syndrome in children. https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.abh1516?utm_campaign=SciMag&utm_medium=Twitter&utm_source=JHubbard.

• **25 % des formes graves de Covid-19 s'expliquent par une anomalie génétique ou immunologique**

<https://www.institutimagine.org/fr/un-quart-des-formes-severes-de-covid-19-sexpliquent-par-une-anomalie-genetique-ou-immunologique>

X-linked recessive TLR7 deficiency in 1% of men under 60 years with life-threatening Covid-19 (T. Asano, *et al.*, *Science Immunology* : 2021).

Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~ 4 % of uninfected individuals over 70 years and account for ~ 20 % of Covid-19 deaths (P. Bastard, *et al.*, *Science Immunology* : 2021). Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening Covid-19 (Q. Zhang, *et al.*, *Science*, 24 septembre 2020).

Auto-antibodies against type I IFNs in patients with life-threatening Covid-19 (P. Bastard, *et al.*, *Science*, 24 septembre 2020). <https://www.nature.com/articles/d41586-020-03514-8>

• **Covid-19 : découverte d'une signature moléculaire des myocardites pédiatriques**

<https://www.institutimagine.org/fr/covid-19-decouverte-dune-signature-moleculaire-des-myocardites-pediatriques-1232>

A monocyte/dendritic cell molecular signature of SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children with severe myocarditis

<https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.08.002>

• **RHU 5 – L'Institut Imagine est lauréat de la 5^e vague d'Appel à projets de Recherche hospitalo-universitaire en santé (RHU5) pour le projet COVIFERON**

L'Institut hospitalo-universitaire (IHU) Imagine (Inserm, AP-HP, Université de Paris), labellisé Institut Carnot, est lauréat de l'Appel à projets de Recherche hospitalo-universitaire en santé (RHU 5), lancé en 2021 par l'ANR dans le cadre du Programme d'investissements d'avenir. Le projet COVIFERON est coordonné par le Pr Jean-Laurent Casanova, codirecteur avec Laurent Abel du Laboratoire génétique humaine des maladies infectieuses, à l'Institut Imagine situé à l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, et à l'Université Rockefeller de New York, en collaboration avec des partenaires privés et académiques. Il vise à mieux comprendre les fondements génétiques et immunologiques des différentes formes cliniques du Covid-19, à mettre au point et à distribuer des tests pour évaluer les risques de développer une forme sévère, et à proposer de nouvelles approches préventives et thérapeutiques.

<https://www.institutimagine.org/fr/linstitut-imagine-est-laurat-de-la-cinquieme-vague-dappel-projets-de-recherche-hospitalo-1278>

• **Comprendre les facteurs responsables des pneumopathies : rôle des facteurs génétiques et immunologiques**

Comment expliquer que certains patients infectés par le SARS-CoV-2 ne présentent aucun symptôme alors que d'autres développent une pneumopathie pouvant aller jusqu'au décès ? Cette question a été étudiée dans le cadre d'une collaboration internationale pilotée par le Laboratoire de génétique humaine des maladies infectieuses (Institut Imagine et Université Rockefeller de New York).

Dans une revue de la littérature publiée dans la revue *Nature*, les chercheurs reviennent sur différentes études qui ont permis de montrer qu'au moins 20 % des cas de pneumopathies graves suite à une infection par le SARS-CoV-2 s'expliquent par des anomalies génétiques et immunologiques qui fragilisent la réponse immunitaire portée par les interférons de type I. Les auteurs décryptent également les mécanismes permettant d'expliquer comment ce défaut de la réponse immunitaire mène à la diffusion du virus dans tout l'organisme et aux états inflammatoires observés dans les formes sévères de la maladie.

<https://www.institutimagine.org/fr/covid-19-une-revue-pour-comprendre-les-facteurs-genetiques-et-immunologiques-responsables-des-1312>

Human genetic and immunological determinants of critical Covid-19 pneumonia.

<https://www.nature.com/articles/s41586-022-04447-0>

• **Covid-19 et auto-anticorps : l'influence de l'âge sur la mortalité** <https://www.institutimagine.org/fr/covid-19-et-auto-anticorps-linfluence-de-lage-sur-la-mortalite-1355>

The risk of Covid-19 death is much greater and age dependent with type I IFN autoantibodies.

<https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2200413119>

• **Formes sévères de Covid-19 chez les personnes vaccinées : un déficit immunologique expliquerait près d'un quart des très rares formes sévères observées chez les vaccinés**

<https://www.institutimagine.org/fr/covid-19-un-deficit-immunologique-expliquerait-pres-dun-quart-des-tres-rares-formes-severes-1370>

Vaccine breakthrough hypoxemic: Covid-19 pneumonia in patients with auto-Abs neutralizing type I IFNs, P. Bastard, et al., *Science Immunology*, juin 2022.

<https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.abp8966>.

• **Infections rares et infections fréquentes : mobiliser la génétique et l'immunologie pour comprendre**

<https://www.institutimagine.org/fr/la-genetique-et-limmunologie-des-infections-rares-un-outil-puissant-pour-comprendre-les-infections>

From rare disorders of immunity to common déterminants of infection : following the mechanistic thread.

[https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(22\)00851-0](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(22)00851-0).

Le projet des équipes Laboratoire de génétique humaine des maladies infectieuse a fait l'objet d'un dépôt de brevet et des discussions sont en cours avec des partenaires industriels, notamment Cerba, Biomérieux et Quantarix, en particulier dans le cadre du RHU COVIFERON.

Le projet des équipes Laboratoire d'Immunogénétique des maladies autoimmunes pédiatriques et Laboratoire de Réponses inflammatoires et réseaux transcriptomiques a également fait l'objet d'un dépôt de brevet.

Publications principales / premier ou dernier (co-)auteur

Aano T., Boisson B., Onodi F., et al. (2021) X-linked recessive TLR7 deficiency in ~1% of men under 60 years old with life-threatening Covid-19, *Sci Immunol*, 6(62), p. eabl4348.

<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abl4348>.

PMID: 34413140; PMCID: PMC8532080.

Bastard P., Rosen L.B., Zhang Q., et al. (2020) Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening Covid-19, *Science*, 370(6515), p. eabd4585.

<https://doi.org/10.1126/science.abd4585>.

Epub 2020 Sep 24. PMID: 32972996; PMCID: PMC7857397.

Bastard P., Zhang Q., Cobat A., Jouanguy E., Zhang S.Y., Abel L., Casanova J.-L. (2021) Insufficient type I IFN immunity underlies life-threatening Covid-19 pneumonia, *C R Biol*, 344(1), pp. 19-25.

<https://doi.org/10.5802/crbior.36>.

PMID: 34213846.

Bastard P, Zhang Q, Zhang SY, Jouanguy E, Casanova J.-L. (2022) Type I interferons and SARS-CoV-2: from cells to organisms, *Curr Opin Immunol*, 74, pp. 172-182.

<https://doi.org/10.1016/j.coi.2022.01.003>.

Epub 2022 Jan 25. PMID: 35149239; PMCID: PMC8786610.

Bastard P., Michailidis E., Hoffmann H.H., et al. (2021) Auto-antibodies to type I IFNs can underlie adverse reactions to yellow fever live attenuated vaccine, *J Exp Med*, 218(4), p. e20202486.

<https://doi.org/10.1084/jem.20202486>.

PMID: 33544838; PMCID: PMC7871457.

Bastard P., Gervais A., Le Voyer T., et al. (2021) Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of Covid-19 deaths, *Sci Immunol*, 6(62), p. eabl4340.

<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abl4340>.

PMID: 34413139; PMCID: PMC8521484.

Bastard P., Orlova E., Sozaeva L., et al. (2021) Preexisting autoantibodies to type I IFNs underlie critical Covid-19 pneumonia in patients with APS-1, *J Exp Med*, 218(7), p. e20210554.

<https://doi.org/10.1084/jem.20210554>.

PMID: 33890986; PMCID: PMC8077172.

Brodin P., Casari G., Townsend L., O'Farrelly C., Tancevski I., Löffler-Ragg J., Mogensen T.H., Casanova J.-L. Covid Human Genetic Effort (2022) Studying severe long Covid to understand post-infectious disorders beyond Covid-19, *Nat Med*, 28(5), pp. 879-882.

<https://doi.org/10.1038/s41591-022-01766-7>.

PMID: 35383311.

Casanova J.-L., Abel L. (2022) From rare disorders of immunity to common determinants of infection: Following the mechanistic thread, *Cell*, 185(17), pp. 3086-3103.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.07.004>.

PMID: 35985287; PMCID: PMC9386946.

Casanova J.-L., Su H.C. (2020) Covid Human Genetic Effort. A Global Effort to Define the Human Genetics of Protective Immunity to SARS-CoV-2 Infection, *Cell*, 181(6), pp. 1194-1199.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.016>.

Epub 2020 May 13. PMID: 32405102; PMCID: PMC7218368.

De Cevins C., Luka M., Smith N., et al. (2021) A monocyte/dendritic cell molecular signature of SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children with severe myocarditis, *Med (N Y)*, 2(9), pp. 1072-1092.e7.

<https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.08.002>.

Epub 2021 Aug 14. PMID: 34414385; PMCID: PMC8363470.

Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L., et al. (2020) Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe Covid-19 patients, *Science*, 369(6504), pp. 718-724.

<https://doi.org/10.1126/science.abc6027>.

Epub 2020 Jul 13. PMID: 32661059; PMCID: PMC7402632.

Hadjadj J., Planas D., Ouedrani A., et al. (2022) Immunogenicity of BNT162b2 vaccine against the Alpha and Delta variants in immunocompromised patients with systemic inflammatory diseases, *Ann Rheum Dis*, 81(5), pp. 720-728.

<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221508>.

Epub 2022 Jan 12. PMID: 35022159; PMCID: PMC8764707.

Hermine O., Mariette X., Tharaux P.L., Resche-Rigon M., Porcher R., Ravaud P.; CORIMUNO-19 Collaborative Group (2021) Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With Covid-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial, *JAMA Intern Med*, 181(1), pp. 32-40.

<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6820>.

Erratum in : *JAMA Intern Med*, 181(1), p. 144. Erratum in : *JAMA Intern Med*, 181(7), p. 1021. PMID: 33080017; PMCID: PMC7577198.

Hermine O., Mariette X., Porcher R., et al. (2022) Tocilizumab plus dexamethasone versus dexamethasone in patients with moderate-to-severe Covid-19 pneumonia: A randomised clinical trial from the CORIMUNO-19 study group, *EClinicalMedicine*, 46, p. 101362.

<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101362>.

PMID: 35350097; PMCID: PMC8949640.

Lévy R., Zhang P., Bastard P., et al. (2021) Monoclonal antibody-mediated neutralization of SARS-CoV-2 in an IRF9-deficient child, *Pnas USA*, 118(45), p. e2114390118.

<https://doi.org/10.1073/pnas.2114390118>.

PMID: 34702736; PMCID: PMC8609338.

Manry J., Bastard P., Gervais A., et al. (2022) The risk of Covid-19 death is much greater and age dependent with type I IFN autoantibodies, *Pnas USA*, 119(21), p. e2200413119.

<https://doi.org/10.1073/pnas.2200413119>.

Epub 2022 May 16. PMID: 35576468; PMCID: PMC9173764.

Neuraz A., Lerner I., Digan W., Paris N., Tsopra R., Rogier A., Baudoin D., Cohen K.B., Burgun A., Garcelon N., Rance B.; AP-HP/Universities/INSERM Covid-19 Research Collaboration; AP-HP Covid CDR Initiative. (2020) Natural Language Processing for Rapid Response to Emergent Diseases: Case Study of Calcium Channel Blockers and Hypertension in the Covid-19 Pandemic, *J Med Internet Res*, 22(8), p. e20773.

<https://doi.org/10.2196/20773>.

PMID: 32759101 PMCID: PMC7431235.

Plaçais L., Richier Q., Noël N., Lacombe K., Mariette X., Hermine O. (2022) Immune interventions in Covid-19: a matter of time?, *Mucosal Immunol*, 15(2), pp. 198-210.

<https://doi.org/10.1038/s41385-021-00464-w>.

Epub 2021 Oct 28. PMID: 34711920; PMCID: PMC8552618.

Puel A., Bastard P., Bustamante J., Casanova J.-L. (2022) Human autoantibodies underlying infectious diseases, *J Exp Med*, 219(4), p. e20211387.

<https://doi.org/10.1084/jem.20211387>.

Epub 2022 Mar 23. PMID: 35319722; PMCID: PMC8952682.

Richier Q., Plaçais L., Lacombe K., Hermine O. (2021) Covid-19 : encore une place pour le tocilizumab ? [Covid-19: Still a place for tocilizumab?], *Rev Med Interne*, 42(2), pp. 73-78 [French].

<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.11.016>.

Epub 2020 Nov 27. PMID: 33288230; PMCID: PMC7691818.

Rossignol J., Ouedrani A., Livideanu C.B., et al. (2022) Effective Anti-SARS-CoV-2 Immune Response in Patients With Clonal Mast Cell Disorders, *J Allergy Clin Immunol Pract*, 10(5), pp. 1356-1364.e2.

<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.12.038>.

Epub 2022 Jan 21. PMID: 35074600; PMCID: PMC8780123.

Sancho-Shimizu V., Brodin P., Cobat A., et al. (2021) SARS-CoV-2-related MIS-C: A key to the viral and genetic causes of Kawasaki disease?, *J Exp Med*, 218(6), p. e20210446.

<https://doi.org/10.1084/jem.20210446>.

PMID: 33904890; PMCID: PMC8080850.

Toubiana J., Cohen J.-F., Brice J., et al. (2021) Distinctive Features of Kawasaki Disease Following SARS-CoV-2 Infection: a Controlled Study in Paris, France, *J Clin Immunol*, 41(3), pp. 526-535.

<https://doi.org/10.1007/s10875-020-00941-0>.

Epub 2021 Jan 4. PMID: 33394320; PMCID: PMC7780601.

Toubiana J., Poirault C., Corsia A., et al. (2020) Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study, *BMJ*, 369, p. m2094.

<https://doi.org/10.1136/bmj.m2094>.

PMID: 32493739; PMCID: PMC7500538.

Zhang Q., Bastard P.; Covid Human Genetic Effort, Cobat A., Casanova J.-L. (2022) Human genetic and immunological determinants of critical Covid-19 pneumonia, *Nature*, 603(7902), pp. 587-598.

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04447-0>.

Epub 2022 Jan 28. PMID: 35090163; PMCID: PMC8957595.

Zhang Q., Cobat A., Bastard P., Notarangelo L.D., Su H.C., Abel L., Casanova J.-L., Covid Human Genetic Effort (2021) Association of rare predicted loss-of-function variants of influenza-related type I IFN genes with critical Covid-19 pneumonia, *J Clin Invest*, 131(15), p. e152474.

<https://doi.org/10.1172/JCI152474>.

PMID: 34166232; PMCID: PMC8321559.

Zhang Q., Bastard P., Bolze A., Jouanguy E., Zhang S.Y., Covid Human Genetic Effort, Cobat A., Notarangelo L.D., Su H.C., Abel L., Casanova J.-L. (2020) Life-Threatening Covid-19: Defective Interferons Unleash Excessive Inflammation, *Med (N Y)*, 1(1), pp. 14-20.

<https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.12.001>.

PMID: 33363283; PMCID: PMC7748410.

Zhang Q., Bastard P., Liu Z., Le Pen J., et al. (2020) Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening Covid-19, *Science*, 370(6515), p. eabd4570.

<https://doi.org/10.1126/science.abd4570>.

Epub 2020 Sep 24. PMID: 32972995; PMCID: PMC7857407.

Zhang S.Y., Zhang Q., Casanova J.-L., Su H.C., Covid Team (2020) Severe Covid-19 in the young and healthy: monogenic inborn errors of immunity?, *Nat Rev Immunol*, 20(8), pp. 455-456.

<https://doi.org/10.1038/s41577-020-0373-7>.

PMID: 32555547; PMCID: PMC7302118.

Appel à projets Recherche hospitalo-universitaire en santé (RHU) – vague 4 | 2018

RECORDS Reconnaissance rapide des sEpsis sensibles ou résistants aux CORTicostéroïDeS

Le projet a commencé en février 2020 et se terminera en février 2025. Il bénéficie d'une aide France 2030 de 9920 000 €.

Partenaires

AP-HP | Belgian Volition | Biothelis | CEA | ELICE | École Polytechnique | Inserm | PrimaDiag

Responsable du projet

Djillali Annane | djillali.annane@aphp.fr
AP-HP, FHU SEPSIS, DMU 8 Neurolocomoteur et Handicaps – UVSQ/Inserm, Laboratoire 21 « Infection et Inflammation », UMR1173

Objectifs

Le sepsis est la conséquence d'une réponse immunitaire inadaptée à un pathogène mettant en jeu le pronostic vital. Cette réponse inadaptée résulte d'une inflammation systémique associée à des dommages d'organes pouvant aboutir au décès. Le sepsis affecte 49 millions de personnes par an dans le monde et engendre 11 millions de décès. Un décès sur cinq par an dans le monde est attribuable au sepsis. Le coût du sepsis pour les systèmes de santé est supérieur à 24 milliards de dollars (US), représentant 6,2 % des dépenses hospitalières en 2013 (WHO 2020). L'objectif du RHU4 RECORDS est de développer des méthodes de détection rapide des patients sensibles ou résistants aux corticostéroïdes. Cet objectif est crucial pour une meilleure prise en charge des patients dans le sepsis et dans le cas d'épisodes pandémiques graves comme la Covid-19 dont les cas sévères sont des sepsis viraux.

Résultats majeurs

Le RHU RECORDS a rapidement contribué à évaluer puis démontrer l'intérêt des corticoïdes dans la prise en charge des formes sévères de Covid-19. Dans ce cadre, une étroite collaboration a été mise en place avec la plateforme internationale REMAP-CAP, dont D. Annane est membre du comité de pilotage. Simultanément, le réseau CRICS-TRIGGERSEP (en charge de l'axe 1 du RHU) a conduit un essai en double aveugle comparant l'hydrocortisone à un placebo chez les patients admis en réanimation pour une pneumonie Covid. Une autre collaboration, avec la société chinoise de réanimation, nous a permis de contribuer à l'analyse des données chinoises sur les corticoïdes et la Covid-19. Enfin, RECORDS a également été partenaire du groupe REACT de l'OMS pour synthétiser les données sur la corticothérapie dans la Covid-19. Toutes ces collaborations ont donné lieu à de nombreuses publications scientifiques.

Les travaux en cours dans le RHU visent à établir une éventuelle signature moléculaire de résistance aux corticoïdes dans la Covid-19.

Nous avons mis au profit de la recherche sur la Covid-19 l'approche multi-omique organisée dans le cadre du RHU. Ainsi, nous avons pu mettre en évidence une signature spécifique de la Covid-19 au niveau de l'air exhalé et avons déposé un brevet. Nos travaux se poursuivent afin de mettre au point un « nez électronique » spécifique de la Covid-19 (projet ANR : COVINose, ANR-21-CO12-0004). L'expertise des partenaires du RHU a permis de contribuer à l'approche immunomodulatrice de la Covid-19. Nous avons obtenu des résultats préliminaires intéressants dans le cadre de la modulation de la voie terminale du complément. Par ailleurs, dans le cadre de notre collaboration avec la plateforme REMAP-CAP, nous avons pu établir l'intérêt de l'inhibition du récepteur à l'IL-6 dans les formes sévères de Covid-19 et sommes en cours d'évaluation de nombreuses autres approches.

Cinq publications majeures parmi les 20 publications de RECORDS sur SARS-CoV-2

Annane D., Heming N., Grimaldi-Bensouda L., et al. (2020) Eculizumab as an emergency treatment for adult patients with severe COVID-19 in the intensive care unit: A proof-of-concept study. *EClinicalMedicine*, 28:100590. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100590>. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33173853 PMCID: PMC7644240

Liu J., Zhang S., Dong X., et al. (2020). Corticosteroid treatment in severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome, *J Clin Invest*, 130(12), pp. 6417-6428. <https://doi.org/10.1172/JCI140617>. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33141117 PMCID: PMC7685724

Dequin P.-F., Heming N., Meziani F., et al. (2020). Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial, *JAMA*, 324(13), pp. 1298-1306. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16761>. Epub 2020 Sept 2. PMID: 32876689 PMCID: PMC7489432

Arabi Y.M., Gordon A.C., Derde L.P.G., et al. (2021) Lopinavir-ritonavir and hydroxychloroquine for critically ill patients with COVID-19: REMAP-CAP randomized controlled trial, *Intensive Care Med*. 47(8), pp. 867-886. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06448-5>. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34251506 PMCID: PMC8274471

Zhu A., Real F., Capron C., et al. (2022) Infection of lung megakaryocytes and platelets by SARS-CoV-2 anticipate fatal COVID-19, *Cell Mol Life Sci*, 79(7), pp. 365-382. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04318-x>. Epub 2022 Jun 16. PMID: 35708858 PMCID: PMC9201269

LES PROJETS DANS LE DOMAINE DES SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES

Dans le domaine des sciences humaines et sociales, plusieurs projets relevant de différentes actions ont développé des études sur la Covid-19. Depuis janvier 2020, cinq LabEx, mais aussi cinq EquipEx, deux EUR (École Universitaire de Recherche) et un PPR MOPGA (Programme Prioritaire de Recherche Make Our Planet Great Again) se sont rapidement impliqués dans des études sur la Covid-19 sous la forme d'enquêtes qui ont abouti à des publications et à la mise en place de séminaires.

Dans ces travaux au moins huit thématiques ont été explorées.

- **Les conséquences économiques, collectives et individuelles, de la pandémie** (LabEx IAM-TSE : École d'économie de Toulouse, Université Fédérale Toulouse Midi-Pyrénées voir EUR CHESS ; LabEx CASD : Développement et construction d'un centre d'accès sécurisé distant aux données confidentielles, Centre d'Accès Sécurité aux Données ; LabEx LIEPP : Laboratoire Interdisciplinaire d'Évaluation des Politiques Publiques, Université de Paris ; EUR CHESS : Toulouse Graduate School défis en économie et sciences sociales quantitatives, Université de Toulouse).

- **Les conséquences sur le marché et le monde du travail** (LabEx CASD).

- **La caractérisation des paramètres sociodémographiques liés à la pandémie** (LabEx SMS : Structuration des mondes sociaux, Université Fédérale Toulouse Midi-Pyrénées ; LabEx SITES : Sciences, Innovations et Techniques en Société, Université Gustave-Eiffel ; LabEx IPOPS : Individu, Population, Société, INED ; EquipEx MATRICE : Entre mémoire individuelle et mémoire sociale : les nécessités et les outils de l'innovation, COMUE HESAM).

- **L'impact de la pandémie sur le milieu scolaire et notamment sur le décrochage scolaire** (LabEx CASD).

- **L'impact de la pandémie sur le milieu hospitalier** et notamment sur la capacité de résilience et de réorganisation du système de santé (LabEx SITES, LabEx CASD).

- **Les réactions individuelles et collectives à la vaccination et à la mise en place des gestes barrières** (EUR FRONTCOG : Frontières en cognition, Paris Sciences Lettres).

- **Les actions publiques contre la pandémie sous la forme d'expression de conseils ou de partage des connaissances** (MOPGA CLIMHB : Changement climatique, migrations et systèmes de santé, IRD Marseille).

- **L'impact de la pandémie sur les conditions sociales** et notamment sur celui des inégalités, et enfin sur les dimensions psychologiques individuelles, comme le bien-être de l'individu et particulièrement celui de l'enfant, et aussi sur des dimensions psychopathologiques, notamment sur les troubles cognitifs résiduels suite à la maladie (LabEx DIME SHS : Données, infrastructure, méthodes d'enquêtes en SHS, Fondation Nationale Sciences Politiques / Sciences Po ; EUR FRONTCOG, EquipEx RECONAI : Plateforme de recherche sur les cohortes d'enfants suivis depuis la naissance, INED Paris).

Liste des activités de recherche financées par France 2030 en lien avec la Covid-19 dans le domaine des sciences humaines et sociales

LabEx iPOPS - Individu, Population, Société

Responsable du projet : Magda Tomasini | **Établissement coordinateur :** Institut National d'Études Démographiques (INED Paris) | **Durée :** 2015-2024 | **Aide allouée :** 9,6 M€

Thèmes : En sciences de la population, le LabEx présente un axe de recherche orienté sur la « dynamique familiale et vieillissement : passage à la retraite et entrée dans la dépendance ».

Actions en lien avec la problématique Covid : Le LabEx finance, pour deux ans un projet post-doc sur la Covid-19 en Inde qui a donné lieu à la publication de trois articles.

LabEx LIEPP - Laboratoire Interdisciplinaire d'Évaluation des Politiques Publiques

Responsable du projet : Bruno Palier / Anne Revillard | **Établissement coordinateur :** Université de Paris | **Durée :** 2011-2022 | **Aide allouée :** 10 M€

Thèmes : Évaluation des politiques publiques.

Actions en lien avec la problématique Covid : Le LabEx participe à plusieurs projets de recherche qui portent sur la Covid ou incluent un questionnement sur l'impact de l'épidémie : 1) étude de l'impact post-épidémique du virus sur l'économie ; 2) étude de l'accès à l'avortement dans le contexte de la pandémie. De plus, plusieurs séminaires ont été organisés qui ont porté sur le thème de la Covid (Social Consequences of the Confinement ; European Welfare states during and after the Covid crisis ; Covid-19 and policy evaluation ; Séminaire PRESAGE-LIEPP : « Crise sanitaire, confinement et inégalités de genre au travail »).

LabEx SITES : Sciences, Innovations et Techniques en Société

Responsable du projet : Marc Barbieri | **Établissement coordinateur :** Université Gustave-Eiffel | **Durée :** 2011-2022 | **Aide allouée :** 4,5 M€

Thèmes : Création d'un centre dans le domaine interdisciplinaire des études de la science, de la technologie et de l'innovation dans les sociétés.

Actions en lien avec la problématique Covid : Le LabEx est impliqué dans plusieurs projets de recherche portés par des laboratoires qu'il soutient : il est partenaire : 1) d'un projet Flash Covid qui porte sur la production des tests du SARS-CoV ; 2) d'une enquête collective sur les dynamiques d'usage des tests Covid et les stratégies de réponse à la pandémie ; 3) d'une enquête collective sur les réorganisations du travail de soin (hôpital, soins de suite, médecine générale) dans le contexte de la pandémie ; et 4) d'une enquête sur la diaspora chinoise en France et la pandémie.

LabEx SMS - Structuration des mondes sociaux

Responsable du projet : Michel Grossetti | **Établissement coordinateur :** Université Fédérale Toulouse Midi-Pyrénées | **Durée :** 2011-2024 | **Aide allouée :** 11,16 M€

Thèmes : Construction d'une conception renouvelée des formes de structuration des mondes sociaux en s'appuyant sur l'analyse de réseaux.

Actions en liens avec la problématique Covid : Le LabEx SMS est impliqué dans l'enquête VICO qui porte sur l'étude des effets de la crise en fonction de différents paramètres sociodémographiques, notamment celui des inégalités. VICO s'appuie sur les résultats d'une grande enquête par questionnaire réalisée au printemps 2020 auprès d'un échantillon de la population française de plus de 16000 personnes. L'enquête VICO fait l'objet actuellement d'une deuxième phase auprès de 5 400 personnes. Le projet Vico a aussi été financé dans l'Appel à projets RA-Covid-19 – Vague 8.

EquipEx CASD - Développement et construction d'un centre d'accès sécurisé distant aux données confidentielles

Responsable du projet : Kamel Gadouche | **Établissement coordinateur :** Centre d'Accès Sécurité aux Données (Île-de-France) | **Durée :** 2011-2019 | **Aide allouée :** 3,9 M€

Thèmes : Développement d'un centre d'accès sécurisé distant aux données confidentielles pour la recherche française en sciences sociales et en économie.

Actions en lien avec la problématique Covid : L'EquipEx participe à plusieurs projets de recherche, avec plusieurs partenaires (INED, Université Paris 1, EHESP, PSE, Sciences Po Paris, ENSAE), qui concernent la cartographie spatio-temporelle : 1) de la diffusion de la Covid-19 dans les eaux usées ; 2) de l'étude de la mortalité liée au Covid en fonction du niveau économique des communes ; 3) de l'étude des effets des dispositifs d'activité partielle sur les salariés et les entreprises pendant la crise sanitaire et économique ; 4) de l'impact des mesures en soutien à l'économie et aux entreprises ; 5) de l'évaluation des conséquences économiques individuelles et sociétales du veuvage prématuré suite à la pandémie Covid-19 ; 6) de l'étude du marché du travail français pendant la crise de Covid ; 7) de l'étude du décrochage scolaire lié à la pandémie ; 8) de l'étude de l'impact de la crise sanitaire sur les mobilités, les projets, les aspirations professionnelles, les compétences et le travail (IMPACT) ; 9) de l'étude des conditions de travail en milieu hospitalier et qualité des soins ; et 10) de l'étude de la façon dont la crise sanitaire a impacté le marché du travail et les secteurs professionnels.

EquipEx DIME-SHS - Données, infrastructure, méthodes d'enquêtes en SHS

Responsable du projet : Nicolas Sauger | **Établissement coordinateur :** Fondation Nationale Sciences Politiques / Sciences Po | **Durée :** 2019-2020 | **Aide allouée :** 10,387 M€

Thèmes : Infrastructure de recherche pour la conception et le développement d'outils, construits à partir des nouvelles technologies, visant la production, la diffusion et la réutilisation de données.

Actions en lien avec la problématique Covid : Le panel ELIPSS, qui fait partie de l'EquipEx DIME-SHS, a participé au projet « Coping with Covid », financé sur le programme Flash Covid de l'ANR. Ce projet identifie notamment les conséquences des périodes de confinement sur le bien-être, les inégalités et les pratiques sociales ordinaires. Les résultats de ce dispositif ont d'ores et déjà été publiés dans cinq « *policy briefs* », un article dans une revue à comité de lecture, un chapitre d'ouvrage et un *working paper*.
<https://www.sciencespo.fr/osc/en/content/coping-covid-19.html>

EquipEx LIFE OBS - Observatoire français des parcours de vie

Responsable du projet : Arianne Pailh | **Établissement coordinateur :** INED Paris | **Durée :** 2021-2029 | **Aide allouée :** 12,8 M€

Thèmes : Infrastructure pour la collecte et la diffusion des données sur la dynamique du parcours de vie, les arrangements familiaux et les tendances démographiques.

Actions en lien avec la problématique Covid : Cette action finance plusieurs enquêtes en population générale. Parmi elles, l'enquête Envie (Enquête sur la vie affective des jeunes adultes), qui sera finalisée en 2023, porte en partie sur les pratiques sociales et sexuelles durant la période de pandémie de Covid-19.

EquipEx MATRICE - Entre mémoire individuelle et mémoire sociale : les nécessités et les outils de l'innovation

Responsable du projet : Denis Peschanski | **Établissement coordinateur :** COMUE HESAM | **Durée :** 2011 -2019 | **Aide allouée :** 2,7 M€

Thèmes : Relation entre mémoire individuelle et collective du patrimoine culturel historique. Étude à l'aide d'une nouvelle plateforme technologique.

Actions en lien avec la problématique Covid : Enquête réalisée au cours du premier confinement, puis lors du postconfinement qui a pour but de comprendre l'impact de la pandémie et du confinement en fonction de différents critères sociodémographiques et les modalités de confinement. Ce travail a donné lieu à l'édition d'un numéro spécial sur la pandémie de la *Revue de Neuropsychologie*.

EquipEx RE-CO-NAI - Plateforme de recherche sur les cohortes d'enfants suivis depuis la naissance

Responsable du projet : Marie-Aline Charles | **Établissement coordinateur :** INED Paris | **Durée :** 2012-2022 | **Aide allouée :** 13 M€

Thèmes : Développement d'une plateforme de recherche sur les cohortes d'enfants suivis depuis la naissance (cohortes ELFE : Étude longitudinale française de l'enfance) et EPIPAGE 2 : Épidémiologie des petits âges gestationnels). Ces cohortes visent à comprendre comment les conditions périnatales et les facteurs environnementaux de l'enfant affectent le développement, la santé et la socialisation des enfants, de la période intra-utérine à l'adolescence.

Actions en lien avec la problématique Covid : l'EquipEx est impliqué dans le projet de recherche Sapris qui collecte auprès des grandes cohortes (dont Elfe et EpiPAGE de Re-Co-Nai) des données sociologiques sur le confinement et des données sérologiques sur la maladie. L'EquipEx a permis de déployer très rapidement une enquête sur les conditions de vie des enfants de 8 ans pendant la pandémie.

EUR CHESS - Toulouse Graduate School défis en économie et sciences sociales quantitatives

Responsable du projet : Christian Gollier | **Établissement coordinateur :** Université de Toulouse (Capitole) | **Durée :** 2018-2028 | **Aide allouée :** 52,9 M€

Thèmes : Équiper la recherche en économie des outils des autres sciences sociales pour répondre aux défis sociaux.

Actions en lien avec la problématique Covid : L'EUR CHESS développe plusieurs projets en lien avec la problématique de la Covid : 1) des actions de communication spécifiques liées au Covid-19 (magazine spécial TSE, 2 webinaires grand public Covid) ; et 2) des séminaires hebdomadaires consacrés au Covid. Dix-sept articles scientifiques ont été publiés par des chercheurs associés à l'EUR (<https://www.tse-fr.eu/fr/coronavirus>).

EUR FRONTCOG : frontières en cognition, PSL programme de master et doctorat en sciences cognitives

Responsable du projet : Charlotte Jacquemot | **Établissement coordinateur :** PSL (Paris Sciences Lettres) | **Durée :** 2018-2027 | **Aide allouée :** 13,6 M€

Thèmes : Approche de sciences cognitives pour la compréhension du cerveau humain, étude des mécanismes psychologiques et biologiques des fonctions mentales.

Actions en lien avec la problématique Covid : L'EUR FRONTCOG est impliqué dans deux projets ANR. Le premier porte sur l'analyse des données issues d'échantillons représentatifs afin d'évaluer le niveau de compréhension de l'épidémie, les réactions face à la vaccination et leurs raisons, la façon d'augmenter l'adoption des gestes barrières pour informer les futures campagnes de communication du gouvernement, et l'étude de la désorientation sociale, psychologique et politique liée à la crise créée par la pandémie.

Le second projet porte sur l'étude des conséquences neurologiques et neuropsychologiques, en termes de troubles cognitifs résiduels, quelques mois après la phase aiguë de la maladie. De plus, des chercheurs de l'EUR sont membres de Adios Corona (www.adioscorona.org), un collectif scientifique et indépendant de chercheurs qui fournit des explications et des conseils pour agir contre la pandémie de Covid-19.

MPGA CLIMHB - Changement climatique, migrations et systèmes de santé

Responsable du projet : Valery Ridde | **Établissement coordinateur :** IRD Marseille | **Durée :** 2019-2023 | **Aide allouée :** 0,750 M€

Thèmes : Étude du lien du changement climatique et des processus de résilience avec les migrations et les systèmes de santé.

Actions en lien avec la problématique Covid : Le projet est impliqué dans le projet HoSPiCovid (<https://u-paris.fr/projet-hospicovid>), qui correspond à une étude internationale sur la résilience des systèmes de santé publique face à la pandémie de Covid-19. HoSPiCovid est l'un des quinze projets d'Université Paris Cité, lauréats de l'appel ANR Flash Covid-19. Son objectif est de développer une stratégie efficace basée sur le partage des connaissances apprises entre les pays.

École Universitaire de Recherche (EUR) – vague 1 | 2017

CHES Toulouse Graduate School Challenges in Economics and Quantitative Social Sciences

Le projet a commencé en décembre 2018 et a duré 45 mois (jusqu'en septembre 2022). Il bénéficie d'une aide France 2030 de 19,854 M€.

Partenaires

Université Toulouse 1 Capitole | Toulouse School of Economics – Fondation Jean-Jacques Laffont | CNRS | INRAE

Responsable du projet

Christian Gollier | christian.gollier@tse-fr.eu
Toulouse School of Economics TSE-R

— Recherche d'une stratégie optimale pour ajuster le nombre de personnes infectées aux capacités hospitalières et atteindre l'immunité collective

Laurent Miclo, directeur de recherche CNRS, mathématiques, chercheur à Toulouse School of Economics

Objectifs

Lors de l'épidémie de la Covid-19, on a entendu qu'il fallait « aplatis la courbe », c'est-à-dire réduire le nombre B de contacts des individus par unité de temps, de sorte que le nombre de personnes infectées ne dépasse pas les capacités hospitalières, et ce jusqu'à ce que l'immunité collective soit atteinte et « quoi qu'il en coûte ».

Nous nous sommes interrogés sur la pertinence de cette stratégie (d'autant plus qu'elle n'était pas appliquée de la même manière en Suède et en France, pays des co-auteurs).

On a considéré le modèle épidémiologique SIR le plus simple, mis une contrainte sur le nombre d'infectés admissibles, et supposé que le coût économique de la réduction de B était linéaire (en la différence absolue par rapport à sa valeur usuelle). Puis nous avons cherché la stratégie optimale pour résoudre ce problème d'optimisation sous contrainte.

Résultats majeurs

La stratégie optimale s'est révélée être : de ne rien faire jusqu'à ce que la contrainte hospitalière soit atteinte, puis prendre les mesures permettant de maintenir cette contrainte jusqu'à ce que l'immunité collective soit atteinte. Ceci se traduit par un saut vers le bas de B important quand la contrainte est atteinte pour la première fois (confinement fort), puis un relâchement progressif (et explicite en termes des données du problème) des mesures permettant de réduire B , jusqu'à ce qu'il retrouve sa valeur usuelle au moment où l'immunité collective est atteinte. Cette stratégie, différente de celle « d'aplatir la courbe », reste optimale si un coût proportionnel aux nombres d'infectés (et donc aussi au nombre des décès engendrés) est rajouté, à condition qu'il reste en dessous d'un certain seuil explicite.

Deux principaux reproches peuvent être faits à cette approche :
1) elle maintient le système hospitalier sous tension maximale durant tout le temps que la contrainte est en cours ;
2) l'hypothèse des coûts de réduction de B devrait plutôt être

convexe, les premières mesures (lavage des mains, distanciation sociale...) n'étant pas très chères (mathématiquement, on pourrait aussi argumenter que la valeur usuelle de B devant correspondre à un équilibre sous-jacent, s'en éloigner amène un terme quadratique en première approximation).

Néanmoins, ces simplifications ont permis de mener les calculs jusqu'au bout. Ceux-ci ne doivent pas être considérés au pied de la lettre, mais seulement comme une indication générale. Deux preuves ont été fournies des résultats ci-dessus, l'une basée sur les équations d'Euler-Lagrange et l'autre sur l'approche de Hamilton-Jacobi, que l'on trouvera respectivement dans la prépublication (non soumise) et la publication ci-dessous. L'avantage de la seconde est d'être plus simple, car on dispose d'un candidat pour la solution optimale. La première preuve a l'avantage de fournir une piste permettant d'approcher numériquement les solutions optimales quand nos hypothèses ne sont pas satisfaites.

Production scientifique et valorisation

Miclo Laurent, Spiro Daniel, Weibull Jörgen (2020) Optimal epidemic suppression under an ICU constraint, *arXiv* [preprint]. <https://arxiv.org/abs/2005.01327>.

Miclo Laurent, Spiro Daniel, Weibull Jörgen (2022) Optimal epidemic suppression under an ICU constraint: an analytical solution, *Journal of Mathematical Economics*, 101, p. 102669. <https://doi.org/10.1016/j.jmateco.2022.102669>.

— Influence des cycles d'emprisonnement des détenus aux États-Unis sur l'expansion de l'épidémie de Covid-19 dans les communautés voisines

Daniel Chen, directeur de recherche CNRS, économie et droit, chercheur à Toulouse School of Economics et à l'IAST

Objectifs

L'objectif est de déterminer l'effet des cycles d'emprisonnement des détenus aux États-Unis sur l'expansion de l'épidémie de Covid-19 dans les communautés voisines.

Résultats majeurs

Daniel Chen (TSE et IAST) et ses co-auteurs ont publié trois articles qui examinent la relation entre le cycle d'emprisonnement (c'est-à-dire le cycle des individus qui sont transférés entre différentes prisons) et l'épidémie de Covid-19 dans les communautés voisines. Les prisons peuvent agir comme des accélérateurs épidémiologiques, car elles accueillent des détenus en bonne santé qui sont ensuite infectés en raison d'une mauvaise hygiène et de la surpopulation dans les établissements pénitentiaires. Ensuite, ils sont relâchés dans leurs communautés en quelques jours ou quelques semaines (car les prisons ont généralement tendance à héberger des détenus en attente de jugement) et contribuent ainsi à une propagation accrue de la maladie. De surcroît, comme la plupart des détenus appartiennent à des couches marginalisées de la société, ils sont plus vulnérables aux maladies infectieuses telles que la Covid-19.

Production scientifique et valorisation

Eric Reinhart, Daniel L. Chen (2021) Association of Jail Decarceration and Anticontagion Policies With Covid-19 Case Growth Rates in US Counties, *JAMA Network Open*, 4(9), p. e2123405. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.23405>.

Eric Reinhart, Daniel L. Chen (2021) Carceral-community epidemiology, structural racism, and Covid-19 disparities, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(21), p. e2026577118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2026577118>.

Eric Reinhart, Daniel L. Chen (2020) Incarceration And Its Disseminations: Covid-19 Pandemic Lessons From Chicago's Cook County Jail, *Health Affairs*, 39(8), pp. 1412-1418. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2020.00652>.

— Une enquête en Europe et dans le monde pour déterminer les priorités médicales selon leur acceptabilité

Jean-François Bonnefon, directeur de recherche CNRS, chercheur TSE

Objectifs

La pandémie de Covid a demandé à plusieurs reprises d'articuler les priorités publiques en matière de distribution de ressources médicales rares. En début d'épidémie, toutes les nations ont eu à faire face à la possibilité d'un déficit de ressources de réanimation, conduisant à choisir qui, de plusieurs patients, serait maintenu en vie. Plus tard dans l'épidémie, avec la découverte d'un vaccin, les États ont eu à décider qui serait prioritaire pour une dose au sein de leur population ; et dans quelle mesure céder une partie de leur stock vaccinal à des pays en voie de développement durement touchés par l'épidémie. L'EUR CHESSE a mené, sur toutes ces questions, un travail de mesure de l'opinion publique à travers l'Europe et le monde, pour documenter les politiques de priorité médicale les plus acceptables ou les plus clivantes parmi les citoyens.

Résultats majeurs

Les préférences des citoyens en matière de priorité de vaccination sont relativement homogènes au travers des pays et des couches sociales de chaque pays. Une enquête menée dans 13 pays a montré que pour tous les niveaux d'éducation, de revenu, ou d'opinion politique, les citoyens acceptent généralement de donner la priorité aux plus vulnérables ; la vulnérabilité pouvant être définie soit comme la probabilité de décéder d'une forme grave (étroitement liée à l'âge), soit comme la probabilité d'exposition à des personnes contagieuses (étroitement liée à l'activité professionnelle). De façon similaire, une enquête menée auprès de sept pays riches a montré que la moitié des citoyens approuvent le don de vaccins à des pays moins riches, une majorité de ceux-ci souhaitant cependant que ce don ne dépasse pas 10 % des stocks. En matière de priorité d'allocation des ressources de réanimations, les opinions sont beaucoup moins consensuelles. De fait, le seul point commun entre les opinions de 20 pays est le fort clivage entre la partie de la population qui souhaite éviter tout critère de priorité (au profit de systèmes de type premier arrivé premier servi), et la partie de la

population qui est prête à accepter tous les critères envisageables, même les plus controversés (comme la qualité de vie projetée ou l'utilité sociale du patient).

Production scientifique et valorisation

R. Duch, L.S.J. Roope, M. Violato, M.F. Becerra, T. Robinson, J.F. Bonnefon, J. Friedman, P. Loewen, P. Mamidi, A. Melegaro, M. Blanco, J. Vargas, J. Seither, P. Candio, A.G. Cruz, X. Hua, A. Barnett, P.M. Clarke (2021) Citizens from 13 countries share similar preferences for Covid-19 vaccine allocation priorities, *PNAS*, 118 (38), p. e2026382118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2026382118>.

P.M. Clarke, L.S.J. Roope, P.J. Loewen, J.F. Bonnefon, A. Melegaro, J. Friedman, M. Violato, A. Barnett, R. Duch (2021) Public opinion on global rollout of Covid-19 vaccines, *Nature Medicine*, 27, pp. 935-936. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01322-9>.

E. Awad, B. Bago, J.F. Bonnefon, N.A. Christakis, I. Rahwan, A. Shariff (2022) Polarized citizen preferences for the ethical allocation of scarce medical resources in twenty countries. *Medical Decision Making Policy & Practice*, 7(2), p. 23814683221113573. <https://doi.org/10.1177/23814683221113573>.

— Un modèle économique pour le contrôle des coûts de la pandémie de Covid-19

Christian Hellwig, professeur, économie, Université de Toulouse 1 Capitole, directeur scientifique Toulouse School of Economics

Objectifs

Dans leur article, « *The Hammer and the Dance : Equilibrium and Optimal Policy during a Pandemic Crisis* », Tiziana Assenza, Fabrice Collard, Martial Dupaigne, Patrick Fève, Christian Hellwig, Sumudu Kankanamge, Nicolas Werquin (tous des macroéconomistes affiliés à TSE) posent la question de savoir comment les gouvernements doivent concilier contrôle de la pandémie de Covid-19 et limitation de ses coûts économiques. Les auteurs développent un cadre théorique intégrant un jeu d'interaction économique stylisé dans un modèle S-I-R dynamique de propagation épidémique pour faire la lumière sur les compromis entre des objectifs de politique économique et sanitaire potentiellement concurrents lors d'une crise pandémique caractérisée par : 1) une propagation rapide ; et 2) une transmission asymptomatique.

Résultats majeurs

Les résultats montrent que les stratégies épidémiologiques mises en œuvre pour contenir la pandémie – qualifiées à juste titre de « marteau et de danse » – reposent également sur des principes économiques solides qui vont au-delà des arguments médicaux habituels. Les objectifs sanitaires et économiques ne s'excluent pas mutuellement.

Tiziana Assenza, Fabrice Collard, Patrick Fève, Christian Hellwig et Sumudu Kankanamge sont professeurs à TSE. Martial

Dupaigne et Nicolas Werquin sont des chercheurs affiliés à TSE et, respectivement, à l'Université de Montpellier et à La Federal Reserve Bank de Chicago.

Production scientifique et valorisation

Tiziana Assenza, Fabrice Collard, Martial Dupaigne, Patrick Fève, Christian Hellwig, Sumudu Kankanamge, Nicolas Werquin, The Hammer and the Dance: Equilibrium and Optimal Policy during a Pandemic Crisis, CEPR Discussion Paper no 14731/2020. <https://cepr.org/publications/dp14731>.

Tiziana Assenza, Fabrice Collard, Martial Dupaigne, Patrick Fève, Christian Hellwig, Sumudu Kankanamge, Nicolas Werquin, The Hammer and the Dance: Equilibrium and Optimal Policy during a Pandemic Crisis, VOXEU.ORG column, 15 mai 2020. <https://cepr.org/voxeu/columns/hammer-and-dance-health-and-economic-objectives-are-not-mutually-exclusive-after-all>.

— Modélisation de l'évolution de la Covid-19 en fonction des dépenses de santé, du capital santé et de la pollution

Manh-Hung Nguyen, chargé de recherche à l'INRAE, membre de Toulouse School of Economics

Objectifs

Notre modèle de croissance optimale est issu de la dynamique de l'économie, de l'environnement et de l'évolution à long terme du modèle biologique. Nous endogénéisons l'évolution des maladies en la faisant dépendre des dépenses de santé, du capital santé et de la pollution. Le capital santé affecte l'évolution de la maladie à la fois en réduisant le taux de contact effectif et en augmentant le taux de guérison de la maladie. Ce modèle et la méthodologie développée devraient être utiles aux différents modèles biologiques d'étude de la relation entre les systèmes biologiques, l'économie et l'environnement. Il permet également de comprendre les problèmes d'évolution des populations en écologie et les conséquences des politiques publiques, notamment les taxes pigouviennes.

Résultats majeurs

Nous étudions l'effet de la mortalité liée à la maladie lorsqu'à long terme celle-ci devient (Covid-19) endémique et que l'immunité peut échouer. Nous caractérisons la décision optimale de quarantaine et la manière dont l'état d'endémie évolue en fonction de l'efficacité de la quarantaine, de la productivité du travail à domicile, du taux de mortalité dû à la maladie et de l'échec de l'immunité. Nous modélisons également l'interaction entre les maladies infectieuses (Covid-19), la pollution et les résultats économiques dans un modèle d'équilibre général dynamique. Nous mettons en évidence les pertes économiques et sanitaires dues aux externalités de la maladie et de la pollution, examinons les résultats socialement efficaces et caractérisons leur décentralisation par le biais de taxes pigouviennes dynamiques. Les résultats socialement efficaces ont suscité une pollution plus élevée que les résultats compétitifs, ce qui remet en question les espoirs d'une reprise verte.

Production scientifique et valorisation

Aditya Goenka, Liu Lin, Manh-Hung Nguyen (2022) Modeling optimal quarantines under infectious disease related mortality, forthcoming, *Economic Theory*.

Aditya Goenka, Liu Lin and Manh-Hung Nguyen (2021) SIR economic epidemiological models with disease induced mortality, *Journal of Mathematical Economics*, 93, p. 102476. <https://doi.org/10.1016/j.jmateco.2021.102476>.

Aditya Goenka, Liu Lin, Manh-Hung Nguyen (2021) Covid-19 and a green recovery?, *Economic Modelling*, 104, p. 105639. <https://doi.org/10.1016/j.econmod.2021.105639>.

— Analyse de la réponse des églises américaines à la pandémie de SARS-CoV-2 à travers leurs publications sur Facebook

Paul Seabright, professeur, économie, TSE et IAST

Objectifs

L'étude de Paul Seabright et Eva Raiber (Aix-Marseille School of Economics) examine la réponse des églises américaines à la pandémie de SARS-CoV-2 en explorant leurs publications publiques sur Facebook. Pour les organisations religieuses, les rassemblements en personne sont au cœur de leurs activités. Pourtant, les rassemblements religieux en personne ont été identifiés comme l'un des premiers points chauds de la pandémie, mais il y a également eu une controverse sur la légitimité des restrictions publiques à de tels rassemblements. Cette recherche porte donc sur leur comportement en vue de ce conflit.

Résultats majeurs

L'échantillon contient des informations sur les caractéristiques des églises et les publications Facebook de près de 4 000 églises qui ont publié au moins une fois en 2020. La part des églises qui proposent une activité d'église en ligne un dimanche donné a plus que doublé en deux semaines au début de la pandémie (la première moitié de mars 2020) et est restée bien au-dessus des niveaux de référence. Les activités de l'église en ligne sont positivement corrélées avec la situation pandémique locale au début, mais non corrélées avec la plupart des interventions de l'État. Après le pic de la première vague (mi-avril), on observe une légère baisse des activités en ligne. Nous étudions l'hétérogénéité des réponses des églises et constatons que la taille de l'église et le style de culte reflètent leurs structures de demande et de coûts. Le comportement électoral politique local, en revanche, explique peu la variation. L'analyse descriptive suggère que les activités en ligne globales et les schémas d'hétérogénéité restent inchangés jusqu'à fin novembre 2020.

Production scientifique et valorisation

Eva Raiber, Paul Seabright (2020) U.S. Churches' Response to Covid-19: Results from Facebook, Covid Economics, CEPR, 61, pp. 121-171.

<https://shs.hal.science/halshs-03140130>.

— Influence de la pandémie de Covid-19 sur le choix d'hébergement en cas de dépendance

Philippe De Donder, directeur de recherche CNRS, économie, chercheur à TSE, directeur adjoint TSE-R

Objectifs

Évaluer l'impact éventuel de la pandémie de Covid-19 au Canada sur l'attitude des adultes quant à leur choix d'hébergement en cas de dépendance, et les conséquences de ces changements sur les décisions d'épargne et de soutien à des politiques publiques.

Résultats majeurs

La première vague de Covid-19 a attiré l'attention des médias sur les piètres conditions de vie dans les EHPAD de l'Ontario et du Québec. L'étude a démontré que ces informations ont changé les attitudes des adultes de ces deux provinces. Ils sont plus enclins à préférer le maintien à domicile plutôt que l'EHPAD en cas de dépendance future. Ils sont conscients que le maintien à domicile coûte (beaucoup) plus cher que les EHPAD au Canada (car ces derniers sont fortement subventionnés, à la différence des soins reçus à domicile). Ils déclarent également que ces changements d'attitude vont les amener à épargner plus à l'avenir, et se prononcent plus en faveur d'une politique de soutien au maintien à domicile, même si celle-ci est financée sous forme d'une augmentation de la taxation.

Production scientifique et valorisation

Achou B., De Donder Ph., Glenzer F., Lee M., Leroux M.L., (2022) Nursing Home Aversion Post-Pandemic: Implications for Savings and Long-Term Care Policy, *Journal of Economic Behavior and Organization*, 201, pp. 1-21.
<https://doi.org/10.1016/j.jebo.2022.06.034>.

Achou B., et al. (2022) Will Older Individuals Avoid Nursing Homes After the Pandemic? *Center for Retirement Research at Boston College*, no 22-19.
<https://crr.bc.edu/briefs/will-older-individuals-avoid-nursing-homes-after-the-pandemic/>.

— Lien entre l'infection à la Covid-19 et le succès sur le marché du travail des lycéens français

Daniel Chen, directeur de recherche CNRS, économie et droit, chercheur à TSE et à l'IAST

Objectifs

Les compétences non cognitives sont importantes pour les résultats de la vie. Dans ce projet, Daniel Chen et ses co-auteurs étudient comment les infections par la Covid-19 affectent la prosocialité – une compétence non cognitive clé ayant des impacts importants sur l'employabilité et le succès des individus sur le marché du travail – des lycéens français. Ils mettent l'accent sur la question de savoir si la Covid-19 a un effet différentiel sur les étudiants de statut socio-économique (SSE) faible ou élevé. Bien que l'on sache désormais que la Covid-19 a eu plus d'effets négatifs sur la santé et l'économie des per-

sonnes à faible SSE, les effets sur les compétences non cognitives n'ont pas été étudiés jusqu'à présent. Ils constatent que l'infection par la Covid-19 au sein des familles amplifie l'écart de prosocialité entre les adolescents de SSE élevé et faible.

Résultats majeurs

La Covid-19 a eu des effets plus graves sur la santé, l'éducation et la réussite sur le marché du travail parmi les groupes à faible statut socio-économique (SSE) que sur ceux à SSE élevé. On sait peu, cependant, si la Covid-19 a également eu des effets différentiels sur les compétences non cognitives qui sont importantes pour les résultats de la vie. En utilisant des données de panel d'avant et pendant la pandémie, les auteurs montrent que la Covid-19 affecte une compétence non cognitive clé, à savoir la prosocialité. Alors que la prosocialité est déjà plus faible pour les élèves de SSE faible avant la pandémie, ils montrent que les infections par la Covid-19 au sein des familles amplifient l'écart de prosocialité entre les lycéens français de SSE élevé et faible, en triplant presque la taille de l'écart par rapport à la période pré-Covid-19.

Production scientifique et valorisation

Camille Terrier, Daniel L. Chen, Matthias Sutter (2021) Covid-19 within families amplifies the prosociality gap between adolescents of high and low socioeconomic status, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(46), p. e2110891118.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2110891118>.

— Un modèle pour réduire la réticence à la vaccination des enseignants et atténuer les pertes d'apprentissage liées à la Covid-19

Daniel Chen, directeur de recherche CNRS, économie et droit, chercheur à TSE et à l'IAST

Objectifs

La Banque mondiale estime que les perturbations scolaires liées au Covid-19 ont entraîné des pertes s'élevant à 17 000 milliards de dollars de revenus sur toute la vie. Les écoles étant restées fermées longtemps dans de nombreux pays, les écoliers pourraient avoir huit mois de retard par rapport à la norme pré-Covid, selon une étude de McKinsey. Les dégâts peuvent être massifs dans de nombreux pays à revenu intermédiaire, qui abritent ensemble environ 75 % de tous les enfants d'âge scolaire. Alors qu'une multitude de raisons expliquent les fermetures prolongées d'écoles, la réticence à la vaccination chez les enseignants reste un obstacle majeur à un retour en toute sécurité à l'apprentissage en personne (Machingaidze et Wiysonge : 2021). Dans ce projet, Daniel Chen et ses co-auteurs fournissent des preuves expérimentales que les modèles de rôle peuvent être mis à profit pour réduire la réticence à la vaccination ainsi que pour atténuer les pertes d'apprentissage liées à la Covid-19.

Résultats majeurs

Cet article présente des preuves expérimentales que les messages ciblés provenant de personnes faisant figure de modèle

peuvent entraîner d'importantes réductions de la réticence à la vaccination et améliorer la réussite des élèves. Les auteurs affectent au hasard les enseignants à un menu d'incitations diverses (indemnités et messages). Un an plus tard, les enseignants affectés au traitement modèle avaient 0,35 unité d'écart type plus susceptibles d'être vaccinés, un absentéisme inférieur de 0,5 écart type, et avaient des élèves avec des scores de test supérieurs de 0,15 écart type. Notre utilisation de certificats de vaccins vérifiés par code QR fournit un suivi fiable et robuste du statut vaccinal. Dans les mois qui suivent le traitement, nous constatons que les effets des messages des modèles de rôle augmentent sur les taux de vaccination, l'absentéisme des enseignants et les résultats des tests des élèves. Au fur et à mesure que la vaccination se généralise, l'effet des messages des modèles de rôle converge pour la vaccination et l'absentéisme, mais les impacts sur la réussite des élèves persistent. Les données comportementales sur la théorie de l'esprit suggèrent le mécanisme sous-jacent à l'effet de modèle de rôle. Dans l'ensemble, les résultats suggèrent qu'une campagne de vaccination efficace des enseignants peut atténuer les pertes d'apprentissage chez les élèves dues au Covid-19.

Production scientifique et valorisation

Naseer S., Mehmood S., Role Models Matter for Covid Vaccinations and Conditional Cash Transfers Do Not: Impact on Vaccinations and Student Achievement. Working paper.

Make Our Planet Great Again (MOPGA) | 2017**CLIMHB** Climate change, migration and health systems resilience in Haïti and Bangladesh (Changement climatique, migration et résilience des systèmes de santé à Haïti et au Bangladesh)

Le projet a commencé en février 2019. Il bénéficie d'une aide France 2030 de 750 000 € et d'une participation de l'IRD de 820 000 €.

Partenaires

BRAC James P Grant School of Public Health, BRAC University, Dhaka, Bangladesh | École supérieure d'infotronique d'Haïti, Port-au-Prince, Haïti | Herbert Wertheim School of Public Health, University of California, San Diego, USA | Université de Montréal, Québec, Canada | University of Heidelberg, Heidelberg, Germany

Responsable du projet

Valéry Ridde | valery.ridde@ird.fr
CEPED/IRD

Objectifs

Le changement climatique, les pandémies et la mobilité des populations constituent des défis pour les systèmes de santé dans le monde. Une recherche empirique et tenant compte de la complexité de l'imbrication de ces phénomènes est donc nécessaire pour étudier les changements globaux et aider à améliorer la résilience des systèmes de santé. Nous avons développé un dispositif d'enquêtes interdisciplinaires avec des méthodes mixtes centrées sur des zones vulnérables d'Haïti et du Bangladesh, deux pays très sensibles aux changements globaux, dont les changements climatiques. La recherche exploratoire analyse plusieurs niveaux de la résilience des systèmes de santé dans le contexte du changement et de la variabilité climatiques, de la mobilité des populations, mais aussi de la pandémie de Covid-19, tant du point de vue institutionnel que communautaire.

Il s'agit d'une recherche exploratoire combinant des approches multisites et longitudinales. Quarante sites, répartis sur deux lieux (urbain/rural) par pays sont étudiés pour tenir compte de l'importance du contexte local. Nous réalisons une collecte de données auprès de plus de 40 prestataires de services de santé et 2 000 ménages.

Cette recherche vise à produire des connaissances interdisciplinaires et contribuera ainsi, par le biais d'activités de transfert de connaissances, à la recherche sur les systèmes de santé des pays à faible revenu et les changements globaux. Elle pourra permettre de mieux informer les décideurs et les populations pour prendre des décisions sur les enjeux de santé publique associés à la complexité de la situation.

Résultats majeurs

Le projet a été instrumental à la construction d'un nouveau partenariat de recherche avec de nombreuses universités, notamment en Haïti et au Bangladesh. Il a permis de créer une discussion et une collaboration internationale et interdisciplinaire sur un objet très complexe. Il a ainsi aussi contribué au dialogue Sud-Sud.

La première avancée importante du projet est au plan conceptuel. L'idée initiale du projet était de relier trois concepts : le changement climatique, la migration et la résilience des systèmes de santé. Ces trois objets sont encore très peu appréhendés jusqu'à maintenant dans les écrits scientifiques. L'élaboration d'un cadre conceptuel original, regroupant des domaines de recherche largement débattus et peu consensuels, s'est avérée être un défi. Nos plans initiaux ont évolué vers une approche concentrée principalement sur les événements liés au climat et l'accès aux soins de santé, tout en considérant la migration comme un déterminant du recours aux soins de santé, déterminant socio-économique important, (non)liée ou in(directement) liée au changement climatique. En outre, nous nous intéressons tant à la résilience des prestataires de soins que des populations ; autrement dit, tant à l'offre qu'à la demande de soins. Le recours aux soins est considéré comme un indicateur intermédiaire de la résilience des systèmes de santé : l'état de santé physique et mentale des professionnels de santé et de la population étant le résultat final.

Le cadre conceptuel est en évolution constante, confronté aux réalités du terrain, et inclut d'autres perturbations, telles que la crise Covid-19, les événements locaux liés au climat et le contexte sociopolitique.

Notre projet a aussi permis un renouvellement des méthodes d'étude de l'accès aux soins de santé en analysant la manière dont les équipes de recherche mobilisent des méthodes quantitatives et qualitatives.

La collecte des données en Haïti s'avère finalement très difficile compte tenu des défis sécuritaires qui se sont intensifiés ces derniers mois. La pandémie de Covid-19 a aussi eu des impacts importants dans les deux pays, dont nous avons tenu compte. Les résultats préliminaires dans les deux pays montrent l'importance de tenir compte de la complexité des contextes vécus par les populations et de la multiplicité des perturbations auxquelles elles doivent faire face pour se soigner. En outre, la recherche met au jour les multiples stratégies d'adaptation des populations et des professionnels de santé pour maintenir des niveaux de recours aux soins répondant aux besoins des malades. Cependant, les déterminants contextuels et d'organisations sont parfois prégnants et limitent l'efficacité de ces stratégies.

Production scientifique et valorisation

Le projet a permis la création d'un cadre conceptuel original pour l'analyse d'un objet complexe encore peu étudié et la synthèse des méthodes utilisées par la communauté scientifique pour étudier les déterminants de l'accès aux soins de santé.

Le projet a débouché sur la mobilisation de trois jeunes chercheurs, grâce à l'inscription de leur recherche postdoctorale dans le projet. Deux ont trouvé des financements supplémentaires, l'un auprès du Centre national ressources et résilience pour analyser les enjeux de santé mentale, trop souvent oubliés dans ce contexte, et le second auprès de l'appel à jeunes scientifiques Make Our Planet Great Again. Ce dernier va permettre d'étudier un pays d'Afrique de l'Ouest, le Sénégal où l'approche conceptuelle proposée dans Climate Change,

Migration and Health Systems Resilience in Haiti and Bangladesh sera particulièrement adaptée et enrichira ainsi la comparaison.

Des stratégies de transfert des connaissances seront mobilisées à la fin du projet, mais les équipes de recherche sont en contact régulier avec les responsables politiques et des systèmes de santé dans les deux pays. En outre, une thèse de doctorat est en cours au sein du projet, à partir d'un dispositif de vidéo-participatives visant à produire et partager des connaissances scientifiques sur la santé et l'accès aux soins avec et auprès des publics migrants exclus en France.

2021 : création de l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes

Les appels spécifiques Covid-19 de l'ANR ont été construits étroitement avec REACTing. Suite aux premiers enseignements tirés de la pandémie, l'État a décidé de créer l'Agence ANRS | Maladies infectieuses émergentes intégrant REACTing. Cette agence poursuit les missions de l'ANRS de recherche sur le VIH/sida, les hépatites virales, les IST et la tuberculose. Elle prend également en charge la coordination, l'animation et le financement de la recherche sur les maladies infectieuses émergentes.





Du VIH au pathogène émergent

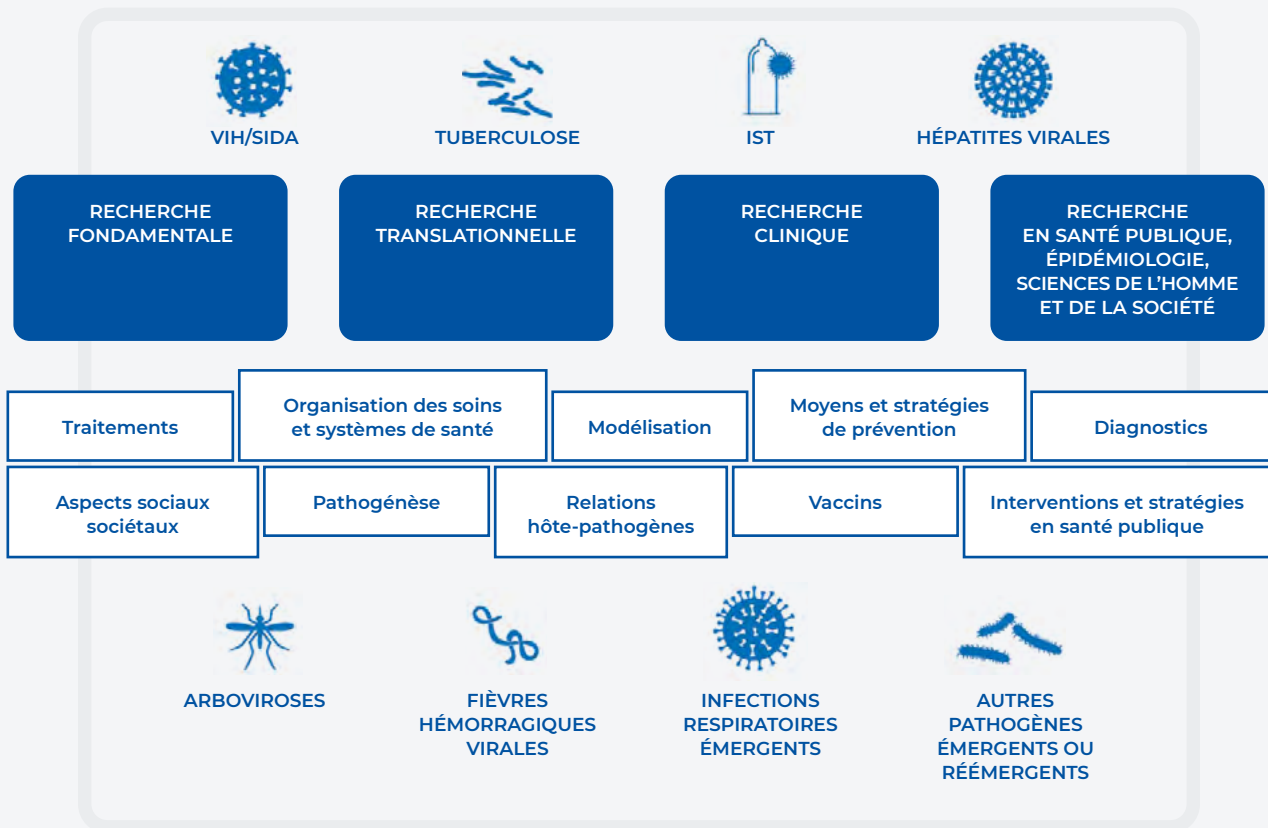
L'ANRS | Maladies infectieuses émergentes, créée le 1^{er} janvier 2021, est une agence autonome de l'Inserm, résultant de la fusion entre l'ANRS et le consortium REACTing. Elle a pour missions l'animation, la coordination, l'évaluation et le financement de la recherche sur le VIH/sida, les hépatites virales, les infections sexuellement transmissibles, la tuberculose et les maladies infectieuses émergentes et réémergentes, notamment les infections respiratoires émergentes, dont la Covid-19, les fièvres hémorragiques virales, les arboviroses.

Avec les approches intégratives *One Health* et de santé mondiale, l'agence prépare la réponse aux enjeux scientifiques posés par les maladies émergentes et à son déploiement en temps de crise.

L'ANRS | Maladies infectieuses émergentes est placée sous la tutelle du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche et du ministère de la Santé et de la Prévention. Son organisation met l'accent sur l'innovation et la structuration de la recherche telle que le renforcement de partenariats internationaux.

L'agence fédère et anime plusieurs réseaux nationaux et internationaux de chercheurs, de professionnels de santé et d'experts pluridisciplinaires, employés par les principaux organismes de recherche, universités, établissements de santé ou associations. Les associations de patients et les représentants de la société civile sont intégrés à sa gouvernance et à son fonctionnement.

L'agence couvre tous les domaines de la recherche sur son périmètre



2021 : création de l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes

L'agence en quelques chiffres



73 M€

c'est le budget total dont L'ANRS | Maladies infectieuses émergentes a disposé en 2022, dont **87 %** dédiés au financement de la recherche.



110

collaborateurs à l'agence fin 2022



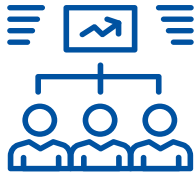
Près de **380**

projets de recherche ont été financés et/ou promus par l'agence en 2022, ce qui représente une augmentation d'environ 100 projets par rapport à 2021.



Plus de **170**

études ont été suivies par le département de **pharmacovigilance** de l'agence en 2021.



22

groupes de travail, **task forces** et actions coordonnées thématiques animent et fédèrent des chercheurs issus des différentes institutions de recherche.



10

cohortes bénéficient du soutien financier de l'agence fin 2022.

Pendant la crise Covid-19, participation au CAPNET, le dispositif de priorisation de la recherche

Le ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation et le ministère des Solidarités et de la Santé ont sollicité REACTing, puis l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes, afin de coordonner les recherches sur la Covid-19, en introduisant **un guichet unique permettant de prioriser les études à fort potentiel afin de les accélérer**. C'est ainsi que le comité *ad hoc* de pilotage national des essais thérapeutiques et autres recherches sur la Covid-19, le CAPNET, a été mis en place de fin 2020 à juillet 2022. Il était chargé **d'attribuer un label de priorité nationale de recherche** aux projets de recherche soumis sur la base des recommandations du conseil scientifique Covid-19 indépendant animé par l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes. Ce label offrait de la visibilité aux projets, l'accès au *fast-track* règlementaire et, éventuellement un soutien financier.

Deux grandes initiatives stratégiques de surveillance génomique et de recherche sur le SARS-CoV-2

Le consortium **EMERGEN**, coordonné par Santé publique France et l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes, a déployé depuis début 2021 un système de surveillance génomique et de recherche sur le SARS-CoV-2. Le volet surveillance décrit et suit la circulation des variants déjà connus et identifie les potentiels nouveaux variants d'intérêt. Le volet recherche promeut et finance des travaux en lien avec le séquençage de nouveaux variants du SARS-CoV-2 (recherche expérimentale et sur les modèles animaux, cohortes, modélisation et aspects *One Health* – monde animal, environnement dont les eaux usées). Le consortium évolue actuellement pour intégrer d'autres pathogènes émergents.

L'ANRS | Maladies infectieuses émergentes, en partenariat avec l'Institut Pasteur, l'IRD et 25 laboratoires de 13 pays d'Afrique, ont lancé conjointement en juillet 2021 le projet **AFROSCREEN**. Ce projet, financé par l'Agence française de développement, répondait au besoin urgent de surveillance de l'évolution des variants du SARS-CoV-2 et d'autres pathogènes émergents en renforçant les capacités de séquençage génomique des laboratoires partenaires. Sur le long terme, le programme consolidera des plateformes technologiques en structurant un réseau pérenne de surveillance des pathogènes émergents en Afrique, répondant ainsi aux enjeux *One Health* et santé globale.

Partie prenante au financement des recherches sur la Covid-19 en France et à l'international

Des appels à projets thématiques sont régulièrement ouverts pour répondre aux priorités scientifiques identifiées par l'agence, en fonction des différents mécanismes de financement disponibles. Ils s'ajoutent aux deux appels à projets génériques bisannuels sur le VIH, les hépatites virales, les IST et la tuberculose.

Entre 2020 et 2022, plusieurs appels à projets sur la Covid-19 ont été mis en place par l'agence :

- **Un Appel à projets « flash » sur la Covid-19 dans les pays à revenus faible et intermédiaire (PRFI)** en avril 2020 ayant permis de financer 32 projets de recherche (sur les 92 soumis) dans 27 PRFI pour un montant de 6,1 millions d'euros (issus des fonds de l'ANRS, du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, de l'AFD, d'Expertise France via l'Initiative et du ministère de l'Europe et des Affaires étrangères).
- **Un Appel à projets « flash » sur la Covid-19 dans les PRFI** en avril 2021 ayant permis de financer six projets de recherche (sur les 26 déposés) pour un montant de 1,7 million d'euros.
- Le consortium **EMERGEN** a permis de financer 15 projets de recherche et un projet d'infrastructure à fort potentiel d'impact pour un montant de 9,3 millions d'euros en décembre 2021.
- **Un Appel à projets Covid long** en collaboration avec la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) et avec le soutien des ministères de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation et des Solidarités et de la Santé, via le CAPNET, en deux sessions, l'une en décembre 2021 et l'autre en février-mars 2022. Ces appels ont permis de financer 26 projets (sur les 100 déposés) pour un montant total de 10 millions d'euros.
- **L'Appel à projets du programme hospitalier de recherche clinique récurrent ReCH-MIE**, de la direction générale de l'offre de soins (DGOS) a été confié à l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes. Cet appel annuel est dédié aux maladies émergentes et réémergentes – dont la Covid-19. Une première édition accélérée a été ouverte en juin/juillet 2022, puis la campagne 2023 a été lancée en septembre 2022, avec l'étape des lettres d'intention qui sera suivie du dépôt de dossiers complets en mars 2023. Il est doté d'un budget de 10 millions d'euros. Les résultats ne sont pas encore publiés.

Mieux se préparer aux futures émergences

Covid-19, infection à virus mpox, Ebola... L'émergence et la réémergence de pathogènes à potentiel épidémique sont accélérées, notamment, par le réchauffement climatique et le développement des activités humaines. L'ANRS | Maladies infectieuses émergentes a été créée pour soutenir une recherche multidisciplinaire, intégrative et favorisant l'innovation afin de faire face à ces menaces. Outre l'ouverture d'appels à projets spécifiques et la collaboration avec les ministères pour organiser la recherche en cas de crise, plusieurs grands projets structurants sont d'ores et déjà mis en place.

Ainsi, l'agence met en œuvre **le programme et équipements prioritaires de recherche (PEPR) « maladies infectieuses émergentes »**, piloté par l'Inserm. L'objectif est de mieux comprendre, prévenir et contrôler les maladies infectieuses émergentes et réémergentes en mettant en place des relations interdisciplinaires et multi-institutionnelles, et en tenant compte de l'interdépendance de la santé animale, humaine et de celle des écosystèmes. Il est doté d'un budget de 80 millions d'euros et permettra l'ouverture de plusieurs appels à projets dédiés à venir entre 2023 et 2025.

L'action de coordination et de soutien (CSA) Be Ready, financée par le programme-cadre Horizon Europe de l'Union européenne, vise à améliorer les capacités de préparation et de réponse aux menaces infectieuses émergentes de l'Union européenne, en coordonnant mieux le financement de la recherche et de l'innovation. Afin de répondre à cet objectif et d'initier la construction du partenariat européen pour la préparation aux pandémies, l'agence coordonne un groupe de 24 organisations et institutions publiques européennes référentes pour la préparation et la réponse aux épidémies dans leurs pays respectifs.

FICHES DES PROJETS FINANCÉS DANS LES APPELS DÉDIÉS ANR COVID-19



Étude physiopathologique, recherche de marqueurs de l'infection

L'identification de nouvelles pistes thérapeutiques nécessite une compréhension approfondie des différentes étapes de la maladie : notamment via le suivi en temps réel des infections, la mise en place de biomarqueurs, la détermination des causes de décès par insuffisance respiratoire aiguë, l'identification des facteurs de risque ou tolérogènes dans différentes populations, l'analyse des différents organes atteints par la pathologie, l'étude des séquelles à long terme et l'évaluation de nouvelles approches thérapeutiques.

Le système de surveillance clinique et virologique mis en place par le réseau Sentinelles, Santé publique France et le Centre National de Référence constitue une ressource pour suivre en temps réel les infections suivies en consultation de soins primaires.

L'identification de marqueurs moléculaires diagnostiques, pronostiques et prédictifs de réponse aux traitements est une étape nécessaire pour mieux comprendre les mécanismes de l'infection et son évolution chez les patients. Le microbiote de l'oropharynx et du tube digestif, les échantillons sanguins issus de cohortes, les marqueurs mitochondriaux et pulmonaires, et le virome respiratoire sont notamment étudiés comme sources potentielles de biomarqueurs.

Une meilleure connaissance de la cause du décès par insuffisance respiratoire aiguë induite par le SARS-CoV-2 est fondamentale pour guider les cliniciens dans la prise en charge des patients Covid-19 gravement malades. Plusieurs axes de recherches sont explorés qui associent des analyses histologiques pulmonaires post-mortem couplées à des données cliniques des patients, des analyses d'images de tomodensitométrie, des analyses des fibrocytes pulmonaires, la caractérisation de la réponse immunitaire humorale de la muqueuse pulmonaire en utilisant des lavages bronchoalvéolaires, et en étudiant les rôles de l'inflammasome et des macrophages.

Compte tenu de la variabilité de la susceptibilité à l'infection, il est important de comprendre les facteurs de risque des formes sévères ou de l'environnement tolérogène chez certaines populations comme les plus jeunes, et d'identifier les causes de susceptibilité à l'infection pour protéger les personnes vulnérables et orienter le choix des traitements. Deux populations particulièrement à risque, les patients en surpoids ou obèses et les personnes âgées, font l'objet d'études portant sur les spécificités du tissu adipeux et sur les caractéristiques des cellules sénescentes par rapport à l'infection.

Bien que fortement touchés par la pathologie, les poumons ne sont pas les seuls organes infectés par le virus SARS-CoV-2. L'atteinte d'autres organes pourrait modifier les réponses immunitaires des patients. Afin d'analyser cette dissémination virale, il est nécessaire de disposer de modèles animaux appropriés, murins et macaques. Des modèles *in vitro* comme des organoïdes sont aussi utilisés afin de mieux comprendre les mécanismes d'infection du SARS-CoV-2 et des variants. Les effets du SARS-CoV-2 sur le système vasculaire, cardiovasculaire et le système nerveux central font aussi l'objet de travaux de recherche.

Les séquelles à long terme engendrées par la Covid-19 sont présentes chez un grand nombre de personnes infectées. Des projets de recherches s'attacheront à caractériser d'un point de vue clinique et physiologique ce syndrome. Les conséquences du « Covid-long » sur l'organisation des soins et sur la prise en charge des patients, tant du point de vue des facteurs de risque que des coûts associés, sont aussi abordés.

De nouvelles approches thérapeutiques sont développées à partir de cellules de cordons ombilicales ou utilisant des dérivés de la mélatonine. Une étude observationnelle propose de valider l'efficacité d'un programme de télé-réhabilitation respiratoire pour des patients post-Covid-19 porteurs de séquelles. Les bases de données médico-administratives seront également utilisées afin d'identifier les troubles organiques à moyen terme chez les sujets infectés par le SARS-CoV-2.

P. 84

HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE

P. 84 | COVID-A

P. 85

SUSCEPTIBILITÉS ACCRUES À L'INFECTION

P. 85 | COVIFAT

P. 86 | COST

P. 87 | SENOCOVID

P. 88

IDENTIFICATION DES BIOMARQUEURS

P. 88 | iCovid

P. 89 | COVIDOMICs

P. 90 | TheraCoV

P. 91 | COVARDS

P. 92 | MIMETIC

P. 93 | CoronaMito

P. 94 | MICROBIOCOVID

P. 95

DÉVELOPPEMENT DE MODÈLES D'ÉTUDE

P. 95 | COVIDHUMICE

P. 96 | HuMoCID

P. 97 | AM-Cov-Path

P. 98 | NEO-COV-AM

P. 99 | COVIDMicroGutModel

P. 100 | Organovir

P. 101

ÉTUDES DES ATTEINTES RESPIRATOIRES, CARDIAQUES, NEUROLOGIQUES ET INFLAMMATOIRES LIÉES À L'INFECTION PAR SARS-COV-2

- P. 101 | COVID-NeuroResp
- P. 102 | HISTOCOVID
- P. 103 | VASCO
- P. 104 | NiRCOVID
- P. 105 | FIBROCO
- P. 106 | MUCOLUNG
- P. 107 | MacCOV
- P. 108 | SARCODO
- P. 109 | BRAINSTORM
- P. 110 | KOVID
- P. 111 | VascCov

P. 112

ÉTUDES DES EFFETS À LONG TERME DE L'INFECTION - COVID LONG

- P. 112 | ACT-LONG-COVID
- P. 113 | COVID-Heart
- P. 114 | CORAR
- P. 115 | SPECTRO-VIRO-COVID
- P. 116 | SILICOVILUNG
- P. 117 | MOD-CoV
- P. 118 | REHAB-COVID-19
- P. 119 | BLOC
- P. 120 | Long-COCO

P. 121

VERS DE NOUVELLES VOIES THÉRAPEUTIQUES

- P. 121 | MScovID
- P. 122 | STROMA-CoV2
- P. 123 | MELATOVID
- P. 124 | MIRCOV

Flash Covid-19 | 2020

COVID-A Évolution clinique et virologique des patients présentant une infection respiratoire aiguë due au SARS-CoV-2 (COVID-19) vus en consultation de soins primaires (médecine générale et pédiatrie)

— Objectifs

Les connaissances sur l'histoire naturelle de la Covid-19 étaient principalement basées au début de la pandémie sur la description des cas hospitalisés. En accord avec les priorités de recherche sur la Covid-19 identifiées par l'OMS, il a été proposé une étude visant à décrire l'histoire naturelle de la maladie dans une phase initiale.

Cette étude observationnelle, prospective, s'est appuyée sur le réseau Sentinelles (Inserm – Sorbonne Université) en soins primaires (médecins généralistes et pédiatres) entre juin 2020 et juin 2021. Les patients âgés de huit ans et plus, consultant pour un épisode d'IRA et ayant réalisé un prélèvement naso-pharyngé pour la recherche du SARS-CoV-2 (test antigénique ou RT-PCR) ou prévoyant de le faire à la suite de la consultation, ont été invités à participer à l'étude. Un suivi clinique était prévu durant les 30 jours suivant l'inclusion. Quatre autrecueils de salive étaient effectués à J0, J2, J4 et J6.

— Résultats majeurs

Au total, 104 médecins ont accepté de participer à l'étude (87 médecins généralistes et 17 pédiatres) et 257 patients ont été inclus. Les caractéristiques cliniques ont été comparées entre les patients inclus dans l'étude positifs au SARS-CoV-2 (n=138) et les patients « Covid négatif » (n=119). Les patients positifs au SARS-CoV-2 étaient significativement plus âgés que ceux du groupe « Covid négatifs » (âge médian respectivement de 47 ans et 32 ans) et étaient plus nombreux à être non-fumeurs (84,2 % (n=112) vs 70,4 % (n=81)). En termes de durée des symptômes, les patients du groupe positif au SARS-CoV-2 étaient plus de 45 % à présenter des symptômes pendant au moins trois semaines, contre moins de 25 % dans le groupe « Covid négatif ». La durée des symptômes était significativement plus longue chez les patients du groupe positif au SARS-CoV-2. Concernant les symptômes présentés, les patients du groupe positif au SARS-CoV-2 ont de façon significative plus fréquemment rapporté des myalgies (73 % (n=101) vs 56,6 % (n=67)), un manque d'appétit (59 % (n=81) vs 36,3 % (n=43)), ainsi qu'une anosmie ou une agueusie (47,4 % (n=65)

vs 9,5 % (n=11)) au moins une fois au cours du suivi. Au total, 489 autrecueils salivaires ont été réalisés chez les 138 patients du groupe positif au SARS-CoV-2 inclus dans l'étude, et ont permis d'étudier l'évolution de la positivité et de la charge virale au SARS-CoV-2. L'évolution de la charge virale a aussi pu être comparée entre les patients infectés par la souche historique du virus SARS-CoV-2 et les patients infectés par le variant Alpha du virus SARS-CoV-2. Enfin, cette étude a permis de confirmer l'efficacité des prélèvements salivaires pour la recherche du virus SARS-CoV-2.

Ce projet de recherche a permis l'apport de connaissances sur l'évolution naturelle de la maladie chez des patients vus en consultation de soins primaires. Deux articles scientifiques ont déjà été publiés et deux autres sont en préparation.

— Production scientifique et valorisation

Bonnet C., *et al.* (2022) Is the Alpha Variant of SARS-CoV-2 Associated with a Higher Viral Load than the Historical Strain in Saliva Samples in Patients with Mild to Moderate Symptoms?, *Life*, 12(2), p. 163.

<https://doi.org/10.3390/life12020163>.

Masse S., *et al.* (2021) Are Posterior Oropharyngeal Saliva Specimens an Acceptable Alternative to Nasopharyngeal Sampling for the Monitoring of SARS-CoV-2 in Primary-Care Settings?, *Viruses*, 13(5), p. 761.

<https://doi.org/10.3390/v13050761>.

Participation aux réunions du groupe de travail sur l'excrétion virale en cas d'infection par la Covid-19 (ANRS).

Participation consortium Emergen, surveillance et recherche sur les infections à pathogènes EMERgents via la GENomique microbienne (SpF – ANRS).

Durée : 18 mois | Financement : 197 640 €

Partenaires

Laboratoire Bioscope Corse Méditerranée, Dynamique des infections en milieu insulaire, Université de Corse Pasquale Paoli | Génétique moléculaire des virus à ARN, Institut Pasteur, Paris | UMR 1153, Université Paris-Cité

Coordination

Thierry Blanchon | thierry.blanchon@iplesp.upmc.fr
UMR_S 1136, équipe SUMO, Institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique – Sorbonne Université

RA-Covid-19 – Vague 3 | 2020**COVIFAT** Rôle du tissu adipeux au cours de la Covid-19 : de la physio-pathologie aux perspectives thérapeutiques**— Objectifs**

Le projet COVIFAT a pour objectif de déterminer la pathogénèse de l'infection du tissu adipeux par le SARS-CoV-2. Il étudie si le virus infecte plus facilement le tissu adipeux de patients obèses par rapport aux patients sans surpoids, s'il y a un tropisme particulier pour le tissu adipeux viscéral ou sous-cutané, et quels sont les types cellulaires cibles de SARS-CoV-2 au sein du tissu adipeux.

— Résultats majeurs

Nous avons pu réaliser des prélèvements de tissu adipeux sous-cutané et viscéral chez 13 patients normopondérés, neuf patients en surpoids, et sept patients atteints d'obésité. Nous n'avons pas trouvé de variations significatives de l'expression d'ACE2 selon l'adiposité du patient, que ce soit dans le tissu adipeux sous-cutané ou viscéral. En revanche, une tendance se dégage quant à l'expression de l'ARNm de TMPRSS2 qui semble diminuer dans le tissu total lorsque l'IMC augmente. En séparant les adipocytes de la fraction stroma-vasculaire, nous montrons que l'expression d'ACE2 et de TMPRSS2 est significativement plus élevée dans la fraction stroma-vasculaire que dans les adipocytes. Ces résultats suggèrent donc que l'adipocyte ne serait pas la cible du SARS-CoV-2, mais que ce serait une des cellules présentes dans la fraction stroma-vasculaire. Dans la fraction stroma-vasculaire, l'ARNm de TMPRSS2 est significativement plus exprimé dans le tissu adipeux viscéral des patients atteints d'obésité. Après infection d'explants de tissu adipeux avec le SARS-CoV-2, nous montrons que l'expression de la protéine Spike et des protéines de la nucléocapside est significativement plus élevée dans les explants infectés, suggérant fortement que le tissu adipeux peut être infecté par le SARS-CoV-2. Toutefois, l'infection par le SARS-CoV-2 n'a aucune conséquence sur l'état inflammatoire du tissu infecté puisque l'expression des cytokines pro-inflammatoires (IL6, TNF α et IL1 β) n'est pas modifiée.

Durée : 12 mois | Financement : 96 918 €**Coordination**

Olivier Bourron | olivier.bourron@aphp.fr
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service de Diabétologie,
Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

RA-Covid-19 – Vague 14 | 2021

COST Déterminer si la gravité de l'infection au SARS-CoV-2 avec l'âge est associée à un dysfonctionnement télomérique**Objectifs**

Nous proposons que la plus grande vulnérabilité de certains patients à une infection sévère par le SARS-CoV-2 soit associée à un dysfonctionnement des télomères. Les télomères pourraient donc être utilisés comme biomarqueurs pour la détection précoce et le diagnostic des formes sévères d'infection par le SARS-CoV-2. Nous avons récemment montré qu'un traitement *in vitro* à la Dexaméthasone augmente la protection des télomères, empêchant ainsi la sénescence cellulaire. L'analyse des télomères des cellules sanguines et de l'état de sénescence des patients en soins intensifs, avant et après le traitement à la Dexaméthasone, nous permettra d'examiner la pertinence des futures sénotherapies ciblant les télomères pour l'infection par le SARS-CoV-2.

La Covid-19 a principalement tué des personnes âgées ou souffrant de maladies liées à l'âge. La compréhension du mécanisme expliquant la plus grande vulnérabilité de ces patients aux formes sévères de l'infection par le SARS-CoV-2 nous permettra d'identifier des stratégies thérapeutiques appropriées et ciblées.

Nous avons deux objectifs :

- 1) Déterminer si la sévérité de l'infection par le SARS-CoV-2 avec l'âge peut être associée à un dysfonctionnement des télomères.
- 2) Déterminer la réponse des télomères au traitement à la Dexaméthasone chez les patients gravement malades.

Résultats majeurs

L'enjeu de ce projet était double : avoir accès à une cohorte de patients positifs à la Covid-19, et mettre au point une technique permettant d'analyser, à partir du même échantillon de patients, à la fois les paramètres de dommages à l'ADN et aux télomères, et les paramètres de sénescence des cellules.

Les équipes du Pr Barbara Seitz-Polski et du Pr Jean Dellamonica ont pu collecter des échantillons de sang de 39 patients positifs à la Covid-19, ainsi que de contrôles sains. Les PBMCs et le sérum ont été isolés et stockés en azote liquide. La première étape d'obtention de la cohorte est maintenant validée. Les échantillons étant rares et précieux, nous avons voulu développer une technique nous permettant d'analyser, en une fois, les paramètres de dommages à l'ADN et aux télomères, et les paramètres de sénescence des cellules PBMC de patients. Après de nombreuses mises au point de multimarquage et de test d'anticorps, nous sommes maintenant capables d'analyser ces paramètres, sur des cellules humaines de type PBMC, par cytométrie en flux.

La technique étant validée, les expériences sur les cellules de patients sont en cours de réalisation.

Durée : 12 mois | Financement : 57 008 €

Coordination

Delphine Benarroch-Popivker | dbenarroch@unice.fr
UMR 1081/UMR 7284, Institut de recherche sur le cancer et le vieillissement (IRCAN), Université Côte d'Azur

RA-Covid-19 – Vague 3 | 2020

SENOCOVID La sénescence cellulaire pulmonaire comme cible pour contrôler la Covid-19**— Objectifs**

Les personnes âgées et/ou atteintes de comorbidités sont particulièrement vulnérables à la Covid-19. Comprendre les mécanismes biologiques qui sous-tendent cette vulnérabilité est essentiel pour développer de nouvelles stratégies préventives et thérapeutiques. La sénescence cellulaire est un processus clé du vieillissement physiologique et de nombreuses pathologies liées à l'âge. Notre hypothèse est que le SARS-CoV-2 est un puissant inducteur de sénescence pulmonaire qui, combinée à la préexistence de cellules sénescents chez l'hôte âgé ou fragilisé, contribue à la sévérité de la Covid-19. Nos objectifs principaux ont été : 1) de décrire la sénescence cellulaire au cours de l'infection par le SARS-CoV-2 ; 2) d'analyser l'impact de la sénescence cellulaire, notamment la sénescence préexistante chez l'individu âgé, sur la Covid-19.

— Résultats majeurs

Nos travaux montrent que, chez l'homme, des marqueurs de sénescence sont exprimés dans les poumons au cours des phases sévères de la Covid-19. L'analyse des données de RNAseq à l'échelle individuelle révèle l'expression de marqueurs spécifiques au niveau des cellules épithéliales (dont le marqueur p16). L'analyse immunohistochimique confirme l'accumulation de cellules sénescents au niveau pulmonaire. Chez le macaque infecté par le SARS-CoV-2, il y a également accumulation de cellules sénescents. De façon intéressante, les cellules sénescents s'accumulent dans les zones fortement lésées du poumon. Chez le hamster, modèle préclinique de Covid-19 mimant de nombreuses caractéristiques de l'homme, notamment au niveau pulmonaire, nous démontrons une accumulation précoce de cellules sénescents (animaux âgés). Celle-ci s'accompagne d'une expression marquée de facteurs caractéristiques du sécrétome des cellules sénescents (SASP) – (micro-array, RTqPCR). L'accumulation des cellules sénescents est moins intense chez le hamster jeune. L'étude de l'effet d'un traitement avec le navitoclax (drogue sénolytique) chez le hamster âgé a été réalisée. Nos travaux montrent que la déplétion des cellules sénescents réduit la réplication virale et améliore la pathologie au niveau pulmonaire. L'élimination des cellules sénescents s'accompagne également d'une réduction de l'expression de facteurs inflammatoires au niveau systémique. L'effet du navitoclax chez le hamster jeune est moins marqué. Pour conclure, un traitement à base de sénolytique pourrait améliorer la pathologie associée à l'infection par le SARS-CoV-2 chez l'individu âgé.

— Production scientifique et valorisation

Lipskaia L., *et al.* (2021) Evidence That SARS-CoV-2 Induces Lung Cell Senescence: Potential Impact on COVID-19 Lung Disease, *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 66(1), pp. 107-111.
<https://doi.org/10.1165/rcmb.2021-0205LE>.

Bernard D., Adnot S., Trottein F. Method to treat a pathogen lung infection. Brevet PCT/ EP20305518.1 (19/05/2020).

Durée : 16 mois | Financement : 149 580 €

Partenaires

Immunité & Métabolisme, Institut Pasteur, Lille |
Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon |
U 955, Institut Mondor de Recherche Biomédicale

Coordination

François Trottein | francois.trottein@pasteur-lille.fr
U 1019, Centre d'Infection et d'Immunité de Lille,
équipe Grippe, Institut Pasteur, Lille

Flash Covid-19 | 2020

iCovid Immunopathologie de la Covid-19 à l'Assistance publique Hôpitaux de Paris

— Objectifs

Notre équipe, en collaboration avec l'Institut Pasteur et plusieurs équipes cliniques du site Pitié-Salpêtrière, a montré que la réponse des anticorps IgA joue un rôle primordial pour neutraliser le virus SARS-CoV-2 de manière précoce et particulièrement efficace (Sterlin *et al.* : 2021).

Nous avons également montré qu'il existe au moins deux profils cytokiniques différents, tous les deux associés à la sévérité de la Covid-19 et conférant un risque de décès (Dorgham *et al.* : 2021).

— Résultats majeurs

Le taux sérique des anticorps IgA induits par le SARS-CoV-2 diminue rapidement dans le sang, pour devenir faiblement détectable chez la plupart des sujets 30 jours après le début des symptômes. Ces anticorps restent toutefois plus longtemps détectables et actifs dans la salive (jusqu'à 73 jours après le début des symptômes), même si ce niveau de protection locale semble lui aussi décliner lentement. Chez un sous-groupe de patients ayant présenté une forme ambulatoire peu sévère, nous avons montré qu'environ six mois après le comptage, la salive n'exerce plus de pouvoir neutralisant sur le virus. Ces travaux publiés en janvier 2021 dans *Science Translational Medicine* ont fait la couverture de cette revue.

En conclusion, ce travail met en évidence le caractère puissamment protecteur de l'IgA. Il pose la question du rôle possible de l'IgA sécrétoire dans la limitation de la transmission du virus. Il sera donc intéressant d'évaluer dans quelle mesure les différents vaccins, maintenant largement disponibles, peuvent induire, ou pas, une réponse IgA systémique, voir mucoale. Si nécessaire, il pourra être envisagé d'inclure à terme une stimulation locale dans nos stratégies vaccinales, sous la forme par exemple de nébulisations locales.

Nos recherches de biomarqueurs de sévérité ont par ailleurs permis de déboucher sur des recommandations thérapeutiques personnalisées de prise en charge des patients. Étant donné l'hétérogénéité de la maladie, les prises en charge doivent être, *a priori*, totalement personnalisées. Les travaux mentionnés plus haut suggèrent que les patients porteurs d'auto-anticorps anti-interféron alpha pourraient être supplémentés en interférons bêta thérapeutiques. Au contraire, ces interférons ne devraient pas être administrés chez d'autres patients présentant des taux élevés de ces cytokines.

— Production scientifique et valorisation

Bastard P., *et al.* (2020) Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19, *Science*, 370(6515), p. eabd4585.

<https://doi.org/10.1126/science.abd4585>.

Dorgham K., *et al.* (2021) Distinct cytokine profiles associated with COVID-19 severity and mortality, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 147(6), pp. 2098-2107.

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.03.047>.

Lebreton G., *et al.* (2021) Longitudinal Cytokine Profiling in Patients with Severe COVID-19 on Extracorporeal Membrane Oxygenation and Hemoadsorption, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 203(11), pp. 1433-1435.

<https://doi.org/10.1164/rccm.202011-4140le>.

Sterlin D., *et al.* (2021) IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2, *Science Translational Medicine*, 13(577), p. eabd2223.

<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd2223>.

Moyon Q., *et al.* (2021) BNT162b2 vaccine-induced humoral and cellular responses against SARS-CoV-2 variants in systemic lupus erythematosus, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 81(4), pp. 575-583.

<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221097>

Neumann A.U., *et al.* (2021) Tocilizumab in COVID-19 therapy: who benefits, and how?, *The Lancet Correspondence*, 398(10297), pp. 299-300.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01427-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01427-6).

Inserm (2020) Des anticorps particulièrement actifs pour faire barrière au SARS-CoV-2. Communiqué [en ligne], 8 décembre.

<https://presse.inserm.fr/des-anticorps-particulierement-actifs-pour-faire-barriere-au-sars-cov-2/41659/>.

Inserm (2020). Des virus et des hommes, rencontre avec Guy Gorochov.

<https://www.youtube.com/watch?v=E0c4qw7U34k>.

Inserm (2021) Plusieurs formes « d'orages cytokiniques » sont associés à la sévérité et la mortalité dans la Covid-19. Communiqué [en ligne], 23 avril.

<https://presse.inserm.fr/plusieurs-formes-dorages-cytokiniques-sont-associes-a-la-severite-et-la-mortalite-dans-la-covid-19/42738/>.

Barnard C. (2021) Vaccine responses against SARS-CoV-2 variants examined in people with lupus, *medwire News* [en ligne].

<https://www.medwirenews.com/rheumatology/lupus-vaccine-variants/19739680>.

Inserm/Sorbonne Université. Methods For Prognosis, Stratification And Monitoring of the severity of Coronavirus disease EP21305526.2. Brevet déposé en 2021.

Durée : 21 mois | Financement : 30 000 €

Partenaires

Infectious disease unit, Emergency medicine Unit AP-HP, Pitié-Sapétrière Paris | Platform cytometry CyPS, Sorbonne Université

Coordination

Guy Gorochov | guy.gorochov@sorbonne-universite.fr
Immunologie cellulaire et moléculaire des maladies chroniques inflammatoires, Centre d'immunologie et de maladies infectieuses – Cimi-Paris

Flash Covid-19 | 2020**COVIDOMICS** Transcriptome sang total en temps réel des patients COVID+**— Objectifs**

Pour les formes sévères de pneumopathie Covid-19, la mesure longitudinale de biomarqueurs au cours de l'évolution de la maladie a permis de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la sévérité, notamment la perturbation immunitaire incluant l'activation de la voie de l'interféron type I. Pour autant, prédire le risque d'évolution vers une forme grave au stade de pneumopathie débutante reste une question d'actualité. Des facteurs de risque de forme grave ont été établis, dont le grand âge, le surpoids, ou l'immunodépression. Pour autant, la prédiction du risque à titre individuel reste limitée. Afin de mieux prédire ce risque, le projet Cs (COVIDOMICS) a étudié le transcriptome du sang total prélevé au stade de pneumopathie Covid-19 débutante. L'analyse du groupe de patients évoluant vers les formes graves a identifié des marqueurs prédictifs de gravité, dont une signature moléculaire précoce de l'activation de la voie interféron type I.

— Résultats majeurs

L'identification d'une signature moléculaire pronostique précoce ouvre la voie au développement de tests pronostiques permettant d'améliorer la prise en charge des patients Covid-19, en identifiant mieux ceux à risque de forme sévère.

Durée : 18 mois | Financement : 199 999 €**Coordination**

Guillaume Assie | guillaume.assie@aphp.fr
Génomique et signalisation des tumeurs endocrines,
Institut Cochin, Paris

Flash Covid-19 | 2020

TheraCoV Dynamique virale au niveau individuel et populationnel : implications pour l'optimisation des stratégies antivirales

— Objectifs

Objectif général du projet et sa problématique : la charge virale est la quantité de virus présente chez un individu au cours de l'infection. Dans ce projet, nous avons fait l'hypothèse que la charge virale nasopharyngée est un facteur fondamental pour : 1) la transmission du virus lors d'un contact à risque ; 2) le risque d'évolution vers une forme grave de la maladie. En analysant le rôle de la charge virale au niveau inter- et intra-individus, notre travail a pour objectif de mieux comprendre l'impact d'interventions permettant de moduler la charge virale, à la fois aux niveaux individuel et épidémiologique. Au niveau individuel, nous nous sommes intéressés à la réponse immunitaire et aux traitements antiviraux qui, en diminuant la charge virale, pourraient permettre de réduire le risque de formes graves de la maladie (hospitalisation, décès). Au niveau populationnel, nous nous sommes intéressés au lien entre la charge virale et la probabilité de transmission.

— Résultats majeurs

Charge virale et transmission : en reconstituant par modélisation la charge virale des cas index au moment de leur contact à risque, nous avons pu quantifier pour la première fois le lien entre la charge virale d'un index et la probabilité de transmission. Ces résultats sont actuellement utilisés pour comprendre l'impact des vaccins (qui diminuent la charge virale) et des variants (qui augmentent la charge virale) sur la transmission. Cinétique virale et mortalité : nous avons développé un modèle mathématique pour relier la cinétique virale de plus de 600 patients hospitalisés et la probabilité de décès. Nous avons démontré qu'une diminution lente de la charge virale après l'arrivée à l'hôpital était associée à un sur-risque de décès, indépendamment des facteurs de risque déjà identifiés (âge, poids, comorbidités). Nous avons utilisé ce modèle pour prédire l'impact de traitements antiviraux sur la mortalité des patients hospitalisés. Nos résultats sur l'importance de la charge virale chez le patient hospitalisé ont stimulé l'inclusion d'un nouveau bras de traitement évaluant une nouvelle approche antivirale plus puissante, les anticorps monoclonaux, dans Discovery.

— Production scientifique et valorisation

Czuppon P., et al. (2021) Success of prophylactic antiviral therapy for SARS-CoV-2: Predicted critical efficacies and impact of different drug-specific mechanisms of action, *Plos Computational Biology*, 17(3), p. e1008752.

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008752>.

Gonçalves A., et al. (2020) Timing of Antiviral Treatment Initiation is Critical to Reduce SARS-CoV-2 Viral Load, *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 9(9), pp. 509-514.

<https://doi.org/10.1002/psp4.12543>.

Gonçalves A., et al. (2021) SARS-CoV-2 viral dynamics in non-human primates, *Plos Computational Biology*, 17(3), p. e1008785.

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008785>.

Marc A., et al. (2021) Quantifying the relationship between SARS-CoV-2 viral load and infectiousness, *eLife*, 10, p. e69302.

<https://doi.org/10.7554/eLife.69302>.

Néant N., et al. (2021) Modeling SARS-CoV-2 viral kinetics and association with mortality in hospitalized patients from the French COVID cohort, *PNAS*, 118(8), p. e2017962118.

<https://doi.org/10.1073/pnas.2017962118>.

Paireau J., et al. (2022) Early chains of transmission of COVID-19 in France, January to March 2020, *Eurosurveillance*, 27(6), p. 2001953.

<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.6.2001953>.

Durée : 18 mois | Financement : 198 639 €

Partenaires

Modélisation Mathématique des Maladies Infectieuses, Institut Pasteur, Paris | Centre interdisciplinaire de recherche en biologie | Stochastic Models for the Inference of Life Evolution, Collège de France | Laboratoire de physique-Statistical biophysics

Coordination

Jeremie Guedj | jeremie.guedj@inserm.fr
UMR 1137, IAME, Inserm, Paris

Flash Covid-19 | 2020

COVARDS Investigation de la dysbiose respiratoire pour comprendre la physiopathologie du syndrome de détresse respiratoire aiguë chez les patients infectés par la Covid-19

— Objectifs

L'objectif du projet COVARDS est d'étudier l'association entre le profil immunologique et la sévérité des infections à SARS-CoV-2 et les séquelles cliniques à moyen terme. Ce projet se décline en cinq parties :

- 1) Constitution d'une cohorte et d'une biocollection issues de patients atteints de la Covid-19.
- 2) Caractérisation de l'impact de la Covid-19 sur la composition des viromes et microbiomes respiratoires.
- 3) Identification de la signature immunitaire multidimensionnelle chez les patients.
- 4) Développement de biomarqueurs prédictifs du devenir du SDRA.
- 5) Tests *in vitro* de molécules d'immunothérapie, d'indication brevetée pour le traitement des pneumonies sévères.

— Résultats majeurs

Nous avons comparé le profil immunitaire de Covid-19 sévère avec des patients en soins intensifs atteints de pneumonie non-SARS-CoV-2, en utilisant une cytométrie spectrale monocellulaire longitudinale et de haute dimension et une analyse guidée par algorithme. Les pneumonies Covid-19 et non-SARS-CoV-2 ont toutes deux montré une augmentation de la myélopoïèse d'urgence et affiché des caractéristiques de paralysie immunitaire adaptative. Les signatures immunitaires pathologiques suggérant un épuisement des lymphocytes T étaient exclusives à la Covid-19. Notre carte immunitaire comparative sert à délimiter les stratégies de traitement pour interférer avec la cascade immunopathologique exclusive au Covid-19 sévère.

Nous avons découvert des signatures immunitaires caractéristiques associées non seulement à la Covid-19 sévère, mais également à la condition médicale sous-jacente. Différents facteurs du syndrome métabolique (obésité-hypertension-diabète) ont affecté des populations immunitaires distinctes, augmentant ainsi de manière additive l'effet de

dérégulation immunitaire lorsqu'ils sont présents chez un même patient. Les patients souffrant de troubles affectant les poumons ou le cœur, ainsi que de facteurs de syndrome métabolique, se sont regroupés, tandis que les troubles immunitaires et les maladies rénales chroniques ont affiché un profil immunitaire distinct dans la Covid-19. En particulier, les patients infectés par le SARS-CoV-2 atteints d'une maladie rénale chronique préexistante étaient caractérisés par le plus grand nombre de signatures immunitaires altérées des branches immunitaires lymphoïde et myéloïde. L'analyse systématique combinatoire des signatures immunitaires des patients Covid-19 et des comorbidités fournit les fondements immunologiques mécanistes du risque patient lié à la comorbidité et des signatures immunitaires de la Covid-19 liées à la comorbidité.

— Production scientifique et valorisation

Kreutmair S., et al. (2021) Distinct immunological signatures discriminate severe COVID-19 from non-SARS-CoV-2-driven critical pneumonia, *Immunity*, 54(7), pp. 1578-1593.e5.

<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.05.002>.

Kreutmair S., et al. (2022) Preexisting comorbidities shape the immune response associated with severe COVID-19, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 150(2), pp. 312-324.

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.05.019>.

Durée : 18 mois | Financement : 199 854 €

Partenaires

Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie, Université de Nantes

Coordination

Antoine Roquilly | Antoine.ROQUILLY@chu-nantes.fr
Service Anesthésie et Réanimations chirurgicales,
Médecine intensive, CHU Nantes

RA-Covid-19 – Vague 9 | 2020

MIMETIC Évaluation mitochondriale et métabolique des patients Covid-19 : vers de nouveaux facteurs prédictifs et cibles thérapeutiques

— Objectifs

Le projet MIMETIC visait à identifier de nouveaux marqueurs mitochondriaux et métaboliques prédictifs de l'évolution des patients, permettant d'optimiser le tri des patients, d'anticiper leur prise en charge et de désengorger les unités de réanimation médicale. Pour ce faire, nous avons étudié des cellules immunitaires et des plasmas congelés provenant de patients Covid-19 (cohorte LICORNE du CHU de Lille). Nous avons aussi mis en place une étude prospective pour tester la fonction des mitochondries des cellules immunitaires (Seahorse et Oroboros), les voies de signalisation régulant la qualité de ces organites (RTqPCR et western-blot) et la présence de certains miRNA dans le plasma des patients. Ensuite, nous avons comparé ces données avec les caractéristiques cliniques des patients, afin d'identifier si la gravité des malades était associée avec ces marqueurs métaboliques et mitochondriaux.

— Résultats majeurs

Ce projet a permis d'associer de nombreux acteurs lillois : scientifiques (biologistes cellulaires) et cliniciens (réanimateurs, anatomopathologistes, internistes, néphrologues, biologistes), et de recruter une chercheuse post-doctorante. Deux articles scientifiques seront soumis d'ici la fin de l'année, et les données resteront confidentielles jusqu'à leur publication. Une partie de ces données a fait l'objet de deux mémoires de DESC de réanimation médicale.

Le premier article concerne les profils circulants des acylcarnitines, marqueurs du métabolisme mitochondrial. L'analyse a été faite sur plus de 80 plasmas issus de patients Covid-19 avec des niveaux de gravité faible, moyenne ou élevée, un mois après l'apparition des premiers symptômes, de façon rétrospective.

Dans une seconde étude, plus de 100 individus ont été recrutés et étudiés dans les tout premiers jours de la déclaration des symptômes. Leurs cellules immunitaires (PBMC) ont été isolées afin de mesurer par technique Seahorse leur métabolisme mitochondrial dépendant du glucose. Le financement ANR a permis l'acquisition d'un oxygraphe haute résolution (Oroboros). Le métabolisme lipidique a ainsi été étudié. Ces échantillons ont également été analysés par RTqPCR et western-blot pour apprécier les voies régulant la qualité mitochondriale. Malgré un grand nombre de revues de littérature sur ce point, les données expérimentales sont quasiment inexistantes. Nous montrons que la fonction mitochondriale est altérée très précocement chez les patients Covid-19. Ceci s'accompagne d'une modification des voies de contrôle de la qualité mitochondriale, et persiste même un mois plus tard, données obtenues sur une cohorte rétrospective.

Durée : 18 mois | Financement : 149 601 €

Coordination

Steve Lancel | steve.lancel@univ-lille.fr

UMR 1167, RID-AGE : Facteurs de risques et déterminants moléculaires des maladies liées au vieillissement, Institut Pasteur, Lille

RA-Covid-19 – Vague 14 | 2021

CoronaMito Conséquences de l'infection par le SARS-CoV-2 sur la fonction mitochondriale

— Objectifs

Les mitochondries sont des organelles subcellulaires agissant comme des centres métaboliques et des plateformes de signalisation. Les mitochondries régulent diverses réactions biosynthétiques homéostatiques liées à la vie et à la mort de la cellule. Notre objectif est d'étudier l'impact de l'infection par le SARS-CoV-2 sur le remodelage morphologique et l'activité des mitochondries. Le projet proposé vise à découvrir les mécanismes moléculaires associés à ces changements, et à déterminer les conséquences fonctionnelles du remodelage des mitochondries sur l'homéostasie et le métabolisme cellulaires, la propagation du SARS-CoV-2 et les réponses immunitaires innées. Nous avons établi des modèles cellulaires d'infection par des variants du SARS-CoV-2 et des stratégies de phénotypage mitochondrial en laboratoire P3 nous permettant d'étudier l'impact du virus sur la forme et la fonction mitochondriales dans les cellules tout au long du processus d'infection. Ces études sont complétées par la dissection génétique de protéines virales individuelles d'intérêt.

— Résultats majeurs

Le projet CoronaMito a permis des avancées scientifiques sur la multiplication du SARS-CoV-2 et des variants. En utilisant une combinaison d'approches de virologie, de biologie cellulaire et de biochimie, nous avons identifié une protéine mitochondriale dont la délétion est capable d'atténuer la réplication virale dans les cellules pulmonaires A549. Cette protéine cellulaire est une cible médicamenteuse, et nous avons identifié une molécule approuvée cliniquement qui possède une activité antivirale. Nous avons pu caractériser l'action d'une protéine virale à tropisme mitochondrial et définir les fonctions mitochondriales spécifiques modulées. Ceci a été réalisé en générant des cellules HeLa capables d'exprimer de manière inductible des formes de type sauvage ou mutantes de la protéine virale incapables de se localiser dans les mitochondries. Nous avons découvert que le ciblage mitochondrial de cette protéine augmente la survie de la cellule infectée. Nous étudions actuellement l'impact de nouvelles mutations dans cette protéine virale, apparues dans les sous-variants Omicron du SARS-CoV-2.

— Production scientifique et valorisation

Planas D., et al. (2022) Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization, *Nature*, 602(7898), pp. 671-675.

<https://doi.org/10.1038/s41586-021-04389-z>.

Rajah M. M., et al. (2021) SARS-CoV-2 Alpha, Beta, and Delta variants display enhanced Spike-mediated syncytia formation, *The EMBO Journal*, 40(24), p. e108944.

<https://doi.org/10.15252/emboj.2021108944>.

Durée : 20 mois | Financement : 155 456 €

Partenaires

UMR 3691, Institut Pasteur, Paris

Coordination

Olivier Schwartz | olivier.schwartz@pasteur.fr

UMR 3569, Virus et immunité, Institut Pasteur, Paris

Flash Covid-19 | 2020

MICROBIOCOVID Rôle du microbiote dans l'évolution de l'infection à SARS-CoV-2**Objectifs**

La Covid-19 est une pathologie qui évolue de manière séquentielle. En effet, au cours de la maladie, certains patients s'aggravent (typiquement entre huit et dix jours après le début des symptômes) en raison d'une « explosion inflammatoire », et peuvent être admis en soins intensifs. Les facteurs microbiologiques associés à cette transition restent flous, alors que le microbiote intestinal est associé à certaines maladies inflammatoires.

Ce projet a ainsi pour objectif d'intégrer les données de microbiote aux données cliniques et biologiques, afin d'identifier les facteurs associés à l'évolution de la Covid-19.

La recherche porte sur quatre volets principaux :

- 1) Caractérisation du microbiote oropharyngé et intestinal des patients atteints de Covid-19.
- 2) Caractéristiques de l'hôte (génotype).
- 3) Caractéristiques immunitaires de l'hôte (activation des polynucléaires neutrophiles, populations lymphocytaires).
- 4) Caractéristiques du génome viral SARS-CoV-2.

Résultats majeurs

Au total, 77 patients ont été inclus. Les microbiotes oropharyngés et intestinaux ont été séquencés. Les données sont en cours d'analyse.

Production scientifique et valorisation

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (2020) Role of the Microbiota in the Evolution of the SARS-CoV-2 Disease in Hospitalized Patients. Clinical trial registration NCT04669938. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04669938>

Durée : 24 mois | Financement : 197 640 €

Partenaires

Département d'Épidémiologie, Biostatistiques et Recherche Clinique, CIC Bichat | UMR 1137, Laboratoire IAME (Infection, Antimicrobials, Modelling, Evolution)

Coordination

Xavier Lescure | xavier.lescur@aphp.fr
Urgences, Gériatrie, Médecine Interne, Maladies Infectieuses, Réanimation Médicale, Soins palliatifs, PASS INVICTUS, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

Flash Covid-19 | 2020

COVIDHUMICE Une ressource publique de souris humanisées permettant d'accélérer les études des infections dues au SARS-CoV-2

— Objectifs

Nous avons construit une ressource publique correspondant à cinq *knock-in* exprimant le récepteur humain ACE2 de manière ciblée au poumon et au nanopharynx, afin d'étudier les réponses immunitaires et inflammatoires résultant d'infection par le SARS-CoV-2. En parallèle, nous avons mis en place une plateforme permettant de tester en condition A3L3 l'effet de composés thérapeutiques ou prophylactiques dans le modèle K18-human ACE2/SARS-CoV-2. Cette plateforme intégrée permet de mesurer de nombreux paramètres témoignant de l'infection (titres viraux, morbidité, mortalité) et de procéder à l'immunophénotypage des souris infectées par SARS-CoV-2, avec une haute résolution et en condition permettant d'inactiver le virus tout en n'affectant pas les marqueurs fluorescents. Plus de 40 laboratoires académiques français et européens ont utilisé les services offerts par notre plateforme développée à l'aide de la subvention ANR/FRM Flash Covid-19.

— Résultats majeurs

Nous avons construit une ressource correspondant à cinq souris KI permettant une expression tissu-spécifique de human ACE2, et également mis en place dès septembre 2020 le premier pipeline « européen » permettant de tester en condition A3L3 l'effet de composés thérapeutiques ou prophylactiques dans le modèle K18-hACE2/SARS-CoV-2. Un modèle exprime un cDNA human ACE2 sous le contrôle du gène souris Pigr codant pour le récepteur des immunoglobulines polymériques. Ce récepteur est exprimé à la fois sur les cellules épithéliales des bronchioles et de l'intestin, et le KI réalisé conduit donc à l'expression de human ACE2 au niveau de ces cellules. Une souris KI exprime aussi human ACE2 sous le contrôle du gène Krt14 et human ACE2 au niveau de la cavité buccale et nasale. La validation de ces deux dernières souris pour la susceptibilité au SARS-CoV-2 est en cours de finalisation.

Une *task force* Covid-19 CIPHE a été mobilisée dès le printemps 2020, autour du A3L3 de CIPHE, incluant un ingénieur de recherche qui a été recruté dans le cadre du financement ANR/FRM. Elle a bénéficié de la mise en place de l'ensemble des méthodes d'immunophénotypage permettant d'analyser le système immunitaire des souris infectées par SARS-CoV-2 avec une haute résolution et en condition de fixation permettant d'inactiver le virus tout en n'affectant pas les marqueurs fluorescents. Depuis septembre 2020, nous avons pu ainsi réaliser plus de 40 prestations de service et prestations de collaboration de recherche avec des laboratoires académiques travaillant sur SARS-CoV-2. Notre expertise unique nous a permis de nous ouvrir à l'Europe au travers d'un appel à projets qui a rencontré un grand succès (voir <https://www.infrafrontier.eu/news/record-participation-covid-19-open-call-five-projects-selected>). Ce travail se poursuit sous forme de nouvelles collaborations.

— Production scientifique et valorisation

Gregoire C., *et al.* (2022) Viral infection engenders bona fide and bystander subsets of lung-resident memory B cells through a permissive mechanism, *Immunity*, 55(7), pp. 1216-1233. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.06.002>.
 Coléon S., *et al.* (2022) Design, immunogenicity, and efficacy of a pan-sarbecovirus dendritic-cell targeting vaccine, *eBioMedicine*, 80, p. 104062. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104062>.
 Osman I.O., *et al.* (2022) Control of CDH1/E-Cadherin Gene Expression and Release of a Soluble Form of E-Cadherin in SARS-CoV-2 Infected Caco-2 Intestinal Cells: Physiopathological Consequences for the Intestinal Forms of COVID-19, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, p. 798767. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.798767>.

Durée : 18 mois | Financement : 194 400 €.

Partenaires

Méga (viromes) humains, animaux et environnementaux au sein du microbiote, IHU Méditerranée Infection | Xinxiang Medical University, Province de Henan (Chine)

Coordination

Bernard Malissen | bernardm@ciml.univ-mrs.fr
 CIPHE Centre d'Immunophénomique, Aix-Marseille Université

Flash Covid-19 | 2020

HuMoCID Développement de modèles murins de Covid-19

— Objectifs

En complément des objectifs décrits dans le résumé du projet, nous avons : 1) développé une souche de virus adaptée à la souris ; 2) identifié des lignées de souris résistantes ou très sensibles au virus ; 3) montré que le fonds génétique des souris modifie la sensibilité conférée par le gène ACE2 humain.

— Résultats majeurs

Les modèles que nous avons développés nous ont permis de montrer que les variants de SARS-CoV-2 apparus à partir de l'automne 2020 ont acquis la capacité d'infecter des souris, et que l'infection peut se transmettre de souris à souris par simple contact. Ces modèles nous ont également permis de tester l'efficacité de vaccins et d'anticorps.

— Production scientifique et valorisation

Frantz P. N., et al. (2021) A live measles-vectored Covid-19 vaccine induces strong immunity and protection from SARS-CoV-2 challenge in mice and hamsters, *Nature Communications*, 12(1), pp. 1-17.

<https://doi.org/10.1038/s41467-021-26506-2>.

Ku M.-W., et al. (2021) Brain cross-protection against SARS-CoV-2 variants by a lentiviral vaccine in new transgenic mice, *EMBO Molecular Medicine*, 13(12), p. e14459.

<https://doi.org/10.15252/emmm.202114459>.

Ku M.-W., et al. (2021) Intranasal vaccination with a lentiviral vector protects against SARS-CoV-2 in preclinical animal models, *Cell Host & Microbe*, 29(2), pp. 236-249.e6.

<https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.12.010>.

Montagutelli X., et al. (2021) A mouse-adapted SARS-CoV-2 strain replicating in standard laboratory mice, *bioRxiv*, p. 451880.

<https://doi.org/10.1101/2021.07.10.451880>.

Montagutelli X., et al. (2021) The B1.351 and P.1 variants extend SARS-CoV-2 host range to mice, *bioRxiv*.

<https://doi.org/10.1101/2021.03.18.436013>.

Montagutelli X., et al. (2022) SARS-CoV-2 Omicron emergence urges for reinforced One-Health surveillance, *EMBO Molecular Medicine*, 14(3), p. e15558.

<https://doi.org/10.15252/emmm.202115558>.

Durée : 18 mois | Financement : 147 528 €

Partenaires

Génomiques et Génétique, Institut Pasteur, Paris |
Génomique évolutive des virus à ARN, Institut Pasteur,
Paris | Unité de Neuropathologie expérimentale, Institut
Pasteur, Paris | Unité de Virologie moléculaire et
Vaccinologie, Institut Pasteur, Paris

Coordination

Xavier Montagutelli | xavier.montagutelli@pasteur.fr
Laboratoire de génétique de la souris,
Institut Pasteur, Paris

Flash Covid-19 | 2020

AM-Cov-Path Pathogénèse de l'infection SARS-CoV-2 dans un modèle de primates non humains : un modèle pour les traitements et la prévention

— Objectifs

Le projet visait l'élaboration d'un modèle primate non humain pour étudier l'infection et la maladie induites par le SARS-CoV-2 : mécanismes de transmission et pathogénèse, dynamique de la dissémination virale ; dommages tissulaires associés dans les voies respiratoires et dans les zones qui expriment fortement le récepteur ACE2. Une caractérisation des marqueurs biologiques de la progression de la maladie a été entreprise afin d'orienter les stratégies de traitements, en combinant différentes technologies omiques et imagerie *in vivo*. L'étude des paramètres clés de l'immunité adaptative des lymphocytes T et B a été envisagée afin d'éclairer le développement de futures immunothérapies et vaccins. Grâce aux données expérimentales générées, des modèles *in silico* de la dynamique virale, en interaction avec des marqueurs biologiques de la progression de la maladie, ont été développés.

— Résultats majeurs

Les premières données obtenues chez l'animal exposé au virus de la souche circulant en France au début du projet (variant Wuhan D614G) ont confirmé la susceptibilité des macaques cynomolgus à l'infection avec un profil de réplication et de réponse inflammatoire et anticorps de l'hôte qui reproduit celui de l'infection de l'homme. L'infection chez l'animal s'accompagne d'une pneumonie de sévérité variable qui, en général, se résorbe spontanément en 7 à 15 jours.

Dès mars 2020, à la demande du Conseil scientifique mis en place par le gouvernement et de REACTing, nous avons montré que l'hydroxychloroquine ne permettait pas de contrôler la réplication virale. Ces données ont été communiquées aux autorités de santé françaises et à l'OMS dès avril 2020 (Funnell *et al.* : 2020 ; Maisonnasse *et al.* : 2020 ; Muñoz-Fontela : 2020). Des études complémentaires ont permis de caractériser la dynamique virale *in vivo* et de la modéliser mathématiquement afin de mieux prédire les effets des traitements (Gonçalves *et al.* ; Alexandre *et al.*).

La caractérisation des médicaments repositionnés s'est poursuivie par l'évaluation de la combinaison Lopinavir/Ritonavir, inhibiteurs du VIH ou du Favipiravir, antiviral contre le virus de la grippe (Marlin *et al.*). Ces approches se sont toutes révélées inefficaces. L'ivermectine a des effets *in vitro* contre le SARS-CoV-2, mais est trop toxique chez l'animal aux doses antivirales nécessaires pour contrôler le virus dans les tissus infectés.

En dehors des vaccins, seuls les anticorps thérapeutiques monoclonaux spécifiques du SARS-CoV-2 apparaissent prometteurs dans la prévention et le traitement. Nous avons montré l'efficacité d'un tel anticorps de première génération (Aldon : 2021). Des développements sont en cours pour accroître leur impact, notamment sur les nouveaux variants du virus.

Nous avons complété la caractérisation des mécanismes physiopathologiques par l'étude de l'impact du microbiote sur la réponse de l'hôte aux infections (Sokol *et al.*). Les changements dans l'évolution de la flore intestinale au moment du pic de réplication virale sont associés à des modifications du métabolisme des acides gras à courte chaîne qui pourraient moduler la réponse inflammatoire. Enfin, nous étudions

les particularités des infections des nouveau-nés (Fovet *et al.*) et des facteurs de comorbidité comme le diabète. Ces travaux ont généré les connaissances nécessaires au développement de stratégies vaccinales. Nous avons montré dans les modèles animaux l'intérêt des vaccins particuliers ou du ciblage des antigènes viraux vers certaines cellules immunitaires, efficaces pour induire des anticorps neutralisants contre le virus (Brouwer *et al.* : 2021 ; Marlin *et al.*).

— Production scientifique et valorisation

Brinkkemper M., *et al.* (2021) A third SARS-CoV-2 spike vaccination improves neutralization of variants-of-concern, *npj Vaccines*, 6(1), pp. 1-6.

<https://doi.org/10.1038/s41541-021-00411-7>.

Brouwer P. J. M., *et al.* (2021) Two-component spike nanoparticle vaccine protects macaques from SARS-CoV-2 infection, *Cell*, 184(5), pp. 1188-1200.e19.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.035>.

Funnell S. G. P., *et al.* (2020) Emerging preclinical evidence does not support broad use of hydroxychloroquine in COVID-19 patients, *Nature Communications*, 11(1), p. 4253.

<https://doi.org/10.1038/s41467-020-17907-w>.

Maisonnasse P., *et al.* (2020) Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates, *Nature*, 585(7826), pp. 584-587.

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2558-4>.

Maisonnasse P., *et al.* (2021) COVA1-18 neutralizing antibody protects against SARS-CoV-2 in three preclinical models, *Nature Communications*, 12(1), p. 6097.

<https://doi.org/10.1038/s41467-021-26354-0>.

Zabaleta, N. *et al.* (2021) An AAV-based, room-temperature-stable, single-dose COVID-19 vaccine provides durable immunogenicity and protection in non-human primates, *Cell Host & Microbe*, 29(9), pp. 1437-1453.e8.

<https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.08.002>.

Durée : 24 mois | Financement : 199 963 €

Partenaires

Génétique Moléculaire des Virus à ARN, Institut Pasteur, Paris | Institut de Biologie Structurale, CEA | U 1019, Institut Pasteur, Lille | U 1111, Centre international de recherche en infectiologie | UMR 1137, Laboratoire IAME (Infection, Antimicrobials, Modelling, Evolution)

Coordination

Roger Le Grand | roger.le-grand@cea.fr
Département Infectious Disease Models and Innovative Therapies, CEA

Résilience | 2021

NEO-COV-AM Développement d'un modèle préclinique pédiatrique pour l'étude de la pathogénicité du SARS-CoV-2

— Objectifs

Il est difficile d'obtenir des données longitudinales sur les premiers événements viraux et immunologiques après l'infection des enfants par le SARS-CoV-2, la raison en est souvent liée à l'apparition de symptômes qui passent inaperçus dans cette population. En outre, la collecte concomitante d'échantillons de sang, de poumons et de compartiments gastro-intestinaux, où le virus peut être trouvé, est difficile à réaliser chez l'homme. Ainsi, l'utilisation d'un modèle pédiatrique préclinique est précieuse dans ce contexte. Nous avons montré que des macaques cynomolgus adultes développent une infection après une exposition intranasale et intratrachéale, et que des lésions légères à modérées sont observées dans les poumons au cours de la première semaine suivant l'exposition, comme chez l'homme. Dans cette étude, nous décrivons une infection expérimentale par le SARS-CoV-2 chez un nouveau-né primate non humain. Nous avons analysé longitudinalement pendant deux mois la cinétique virale, les réponses immunitaires innées et adaptatives, ainsi que les profils du microbiote dans différents compartiments, notamment le sang, les sites nasal, oropharyngé, gastro-intestinal, oculaire et vaginal.

— Résultats majeurs

Nous avons montré que l'infection du nouveau-né a entraîné une maladie légère comparée aux primates non humains adultes, qui développent dans la plupart des cas des lésions pulmonaires modérées. Parallèlement à l'augmentation de la charge virale ARN, nous avons observé le développement d'une réponse innée précoce dans le sang, comme le démontrent les analyses de données longitudinales de séquençage de l'ARN, de cytométrie de flux et de dosage de cytokines. Cette réponse comprenait la présence d'une signature antivirale des gènes de l'IFN de type I, une population de cellules NKT persistante et durable, une réponse équilibrée des cytokines IFN- γ /IL-10 périphériques et muqueuses, et une augmentation des cellules B qui s'accompagnait d'une réponse anticorps anti-SARS-CoV-2. La cinétique virale et les réponses immunitaires coïncidaient avec les changements de composition du microbiote dans les muqueuses pharyngée et rectale. Chez la mère, les charges

virales ARN étaient proches de la limite de quantification, malgré le contact très étroit avec le nouveau-né infecté par SARS-CoV-2. Cette étude pilote démontre que les nouveau-nés primates non humains sont un modèle pertinent pour l'infection pédiatrique par le SARS-CoV-2, permettant de comprendre les premières étapes des réponses immunitaires anti-SARS-CoV-2 chez les nourrissons.

— Production scientifique et valorisation

Seddiki, N., Le Grand, R., (2021) Special Issue, Immune Ontogeny and Vaccination in Early Life: How the Non-Human Primate Model Can Help Expand the Current Knowledge in Pediatric Immunology and Infectious Diseases Research, *Vaccines*, 9(9), p. 1014

Fovet C. M., et al. (2022) A Case Study to Dissect Immunity to SARS-CoV-2 in a Neonate Nonhuman Primate Model, *Frontiers in Immunology*, 13.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.855230>.

Durée : 12 mois | Financement : 79 999 €

Partenaires

Service de Pédiatrie, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

Coordination

Nabila Seddiki | nabila.seddiki@cea.fr

UMR 1184, Infectious Diseases Models for Innovative Therapies (IDMIT), Immunology of Viral infections and Autoimmune diseases (ImVA), INSERM, CEA, Université Paris-Sud, CEA, Saclay

Résilience | 2021

COVIDMicroGutModel Modèle biomimétique de l'intestin humain pour tester l'impact des produits du microbiote pendant l'infection par le SARS-CoV-2

— Objectifs

Dans ce projet, nous proposons un modèle d'intestin humain combinant des cellules primaires humaines (dérivées d'organoides) provenant de tissus du côlon et de l'intestin grêle avec une technologie d'organe sur puce pour récapituler l'ensemble des caractéristiques de la barrière de l'intestin grêle et du côlon (diversité des cellules, topologie 3D, stimulation mécanique) et tester le rôle des produits dérivés du microbiote pendant l'infection par le SARS-CoV-2 :

- Évaluer l'impact du microbiote intestinal, en particulier de ses composants bactériens et de ses métabolites, sur l'infection et la réplication du SARS-CoV-2.
- Déterminer les effets du microbiote intestinal sur l'inflammation induite pendant l'infection par le SARS-CoV-2.
- Évaluer l'avantage éventuel de manipuler le microbiote intestinal pour réduire la gravité de l'infection par la Covid-19.

— Résultats majeurs

Nous avons commencé le projet en testant plusieurs produits microbiens : Lipopolysaccharide (LPS), Peptidoglycane (PGN), Flagelline (Fla) ou des dérivés de métabolites comme les acides gras à chaîne courte (mélange d'acétate, de propionate et de butyrate) sur les barrières du côlon et de l'iléon. Nos résultats montrent que certains dérivés métaboliques du microbiote intestinal réduisent considérablement l'invasion et la réplication du SARS-CoV-2 dans les barrières coliques. Nous étudions actuellement le rôle de ces produits sur la barrière colique en examinant l'expression des gènes, l'organisation cellulaire, mais aussi l'inflammation médiée par le virus en analysant le profil des cytokines. Ces données très prometteuses nous encouragent à poursuivre cette étude qui pourrait permettre de trouver des cibles thérapeutiques pour réduire la sévérité de la Covid.

Nous comptons publier ces travaux prochainement.

— Production scientifique et valorisation

Singh M., et al. (2021) A virus-derived microRNA targets immune response genes during SARS-CoV-2 infection, *EMBO Reports*, 23(2), p. e54341.

<https://doi.org/10.15252/embr.202154341>

Communications orales lors de congrès, séminaires, réunions.

Durée : 18 mois | Financement : 79 744 €

Partenaires

UMR 1224, Institut Pasteur, Paris

Coordination

Nathalie Sauvonnet | nathalie.sauvonnet@pasteur.fr

Biologie cellulaire et infection, Group Intracellular trafficking and tissue homeostasis, Institut Pasteur, Paris

Résilience | 2021

Organovir Les organoïdes du colon humain comme outils d'étude des infections par les variants SARS-CoV-2

— Objectifs

L'émergence de nouveaux variants du SARS-CoV-2 a suscité beaucoup d'inquiétudes par rapport à leur taux de transmissibilité élevé. Bien que le SARS-CoV-2 cible principalement le poumon, des symptômes gastro-intestinaux apparaissent fréquemment. Afin d'étudier les aspects critiques de l'infection et de la réplication des nouveaux variants, il est nécessaire de développer des modèles expérimentaux standardisés. Ainsi, l'utilisation d'organoïdes intestinaux humains est pertinente pour étudier l'entrée et la réplication de ces variants dans l'intestin. Notre projet visait à surveiller la capacité des variants du SARS-CoV-2 à infecter les organoïdes intestinaux humains. Nos résultats montrent que les trois souches virales testées sont capables d'infecter les organoïdes intestinaux humains, mais de façon très localisée. Dans le futur, notre modèle infectieux devrait permettre de mieux comprendre comment les mutations du SARS-CoV-2 affectent l'entrée et la réplication du virus.

— Résultats majeurs

Les difficultés à générer des monocouches cellulaires dérivées d'organoïdes, rapidement et de façon reproductible, ont été surmontées en mettant au point la génération d'organoïdes en configuration « *inside-out* » permettant de réaliser les infections dans les conditions les plus physiologiques possibles sans affecter la structure tridimensionnelle de l'organoïde. Ainsi, nous avons pu générer des organoïdes à partir d'un iléon et de deux côlons issus de trois donneurs. Ces organoïdes ont été infectés chacun avec la souche SARS-CoV-2 originale (Wuhan), la souche Omicron, et une souche ayant entraîné des troubles gastro-intestinaux, isolée d'un patient Covid-19.

Nos résultats montrent que les trois souches virales testées sont capables d'infecter les organoïdes intestinaux humains de façon localisée, quelques cellules épithéliales généralement voisines les unes des autres étant infectées. Dans le futur, notre modèle infectieux devrait permettre de mieux comprendre : 1) comment les mutations du SARS-CoV-2 affectent l'entrée et la réplication du virus ; 2) les mécanismes de défense de l'épithélium intestinal ; 3) la résistance du virus aux traitements ou aux interférons.

Étude physiopathologique, recherche de marqueurs de l'infection

Durée : 18 mois | Financement : 79 520 €

Partenaires

UMR 1068, Aix-Marseille Université |
UMR_D 258, Aix-Marseille Université

Coordination

Hugues Lelouard | llelouard@ciml.univ-mrs.fr
U 1104, UMR 7280, Centre d'immunologie de Marseille-Luminy, Immunologie et biologie des interactions hôte pathogène, Aix-Marseille Université

RA-Covid-19 – Vague 3 | 2020

COVID-NeuroResp Impact de la Covid-19 sur la neurophysiologie respiratoire chez les patients Covid-19 et un modèle de souris

— Objectifs

L'histoire naturelle de l'infection au SARS-CoV-2, en ce qui concerne l'atteinte du contrôle nerveux de la respiration, est encore mal comprise. C'est pourquoi le projet COVID-NeuroResp propose une étude translationnelle chez l'homme et un modèle de souris humanisée. Différentes approches de l'impact du SARS-CoV-2 sur le contrôle nerveux de la respiration chez des patients Covid-19 et sur un modèle de souris seront développées. L'amélioration des connaissances sur un éventuel dysfonctionnement des réseaux neuronaux contrôlant la respiration et la dyspnée permettra de mieux définir la prise en charge des patients et d'identifier les facteurs de risque à long terme chez les patients infectés.

— Résultats majeurs

La Covid-19 est une maladie principalement caractérisée par une affection fébrile des voies respiratoires avec pneumonie ; sa sévérité varie d'une forme légère à des formes très sévères avec des signes physiques d'atteinte aiguë. Les détresses respiratoires et les désaturations profondes nécessitent une assistance ventilatoire mécanique mise en place au bon moment pour avoir les meilleures chances d'être bénéfique. La dyspnée, c'est-à-dire la combinaison d'une perception d'activité respiratoire et d'une émotion négative, qui repose sur des structures cérébrales, est l'un des symptômes les plus courants en cas de pneumonie. Elle sert classiquement de signal d'alarme pour les cliniciens, signalant une aggravation de l'insuffisance respiratoire. Chez les patients Covid-19, des observations cliniques ont suggéré que la dyspnée est moins

intense que ce à quoi on pourrait s'attendre, ce qui pourrait retarder la prise en charge des patients. C'est dans ce contexte qu'un modèle animal, la souris K18hACE2, une souris humanisée exprimant la protéine humaine ACE2 sous contrôle du promoteur K18, a été étudié en parallèle de la caractérisation de la dyspnée chez des patients Covid. Nous avons établi les conséquences d'une infection par le SARS-CoV-2 chez la souris K18hACE2, et ainsi validé le fait que ce modèle était adapté à nos objectifs. Nous avons ensuite caractérisé les atteintes des structures cérébrales respiratoires qui surviennent en parallèle des atteintes de la ventilation et des atteintes pulmonaires. Les données obtenues sont en cours de rédaction pour un travail qui sera soumis prochainement.

— Production scientifique et valorisation

Communications orales :

Seilhean D., *et al.* (2020) Cartographie des lésions de la COVID-19 chez l'homme. Carrefour Pathologie DIGITAL 2020 [en ligne], 23-24 novembre.

https://www.react-profile.org/upload/KIT/system/uploads/105566_Seilhean%20Danielle_SFP_novembre2020_5.pdf.

Similowski T. et Bodineau L. (2020) SARS-CoV2 et neurophysiologie de ventilation. Aspects physiologique et neuranatopathologique chez l'humain et la souris K18-hACE2. Carrefour Pathologie DIGITAL 2020 [en ligne], 23-24 novembre.

https://www.react-profile.org/upload/KIT/system/uploads/105565_Bodineau%20Laurence_CP-SIMILOWSKI-BO-DINEAU.pdf.

Durée : 15 mois | Financement : 149 709 €

Partenaires

UMR_S 1127/UMR 7225 Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM), Assistance Publique – Hôpitaux de Paris | UMR_S 1136, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique (IPLESP)

Coordination

Laurence Bodineau | laurence.bodineau@sorbonne-universite.fr
UMR_S 1158 – Neurophysiologie respiratoire expérimentale et clinique, Sorbonne Université

RA-Covid-19 – Vague 7 | 2020

HISTOCOVID Analyse histologique des lésions pulmonaires induites par le SARS-CoV-2 chez les patients décédés d'insuffisance respiratoire aiguë en réanimation

— Objectifs

Description histologique des lésions pulmonaires induites par le SARS-CoV-2 chez les patients Covid-19 qui décèdent en réanimation des suites d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë.

Analyse descriptive des lésions pulmonaires à l'aide d'une grille de lecture histologique prédéterminée. Double lecture anatomopathologique des données cliniques en aveugle par deux anatomopathologistes.

— Production scientifique et valorisation

Présentation des résultats préliminaires de l'étude lors du congrès national de la SRLF, juin 2022.

Article en cours d'écriture avec un objectif de soumission avant la fin de l'année 2022.

Durée : 12 mois | Financement : 72 561 €

Coordination

Emmanuel Canet | emmanuel.canet@chu-nantes.fr
DPHU3 Urgence Soins Critiques Anesthésies
Réanimation Médecine Interne Médecines Infectieuses,
CHU de Nantes

RA-Covid-19 – Vague 17 | 2021

VASCO Exploration de l'atteinte microVAsculaire du SDRA Covid-19**— Objectifs**

La pertinence de la question de l'atteinte endothéliale et microvasculaire pulmonaire au cours du SDRA Covid-19 reste entière. Un intérêt renouvelé pour l'exploration de cette atteinte au cours du SDRA d'autres origines a été constaté.

Concernant le projet, les inclusions sont en cours dans les deux centres de réanimation participants, avec 67,5 % (au 26/07/2022) de l'effectif prévu inclus, réparti de façon équilibrée entre SDRA lié à la Covid-19 et non lié à la Covid-19. Les inclusions pourront se poursuivre jusqu'en décembre 2022. Les analyses biologiques centralisées (sang, liquide de lavage broncho-alvéolaire) seront alors réalisées, permettant de répondre aux questions posées.

— Résultats majeurs

Des éléments monocentriques préliminaires confortent les principales hypothèses du projet, identifiant une corrélation entre un paramètre d'endothéliopathie, le dosage antigénique du facteur Willebrand, et l'espace mort physiologique mesuré de façon contemporaine, soit au début de la prise en charge du SDRA, soit durant la période d'assistance ventilatoire invasive. Par ailleurs, ces résultats préliminaires semblent confirmer une élévation plus importante de ces deux paramètres au cours du SDRA lié à la Covid-19 à sa phase initiale.

— Production scientifique et valorisation

Smadja D. M., et al. (2021) COVID-19 is a systemic vascular hemopathy: insight for mechanistic and clinical aspects, *Angiogenesis* [preprint], 24, pp. 755-788.

<https://doi.org/10.1007/s10456-021-09805-6>.

Smadja D. M., et al. (2021) Daily Monitoring of D-Dimer Allows Outcomes Prediction in COVID-19, *TH Open*, 6(1), pp. e21-e25.

<https://doi.org/10.1055/a-1709-5441>.

Philippe A., et al. (2021) Von Willebrand factor collagen-binding capacity predicts in-hospital mortality in COVID-19 patients: insight from VWF/ADAMTS13 ratio imbalance, *Angiogenesis*, 24(3), pp. 407-411.

<https://doi.org/10.1007/s10456-021-09789-3>.

Smadja D. M., et al. (2021) Placental growth factor level in plasma predicts COVID-19 severity and in-hospital mortality, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 19(7), pp. 1823-1830.

<https://doi.org/10.1111/jth.15339>.

Philippe A., et al. (2021) Circulating Von Willebrand factor and high molecular weight multimers as markers of endothelial injury predict COVID-19 in-hospital mortality, *Angiogenesis*, 24, pp. 505-517.

<https://doi.org/10.1007/s10456-020-09762-6>.

Goudot G., et al. (2020) Predictive Factor for COVID-19 Worsening: Insights for High-Sensitivity Troponin and D-Dimer and Correlation With Right Ventricular Afterload, *Frontiers in Medicine* (Lausanne), 12(7), p. 586307.

<https://doi.org/10.3389/fmed.2020.586307>.

Durée : 18 mois | Financement : 155 024 €

Partenaires

Centre d'investigation clinique (CIC 1418), Assistance Publique – Hôpitaux de Paris | Hôpital Européen Georges-Pompidou HEPG, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris | UMR 970, Université Paris Descartes | UMR_S 1260, Université de Strasbourg

Coordination

Jean-Luc Diehl | jean-luc.diehl@aphp.fr
Hôpital Européen Georges-Pompidou, Service de Réanimation médicale, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

RA-Covid-19 – Vague 7 | 2020

NiRCOVID Rôle des récepteurs nicotiques dans la physio-pathogénie de la Covid-19

— Objectifs

Des études épidémiologiques indiquent que les fumeurs sont, dans une certaine mesure, protégés contre l'infection au SARS-CoV-2. Le projet NiRCOVID porte sur le rôle des récepteurs nicotiques dans la physiopathogénie de la Covid-19. Il étudie l'hypothèse selon laquelle le récepteur nicotinique de l'acétylcholine (nAChR) fait partie du processus d'infection et de la pathologie pulmonaire, en particulier en ce qui concerne la tempête de cytokines observée dans les cas graves. Des options de traitements potentiels en utilisant des modulateurs des récepteurs nicotiques *in vitro* et *in vivo* sont explorées.

— Production scientifique et valorisation

Dormoy V., et al. (2022) Nicotinic receptors as SARS-CoV-2 spike co-receptors?, *Medical Hypotheses*, 158, p. 110741. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2021.110741>.

Durée : 16 mois | Financement : 143 100 €

Partenaires

U 1019, Centre d'Infection et d'Immunité de Lille, équipe Opportunistic Infection Immunity Environment & Lung Diseases, Institut Pasteur Lille | UMR_S 1250, Université de Reims

Coordination

Uwe Maskos | uwe.maskos@pasteur.fr
UMR 3571, Institut Pasteur, Paris

RA-Covid-19 – Vague 12 | 2021

FIBROCO Implication des fibrocytes circulants dans la physiopathogénie et le pronostic de la pneumopathie sévère au cours de la Covid-19

— Objectifs

Les concentrations circulantes de fibrocytes sont liées à une évolution défavorable du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et de la fibrose pulmonaire idiopathique. La pneumonie Covid-19 présente des caractéristiques histologiques et inflammatoires communes au SDRA. Nous avons cherché à établir l'implication des fibrocytes circulants au cours de la pneumonie Covid-19, et à évaluer si les fibrocytes pourraient agir comme biomarqueur de pronostic.

— Résultats majeurs

Nos résultats ont démontré une augmentation du pourcentage de fibrocytes circulants chez les patients hospitalisés pour Covid-19, qui persistait jusqu'à trois mois après l'infection. Le pourcentage de fibrocytes sanguins était réduit chez les patients nécessitant des soins intensifs et chez les patients décédés par rapport aux survivants. Une résolution complète du scanner pulmonaire à trois mois était plus fréquente lorsque le pourcentage initial de fibrocytes était plus élevé. Les fibrocytes étaient détectés dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire et dans le tissu pulmonaire. Nos résultats suggèrent que contrairement au SDRA, l'augmentation des fibrocytes circulants est associée à un meilleur pronostic au cours de la Covid-19.

— Production scientifique et valorisation

Ghanem M., et al. (2021) Blood fibrocytes are associated with severity and prognosis in COVID-19 pneumonia, *American Journal of Physiology – Lung Cellular and Molecular Physiology*, 321(5), pp. L847-L858.

<https://doi.org/10.1152/ajplung.00105.2021>.

Garnier M., et al. (2022) COVID-19 acute respiratory distress syndrome promotes a specific alternative macrophage polarization, *Immunology Letters*, 251-252, pp. 107-112.

<https://doi.org/10.1016/j.imllet.2022.11.003>.

Durée : 20 mois | Financement : 153 481 €

Coordination

Bruno Crestani | bruno.crestani@aphp.fr
UMR 1152, Physiopathologie et Épidémiologie des maladies respiratoires, Université de Paris

Flash Covid-19 | 2020**MUCOLUNG** Rôle des cellules pulmonaires infectées par le SARS-CoV-2 et réponse humorale dans l'évolution de la Covid-19 : de la physiopathologie au test de médicaments candidats dans les modèles de cellules muqueuses**Objectifs**

L'infection respiratoire aiguë sévère par le SARS-CoV-2 est un problème majeur de santé publique. La Covid-19 est considérée comme une maladie des voies respiratoires/multisystémique associée à une réponse immunitaire incontrôlée et à une tempête de cytokines en réponse au virus. Notre projet s'est concentré sur la compréhension des dommages induits par l'infection sévère par le SARS-CoV-2 chez les patients Covid-19 fréquentant l'unité de soins intensifs.

Résultats majeurs

Nous avons d'abord décrit les dommages pathologiques induits par le SARS-CoV-2 dans des tissus d'autopsie de poumons atteints par la Covid-19 par rapport aux cas non Covid-19, puis montré que le virus peut se transmettre de cellules à cellules en utilisant des *tunneling nanotubes* (TNT).

Ensuite, nous avons caractérisé deux marqueurs de fatalité, l'un en périphérie, le second au niveau de la muqueuse pulmonaire.

Tout d'abord, nous avons constaté que l'infection des plaquettes par le virus permet de prédire une issue fatale à la Covid-19. Nous avons ensuite décrit comment les plaquettes contenant le virus SARS-CoV-2 infectieux contribuent à la pathogenèse de la Covid-19, et proposé un traitement bloquant ces mécanismes.

Deuxièmement, nous avons caractérisé la réponse immunitaire humorale anticorps de la muqueuse pulmonaire et les cytokines pulmonaires chez les patients atteints de Covid-19 sévère. Les anticorps pulmonaires spécifiques du SARS-CoV-2 non neutralisants persistants et une chute de l'IL-1b dans les poumons sont associés à l'issue fatale de la Covid-19.

Dans l'ensemble, ces études ont permis de décrire la pathologie pulmonaire, la réponse immunitaire pulmonaire et les lésions des tissus pulmonaires associées à la mort par Covid-19, et de définir des marqueurs de fatalité qui pourraient être facilement mis en œuvre en clinique.

Production scientifique et valorisation

Luu R., *et al.* (2021) Pannexin-1 channel opening is critical for COVID-19 pathogenesis, *iScience*, 24(12), p. 103478.

<https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103478>.

Valdebenito S., *et al.* (2021) COVID-19 Lung Pathogenesis in SARS-CoV-2 Autopsy Cases, *Frontiers in Immunology*, 12, p. 3900.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.735922>.

Zhu A., *et al.* (2022) Platelets carry infectious SARS-CoV-2 in fatal COVID-19, *Cellular and Molecular Life Sciences*, 79(7), p. 365.

<https://doi.org/10.1007/s00018-022-04318-x>.

Ruiz M.J., *et al.* (2022) Persistent mucosal SARS-CoV-2-specific IgA, decrease of neutralization and low level of mucosal IL1beta associate with COVID-19 fatal outcome, *Frontiers in Immunology*, 13, p. 842468.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.842468>.

Durée : 18 mois | Financement : 142 560 €

Partenaires

Ospedale San Raffaele, Milano | Service de médecine interne, Hôpital Ambroise-Paré | Service de Virologie, Institut Cochin

Coordination

Morgane Bomsel | morgane.bomsel@inserm.fr
U 1016/UMR 8104, Département Infection, Immunité et Inflammation, équipe Entrée muqueuse du VIH et immunité muqueuse, Institut Cochin

Flash Covid-19 | 2020**MacCOV** La reprogrammation fonctionnelle des macrophages : un objectif thérapeutique à atteindre afin de lutter contre les détresses respiratoires aiguës associées à l'infection à SARS-CoV-2 ?**— Objectifs**

La propagation du SARS-CoV-2 constitue une urgence sanitaire mondiale qui n'a pas encore été résolue. Le développement d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë était la principale cause de décès des patients infectés. La plupart de ces patients présentaient une inflammation pulmonaire, dans laquelle l'inflammasome NLRP3 et l'activation pro-inflammatoire des macrophages pouvaient jouer un rôle central. Afin de proposer de nouvelles opportunités thérapeutiques, nous avons étudié l'influence sur ces processus biologiques de la modulation d'un nouveau contrôle immunitaire précédemment identifié, qui agit sur les macrophages et qui implique une interaction fonctionnelle entre la protéine NLRP3 et le récepteur P2Y2. Nos travaux ont souligné l'intérêt de cibler ces protéines, ainsi que leurs familles, en repositionnant des médicaments pour le traitement de l'infection à SARS-CoV-2 et du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) qui peut lui être associé.

— Résultats majeurs

Les travaux issus de ce projet nous ont permis de démontrer que l'activation du récepteur P2Y2 pouvait empêcher la reprogrammation pro-inflammatoire des macrophages ainsi que l'activation de l'inflammasome NLRP3, deux processus essentiels pour le développement du SDRA. Nous avons identifié les acteurs moléculaires et les mécanismes cellulaires impliqués dans ces processus biologiques. Au cours de ces travaux, il nous a également été permis de préciser l'influence de la modulation de l'interaction fonctionnelle NLRP3-P2Y2 sur la permissivité de cellules hôtes non myéloïdes telles que les cellules épithéliales, et nous avons pu ainsi définir, comme nous l'avons révélé précédemment lors des étapes précoces de l'infection à VIH-1, que la modulation de ces protéines pouvait affecter la réplication du SARS-CoV-2. Ces travaux de recherche nous ont permis d'initier de nouvelles collaborations scientifiques nationales (notamment avec l'École normale supérieure de l'Université Paris-Saclay et avec la Faculté de médecine de l'Université Paris-Saclay) et internationales (avec le National Institute for Infectious Diseases Lazzaro Spallanzani, l'Université de Tor Vergata à Rome, et avec la Scuola

Normale Superiore et l'Hôpital universitaire de Pise). Parallèlement à ces travaux, nous avons aussi démontré que l'activation du récepteur P2Y2 pouvait empêcher une inflammation pulmonaire expérimentale murine qui n'implique pas d'infection virale, mettant ainsi en lumière la capacité de l'activation du récepteur P2Y2 à lutter contre le développement d'un SDRA non viral. Ces travaux fournissent la première preuve de concept préclinique de l'intérêt d'activer, dans le cadre d'un traitement, le récepteur P2Y2 afin d'améliorer la santé des patients développant un SDRA. Afin de soutenir le transfert en clinique de ces découvertes, nous avons sollicité la banque publique d'investissement (BPI) et avons obtenu une labellisation au programme DeepTech.

— Production scientifique et valorisation

Inserm Press Office (2020) Milestone: Inserm's commitment to the fight against the Covid-19 pandemic [en ligne].

<https://presse.inserm.fr/en/milestone-inserms-commitment-to-the-fight-against-the-covid-19-pandemic/39531/>

Université Paris-Saclay (2020) Flash Covid-19 : La reprogrammation des macrophages contre l'infection à SARS-CoV-2 [en ligne].

<https://www.universite-paris-saclay.fr/actualites/flash-covid-19-la-reprogrammation-des-macrophages-contre-linfection-sars-cov-2>.

Lecuyer L., Tannous D., Allouch A., Delelis O., Subra F., J.-L. Perfettini, E.C. Provisional Patent Application EP20305578.5 (2020).

Durée : 18 mois | Financement : 158 760 €

Partenaires

Département Infectious Disease Models and Innovative Therapies, Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives

Coordination

Jean-Luc Perfettini | perfettini@orange.fr
U 1030 Unité de radiothérapie moléculaire
Gustave Roussy

Flash Covid-19 | 2020

SARCODO Évaluation de la COagulopathie et de la dysfonction enDOthéliale comme facteur prédictif de la gravité de l'infection par SARS-CoV-2/Covid-19

— Objectifs

Objectifs concrets du projet : 1) caractériser les anomalies de l'hémostase liées à l'infection par le SARS-CoV-2 ; 2) caractériser les anomalies des vaisseaux sanguins par l'identification de biomarqueurs circulants ; 3) comprendre l'effet des traitements proposés et proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant la coagulation ou le vaisseau sanguin. Pour cela, nous avons inclus plus de 1000 patients dans la biobanque SARCODO.

— Résultats majeurs

Résultats obtenus : 1) importance de l'atteinte endothéliale dans les formes sévères de la Covid-19 et relevance de la biologie, notamment comme critère de gravité. Nous avons été dans les premiers à définir les marqueurs endothéliaux en angiogénique comme des marqueurs de gravité de la maladie (Smadja *et al.*), en ligne dès mai 2020 ; 2) relevance de la coagulopathie dans le bilan initial, mais aussi durant l'hospitalisation ; 3) importance de l'anticoagulation dans la sévérité de l'atteinte vasculaire et corrélation aux résultats cliniques (Khider *et al.* : 2020 ; Chocron *et al.* : 2021 ; Smadja *et al.* : 2021, etc.)

Retombées et applications cliniques : notre travail (Khider *et al.*) a permis de proposer dès avril 2020 que le traitement anticoagulant précoce était bénéfique dans la Covid-19, ce qui a été confirmé par la suite dans les études cliniques observationnelles ou randomisées prospectives. En terme de biomarqueurs utilisables en routine, nous avons démontré que les D-dimères, mais aussi et surtout le facteur Von Willebrand, sont importants pour apprécier la gravité initiale de la maladie. De nombreux centres évaluent donc les malades entrant en réanimation en prenant en compte ces dosages biologiques.

De nombreuses collaborations cliniques et de recherches plus fondamentales (Pr Anna Randi Imperial College de Londres, etc.) ont pu être mises en place, ce qui nous a permis de dépasser largement les objectifs initiaux du projet en développant des projets post-pandémie suite à la vaccination anti-Covid ; l'apparition des formes de Covid long ; l'utilisation des corticoïdes dans la Covid-19 : nous sommes en train d'élucider les mécanismes par lesquels ils sont efficaces (Philippe *et al.* : en préparation) ; et l'utilisation des biomarqueurs dans la gestion de la fin de vie et la limitation des soins (Smadja *et al.* : 2020).

— Production scientifique et valorisation

Gendron N., *et al.* (2021) Lupus anticoagulant single positivity at acute phase is not associated with venous thromboembolism or in hospital mortality in COVID-19, *Arthritis & Rheumatology*, 73(11), pp. 1976-1985.

<https://doi.org/10.1002/art.41777>.

Khider L., *et al.* (2020) Curative anticoagulation prevents endothelial lesion in COVID-19 patients, *Journal of thrombosis and haemostasis*, 18(9), pp. 2391-2399.

<https://doi.org/10.1111/jth.14968>.

Chocron R., *et al.* (2021) Circulating Von Willebrand factor and high molecular weight multimers as markers of endothelial injury predict COVID-19 in-hospital mortality, *Angiogenesis*, 24(3), pp. 505-517.

<https://doi.org/10.1007/s10456-020-09762-6>.

Smadja D., *et al.* (2020) Angiopoietin-2 as a marker of endothelial activation is a good predictor factor for intensive care unit admission of COVID-19 patients, *Angiogenesis*, 23(4), pp. 611-620.

<https://doi.org/10.1007/s10456-020-09730-0>.

Smadja D., *et al.* (2021) COVID-19 is a systemic vascular hemopathy: insight for mechanistic and clinical aspects, *Angiogenesis* [preprint].

<https://doi.org/10.1007/s10456-021-09805-6>.

Chocron R., *et al.* (2021) Anticoagulation Before Hospitalization Is a Potential Protective Factor for COVID-19: Insight From a French Multicenter Cohort Study, *Journal of the American Heart Association*, 10(8), p. e018624.

<https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018624>.

Durée : 18 mois | Financement : 200 000 €

Partenaires

PARCC Paris Centre de Recherche Cardiovasculaire, Université de Paris | U 955, Institut Mondor de Recherche Biomédicale (IMRB)

Coordination

David Smadja | david.smadja@egp.aphp.fr
Innovations Thérapeutiques en Hémostase UP-IThEM, Université Paris-Cité

RA-Covid-19 – Vague 4 | 2020

BRAINSTORM Neurotopisme du SARS-CoV-2, activation microgliale et dysrégulation cytokinique chez des patients atteints par la Covid-19 et présentant un délirium**— Objectifs**

Étant donné que les manifestations de la Covid-19 sont au premier plan respiratoires, la plupart des études cliniques effectuées au cours des premières vagues de cette pandémie sur l'atteinte du système respiratoire s'est focalisée sur l'exploration des anomalies du système respiratoire. Néanmoins, des données plus récentes suggèrent que l'infection au SARS-CoV-2 peut affecter aussi le cerveau, étant ainsi responsable de manifestations neurologiques, neuropsychologiques et psychiatriques à court et à long termes. Afin de faire face à ce potentiel problème de santé publique, l'étude BRAINSTORM s'intéresse à l'étude des mécanismes sous-jacents à ces phénomènes. Cette étude de preuve de concept sera construite à partir du recueil longitudinal des données : 1) cliniques (évaluation neurocognitive multidomaine) ; 2) identification des quasi-espèces virales SARS-CoV-2 et caractérisation des profils sérologiques (sang et LCR) ; 3) imagerie cérébrale structurale et fonctionnelle (IRM) ; 4) imagerie *in vivo* de l'inflammation (TEP scan TSPO).

— Résultats majeurs

Concernant les inclusions, 6/25 patients (24 % de l'échantillon prévu) ont été recrutés et ont pu bénéficier de la totalité des explorations liées au projet (évaluation clinique et neuropsychologique, imagerie IRM multimodale, TEP scan DPA714, prélèvements biologiques destinés à des analyses virologiques et biologiques). Ces évaluations ont eu lieu à la fois pendant la phase aiguë du délirium et à distance, selon le plan expérimental décrit, témoignant à la fois de la motivation et de l'efficacité de notre consortium de recherche. Par ailleurs, il est important de noter que nous avons déjà constitué une cohorte des sujets contrôles (n=15) qui nous permettra d'évaluer de manière comparative les données d'imagerie cérébrale obtenues chez les patients.

Les premiers résultats sont prometteurs. Le niveau de fixation cérébrale en TEP scan TSPO, qui correspond à notre critère de jugement principal, est en faveur des profils de fixation anormaux et hétérogènes chez ces patients. Une étude ancillaire électrophysiologique, destinée à évaluer les déficits cognitifs infracliniques chez ces patients, a été effectuée au niveau du Centre de Toulouse. Les données obtenues ont été acceptées pour publication dans le journal *Brain* (voir ci-dessous).

Au vu de la diminution du nombre d'admissions à l'hôpital pour Covid-19, nous avons prolongé d'un an la durée des inclusions, et élargi les inclusions aux patients avec délirium en réanimation, mais non infectés par le SARS-CoV-2.

Nous avons communiqué largement lors de la mise en place du projet (entretien sur France Inter, par exemple, voir ci-dessous).

— Production scientifique et valorisation

Ferré F., *et al.* (à paraître) Impairment of central language processing in critically-ill COVID-19 patients with delirium, *Brain Communications*.

Sarton B., *et al.* (à paraître) Delirium in critically ill COVID-19 patients: pathophysiological underpinnings of a game changer syndrome, *Annals of Intensive Care*.

Interview avec Thierry Lhermitte, diffusée sur France Inter : <https://www.franceinter.fr/embed/player/aod/56c50a69-5808-4cd7-8c46-8b2e69b2b18d>.

Durée : 12 mois | Financement : 149 920 €

Partenaires

CPTP (UMR 1043), CEPR (UMR 1100) | CHU Toulouse
Réanimation Purpan, Psychiatrie | CHU Tours
Réanimation, Psychiatrie | IRIT/IMT, CNES

Coordination

Stein Silva | silvastein@me.com
ToNIC lab UMR UPS/INSERM 1214

RA-Covid-19 – Vague 7 | 2020

KOVID Détermination des atteintes cardiovasculaires et rénales dans un modèle murin du COVID-19**Objectifs**

Notre premier but était de mettre en place deux modèles différents de souris transgéniques permettant l'étude des effets cardiovasculaires et rénaux de l'infection au SARS-CoV-2. L'étude de ces deux lignées devait nous permettre de mieux comprendre la part due à la réaction inflammatoire majeure liée à l'infection pulmonaire (lignée K18-hACE2 avec l'ACE2 exprimée dans les cellules épithéliales), et la part liée à l'infection d'autres types cellulaires, en particulier vasculaires et cardiaques (lignée hACE2-KI avec l'ACE2 exprimée de façon endogène). Nous avons pour objectifs ensuite d'étudier les effets de l'infection chez des souris à un stade tardif postinfection afin de déterminer les altérations tissulaires et fonctionnelles au niveau vasculaire pulmonaire, cardiaque et rénal. Nous avons pu effectuer des études tissulaires par histologie, immunofluorescence et RT-PCR. Nous avons aussi pu effectuer des mesures des paramètres de la fonction rénale au niveau urinaire et plasmatique.

Résultats majeurs

Nous avons dû effectuer de nombreuses expériences assez lourdes à mettre en place (niveau de confinement A3) afin de déterminer les doses de virus permettant d'observer une pathologie pulmonaire chez les souris avec une survie supérieure à sept jours afin de pouvoir les étudier sur le long terme. Nous avons montré que les deux lignées de souris ont une réponse très différente à l'infection. Celle-ci est beaucoup plus sévère chez les souris K18-hACE2 que chez les souris hACE2-KI, ce qui est associé à une expression du transgène hACE2 environ 10 fois supérieure chez les souris K18-hACE2. Nous avons pu observer des effets spécifiques tardifs (à 21 jours postinfection) dans chacune des deux lignées au niveau pulmonaire. Ces effets sont en cours d'analyse et de nouvelles expériences sont en cours pour les compléter. Les études récentes montrent que l'infection au SARS-CoV-2 est associée à long terme à une augmentation des risques de développer une pathologie cardiovasculaire, même chez les patients ayant une forme peu sévère. Nous n'avons pas observé d'altération tissulaire au niveau cardiaque ni au niveau rénal chez les souris des deux lignées 21 jours après infection. Ce projet nous a permis de développer de nouvelles collaborations entre plusieurs équipes qui n'avaient encore jamais collaboré entre elles afin d'amener les expertises spécifiques nécessaires au projet. Les études au niveau pulmonaire sont poursuivies.

Durée : 22 mois | Financement : 149 580 €

Partenaires

Centre interdisciplinaire de recherche en biologie | Role of Matrix Proteins in Hypoxia and Angiogenesis, Collège de France | UMR_S 1136, Institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique | UMR_S 1138, Centre de Recherche des Cordeliers

Coordination

Stéphane Hatem | stephane.hatem@upmc.fr
UMR_S 1166, Unité de recherche sur les maladies cardiovasculaires et métaboliques, Sorbonne Université

RA-Covid-19 – Vague 4 | 2020**VascCov** Covid-19 et vaisseaux sanguins : études des interactions entre SARS-CoV-2 et l'endothélium vasculaire dans des modèles 3D et validation clinique**— Objectifs**

L'objectif de ce projet était de mettre en évidence les mécanismes induisant des dommages aux vaisseaux sanguins lors de l'infection au SARS-CoV-2 et d'identifier des cibles potentielles. Le second objectif était de proposer un modèle innovant pour l'étude de l'infection par le SARS-CoV-2 avec un modèle de vaisseau artificiel 3D et démontrer sa pertinence pour l'étude des infections virales et de l'inflammation vasculaire.

— Résultats majeurs

Cette étude a permis de mettre en évidence l'absence du récepteur ACE2 sur la surface des cellules endothéliales HUVEC (*Human Umbilical Vein Endothelial Cells*), et donc l'incapacité du SARS-CoV-2 d'infecter ces cellules de façon dite directe et d'induire une inflammation vasculaire. Ces résultats sont confirmés sur un modèle de vaisseau artificiel 3D combinant deux types cellulaires, des cellules SMC (*Smooth Muscle Cells*) et endothéliales.

La surexpression du récepteur ACE2 dans des cellules endothéliales permet au virus de se fixer et d'être endocytosé ; or cette infection n'induit qu'une faible production de virions pendant une période de temps très courte (trois jours).

Cependant, une action indirecte du virus sur les cellules endothéliales a été mise en évidence. Les cellules endothéliales en contact avec des cellules épithéliales infectées par le SARS-CoV-2 surexpriment un gène codant pour la cytokine CXCL10 (C-X-C motif chemokine ligand 10). Dans ce modèle indirect, les cellules épithéliales (Calu-3) infectées sécrètent des cytokines qui sont ensuite captées par le vaisseau artificiel. Ceci induit à son tour une modification de l'expression génique dans le vaisseau dont la signalisation est en train d'être caractérisée.

Par ailleurs, nous avons analysé des échantillons sériques de patients à Covid-19 modérée et sévère, et nous avons constaté une augmentation des mêmes protéines vasculaires, ce qui confirme nos résultats et le modèle d'étude.

— Production scientifique et valorisation

FRM vidéo YouTube Covid-19 : Andreas Bikfalvi étudie l'action du SARS-CoV-2 au niveau du système vasculaire. <https://www.youtube.com/watch?v=Yc-sD4SWr3U>.

Durée : 12 mois | Financement : 150 000 €

Partenaires

Internal Medicine and Infectious Disease, CHU Bordeaux | UMR 5234, Université de Bordeaux | UMR 5298, Université de Bordeaux

Coordination

Andreas Bikfalvi | andreas.bikfalvi@u-bordeaux.fr
U 1029, Laboratoire de l'Angiogenèse et du Microenvironnement des Cancers, Université de Bordeaux

Résilience | 2021

ACT-LONG-COVID

Caractérisation clinique et biologique du syndrome d'activation mastocytaire dans le Covid long et prédisposition génétique

— Objectifs

Près de 10 % des patients ayant présenté la Covid-19 ont des symptômes persistants après la guérison de l'infection. Certains symptômes sont liés aux complications de leur hospitalisation, ou à des signes spécifiques de la Covid-19. Cependant, une majorité de patients présentent des symptômes qui n'étaient pas présents lors de l'infection initiale (affection post-Covid). La caractérisation préliminaire de cette pathologie retrouve une maladie systémique, avec de nombreux symptômes également observés dans le syndrome d'activation mastocytaire (SAMA). L'objectif du projet est de caractériser, sur les plans clinique, biologique, génétique et métabolomique, l'activation mastocytaire dans l'affection post-Covid.

— Résultats majeurs

Le critère d'inclusion était l'infection Covid-19 documentée sur le plan biologique. Deux groupes de patients ont été étudiés : patients présentant des symptômes persistants après huit semaines post-Covid-19, et patients présentant une résolution complète de leurs symptômes après huit semaines. Pour étudier une population importante de patients avec antécédent de Covid-19, nous avons effectué une collaboration avec l'étude COVID-HOP (amendement de l'étude NCT04418375, promotion AP-HP). L'amendement a pour objectif d'interroger les patients en les contactant (URC HEGP) pour remplir des questionnaires sur l'affection post-Covid et sur l'activation

mastocytaire. Cette partie (en cours) permettra de déterminer les deux groupes de patients (avec et sans affection post-Covid). Les échantillons biologiques de ces patients sont déjà conservés. Dès l'identification effectuée, nous pourrons réaliser les analyses génétiques (ddPCR TPSAB1), les dosages cytokines inflammatoires, le dosage tryptase et le dosage des métabolites associés à l'activation mastocytaire (GlcNAC, 5HT).

— Production scientifique et valorisation

Rossignol J., et al. (2021) Effective Anti-SARS-CoV-2 Immune Response in Patients With Clonal Mast Cell Disorders, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 10(5), pp. 1356-1364.e2.

<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.12.038>.

Durée : 15 mois | Financement : 79 999 €

Partenaires

UMR 1068/UMR 7258, Centre de recherche en cancérologie de Marseille

Coordination

Olivier Hermine | ohermine@gmail.com
UMR S1163, Mécanismes cellulaires et moléculaires des désordres hématologiques et implications thérapeutiques, IHU Imagine

Résilience Covid-19 | 2021

COVID-Heart Impact de l'infection au SARS-CoV-2 dans le cœur de hamsters obèses et âgés

— Objectifs

L'objectif est d'identifier des marqueurs prédictifs de complications cardiovasculaires après infection par le SARS-CoV-2, et de caractériser les conséquences à long terme de l'infection sur le cœur, en fonction de l'état de santé initial (mince, obèse, âgé).

Méthodes: le modèle de hamster reproduit la plupart des caractéristiques cliniques et pathologiques de la Covid-19 et permet l'accès à des animaux obèses et âgés, qui seront comparés à des homologues jeunes adultes (minces), afin d'imiter la vulnérabilité des personnes ayant des comorbidités et âgées à l'infection par le SARS-CoV-2.

— Résultats majeurs

En ce qui concerne les conséquences cardiaques de l'infection au SARS-CoV-2, nous avons observé des effets plus importants en termes d'expression génique ou protéique dans le temps court postinfection (J4 et J7) chez les hamsters minces comparés aux obèses, et chez les hamsters jeunes comparés aux vieux. En revanche, à plus long terme (J25), il y avait une normalisation de l'expression des gènes et des protéines chez les animaux minces et jeunes (en cours d'écriture).

Concernant le tissu adipeux blanc, bien que suite à l'infection au SARS-CoV-2 il y ait une diminution de la taille des adipocytes dans le tissu adipeux blanc sous-cutané et viscéral avec un effet persistant chez les animaux âgés comparés aux jeunes, seul le dépôt de tissu adipeux blanc sous-cutané contenait des structures en forme de couronne, dans lesquelles les adipocytes morts étaient entourés de macrophages infectés par le SARS-CoV-2. L'âge avancé prédispose à une manifestation unique de la maladie virale dans le dépôt sous-cutané de la WAT pendant l'infection par le SARS-CoV-2 ; la persistance des structures en forme de couronne était révélatrice d'un défaut associé à l'âge dans la clairance des adipocytes morts par les macrophages.

Ce projet a permis d'établir une collaboration avec une équipe située sur le campus de l'Institut Pasteur de Lille et avec le CHU de Lille dans le cadre d'obtention de biopsies cardiaques et de prélèvements sanguins chez des patients décédés de la Covid-19.

— Production scientifique et valorisation

Briand F., et al. (2021) Diet-induced obesity and nash aggravate sars-cov-2 infection in golden syrian hamsters, *Hepatology*, pp. 315A-315A.

<https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/covidwho-1508694?lang=fr>.

Sencio V., et al. (2022) Alteration of the gut microbiota's composition and metabolic output correlates with COVID-19-like severity in obese NASH hamsters, *Gut Microbes*, 14(1), p. 2100200.

<https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2100200>.

Sencio V., et al. (2022) Alteration of the gut microbiota following SARS-CoV-2 infection correlates with disease severity in hamsters, *Gut Microbes*, 14(1), p. 2018900.

<https://doi.org/10.1080/19490976.2021.2018900>.

Durée : 12 mois | Financement : 80 000 €

Coordination

Florence Pinet | florence.pinet@pasteur-lille.fr
UMR 1167, Facteurs de risque et déterminants moléculaires des maladies liées au vieillissement (RID-AGE), Institut Pasteur, Lille

Résilience Covid-19 | 2021

CORAR Récupération des anosmies post-Covid-19

— Objectifs

L'épidémie de Covid-19 est accompagnée chez près de 60 % des malades d'un syndrome de perte d'odorat. L'olfaction est basée sur la détection des odeurs par des neurones olfactifs qui sont entourés par des cellules de soutien. En utilisant le modèle hamster, nous avons pu montrer que ce sont les cellules de soutien qui sont infectées par le SARS-CoV-2. À la suite de cette infection, il y a très rapidement une invasion massive de cellules immunitaires ainsi qu'une desquamation de l'épithélium où résident les neurones olfactifs. Les traitements actuels de l'anosmie à long terme liée à la Covid-19 consistent de manière empirique à utiliser des corticoïdes couplés à des séances d'entraînement de l'odorat. Dans le projet CORAR, nous avons étudié comment des traitements avant ou après l'infection, avec des doses différentes de corticoïdes, ont impacté la structure de l'épithélium olfactif, l'invasion de cellules immunitaires, et enfin les capacités olfactives des hamsters utilisés ici comme modèles.

— Résultats majeurs

Nous avons développé deux approches complémentaires pour étudier l'impact des corticoïdes sur les dégâts induits par l'invasion de cellules immunitaires dans l'épithélium olfactif suite à l'infection par le SARS-CoV-2. Une approche visant à comprendre si les corticoïdes limitent les dégâts engendrés par les cellules immunitaires pendant la phase d'infection (mimant des épisodes de destructions récurrentes de l'épithélium à cause de l'inflammation) et une autre en postinfection pour étudier l'amélioration éventuelle de la récupération des capacités olfactives des hamsters.

Nos résultats montrent qu'une dose anti-inflammatoire de corticoïdes juste avant l'infection permet de limiter à très court terme l'infiltration de cellules immunitaires. Cependant, l'avancement de l'infection est si massif que cette réduction n'est que temporaire et, à terme, les cellules immunitaires envahissent l'épithélium infecté qui subit des dégâts équivalents aux hamsters non traités. Nos résultats sur la deuxième approche montrent qu'un traitement corticoïde après le pic d'infection améliore la récupération des capacités olfactives des hamsters. Bien que le traitement corticoïde entraîne

une diminution de l'infiltration de cellules immunitaires, nous n'observons pas de changement majeur au niveau de la régénération du tissu, qui est encore seulement partiel à ce stade. Basé sur le modèle hamster, le traitement par corticoïde a donc un effet bénéfique sur la récupération des capacités olfactives, probablement en limitant l'inflammation plutôt qu'en améliorant de manière significative la régénération de l'épithélium olfactif.

Ce projet nous a permis d'envisager de nouvelles hypothèses pour comprendre l'origine de l'anosmie qui semble plus liée à une inflammation rémanente qu'à un problème uniquement lié à une destruction physique de l'épithélium. D'autres études sont nécessaires pour en déchiffrer plus précisément les mécanismes sous-jacents. Des articles sont en préparation.

— Production scientifique et valorisation

Bryche B., *et al.* (2020) Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters, *Brain, Behavior, and Immunity*, 89, pp. 579-586.

<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.06.032>.

Bourgon C., *et al.* (2022) Neutrophils initiate the destruction of the olfactory epithelium during SARS-CoV-2 infection in hamsters, *bioRxiv* [preprint].

<https://doi.org/10.1101/2022.03.15.484439>.

Yuan L., *et al.* (2022) Dexamethasone ameliorates severe pneumonia but slightly enhances viral replication in the lungs of SARS-CoV-2-infected Syrian hamsters, *Cellular & Molecular Immunology*, 19, pp. 290-292.

<https://doi.org/10.1038/s41423-021-00793-7>.

Wylter E., *et al.* (2022) Key benefits of dexamethasone and antibody treatment in COVID-19 hamster models revealed by single-cell transcriptomics, *Molecular Therapy*, 30, pp. 1952-1965.

<https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2022.03.014>.

Durée : 18 mois | Financement : 79 999 €

Partenaires

UMR 1161, École nationale vétérinaire d'Alfort

Coordination

Nicolas Meunier | nicolas.meunier@inra.fr

UMR 0892, Virologie et Immunologie Moléculaires, équipe Virus Influenza, Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement

Résilience | 2021

SPECTRO-VIRO-COVID Étude de relations entre les anomalies spectrales et métaboliques et les caractéristiques virologiques du SARS-CoV-2 chez des patients Covid-19 présentant des atteintes neurologiques

— Objectifs

La Covid-19 nous a montré qu'elle peut donner lieu à des complications neurologiques aiguës, retardées et/ou persistantes. De plus, l'émergence de variants du virus SARS-CoV-2 nous a menés à nous intéresser à leur éventuel impact sur ces complications neurologiques. C'est dans ce contexte que le projet SPECTRO-VIRO-COVID est né, et a pour objectif l'étude de relations entre les caractéristiques virologiques du SARS-CoV-2 et les données spectroscopiques et métaboliques des atteintes cérébrales chez des patients Covid-19 avec une symptomatologie neurologique. Pour ce faire, 48 patients ont été recrutés (projet en cours) et ont bénéficié d'une approche multidisciplinaire basée sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la spectroscopie par résonance magnétique (SRM), des données cliniques (symptômes gênants à l'interrogatoire, signes neurologiques) et des données virologiques (séquençage/criblage et intensité de « charge virale » – valeurs de Ct (*cycle threshold*) – de la RT-PCR).

— Résultats majeurs

Ce travail a permis :

- 1) Les premières analyses (en cours) ont mis en évidence des anomalies spectroscopiques et métaboliques d'atteintes tissulaires cérébrales (en fonction de la localisation cérébrale, i.e. l'hippocampe, la protubérance et le cortex frontal médian). Ces anomalies spectroscopiques reflètent des processus physiopathologiques sous-jacents aux symptômes neurologiques observés chez les patients Covid-19. Ces processus incluent : a) une réaction inflammatoire (Cho/Cr augmenté) ; b) une réaction gliale (ml/Cr élevé) ; c) une excitotoxicité (Glx/Cr augmenté) ; d) un dysfonctionnement neuronal (NAA/Cr diminué) chez certains patients ; et e) la production d'acétate.
- 2) L'identification des relations (corrélations variables selon la localisation), entre les caractéristiques cliniques, virologiques (des différents variants) et les anomalies métaboliques.
- 3) Grâce à la sensibilité de la SRM, la détection précoce des anomalies tissulaires, telles que les débuts de démyélinisation et/ou dysfonction neuronale, nécessitant une surveillance particulière afin de prévenir le développement d'atteintes démyélinisantes et/ou dégénératives invalidantes.

4) La mise en évidence de certaines anomalies métaboliques persistantes dans le temps, telle que la neuro-inflammation, processus fortement impliqué dans l'étiopathogénie des symptômes neurologiques persistants (« Covid long »).

5) Contribution à la compréhension de la physiopathologie complexe des signes neurologiques.

6) Des collaborations multidisciplinaires avec des neurologues, infectiologues, pneumologues, endocrinologues, internistes et médecins réanimateurs.

Ce travail permettra :

- 1) Des publications scientifiques.
- 2) La poursuite du travail sur une plus grande cohorte de patients atteints de symptômes neurologiques persistants.
- 3) L'étude par radiomics (IRM) et relations avec les données spectroscopiques et virologiques.
- 4) De mieux appréhender les syndromes postinfectieux cérébraux.

Durée : 17 mois | Financement : 78 400 €

Coordination

Jean-Marc Constans | constans.jean-marc@chu-amiens.fr
Département radiologie, CHU Amiens-Picardie

RA-Covid-19 – Vague 4 | 2020

SILICOVILUNG Modélisation *in silico* du TDM thoracique et séquelles du Covid-19

— Objectifs

Le projet SILICOVILUNG vise à mieux connaître les mécanismes physiologiques de l'évolution des formes sévères des pneumopathies Covid-19. Le but est d'anticiper le développement ou non de séquelles, en particulier fibrosantes. Le traitement des images de tomodensitométrie (TDM) de patients Covid-19 permet une évaluation du remodelage vasculaire et de la mécanique/compliance régionale du poumon, et l'étude des mécanismes de physiologie régionale dans l'évolution des pneumopathies Covid-19 dans leurs formes sévères.

— Résultats majeurs

Objectifs initiaux réalisés : deux ans après le dépôt du projet, le problème posé et les hypothèses de travail ont été confirmés, et les objectifs du travail validés. L'objectif d'une base de données ayant toutes les garanties administratives et juridiques avec enregistrement sur le site ClinicalTrials.gov de 30 à 50 dossiers de patients suivis pour un post-Covid a été atteint, les inclusions de patients incluables seront poursuivies afin de disposer de la base la plus large possible comportant des TDM en inspiration et expiration en plus des données cliniques et fonctionnelles.

La mise au point des outils dans les deux laboratoires du consortium a été particulièrement effective.

L'évaluation du remodelage vasculaire pulmonaire par modélisation digitale des scanners thoraciques de routine selon une méthode développée dans le laboratoire Samovar-Telecom Sud Paris-Institut Polytechnique de Paris, partenaire, paraît bien être un outil prometteur, non invasif, ne nécessitant aucun examen supplémentaire chez les patients, donc sans augmentation significative du coût pour le suivi post-Covid, et applicable sur un grand nombre après l'implantation en secteur clinique

La mise au point d'un prototype d'étude de la mécanique/compliance régionale du poumon par modélisation poromécanique par l'équipe M3DISM, Laboratoire de Mécanique des Solides (LMS), École Polytechnique, Institut Polytechnique de Paris, CNRS & INRIA, applicable à la clinique, permet d'obtenir des renseignements majeurs concernant les zones anormales au TDM dans le post-Covid ou autres atteintes alvéolo-interstitielles, c'est-à-dire compliances locales et composition « physique » et forces mécaniques en jeu dans ces zones. C'est le premier outil majeur de ce type qui a pu être développé.

Objectifs initiaux restant à réaliser : il reste l'application des outils mis au point à la série prévue de patients, ce qui va nécessiter un temps complémentaire ingénieur et ARC et, de ce fait, une recherche de financement.

— Production scientifique et valorisation

Fetita C., *et al.* (2021) Transferring CT image biomarkers from fibrosing idiopathic interstitial pneumonia to COVID-19 analysis, *Medical Imaging 2021: Computer-Aided Diagnosis, Proceeding*, 11597.

<https://doi.org/10.1117/12.2580658>.

Laville C., *et al.* Comparison of optimization parametrizations for regional lung compliance estimation using personalized pulmonary poromechanical modeling. Article soumis.

Fetita C., *et al.* Evaluation of the post COVID19 pulmonary vascular remodeling assessment by computerized analysis of lung perfusion 99mTc-MAA scintigraphy and non-contrast thoracic CT scan - A preliminary comparative study report. Article soumis.

Fetita C., *et al.* Linking CT and SPECT based analysis for quantitative follow-up of vascular perfusion defects in COVID-19. Article soumis.

Durée : 20 mois | Financement : 149 364 €

Partenaires

Département Artemis, Université Sorbonne Paris Nord | UMR 7649, MINES ParisTech | Unité de Recherche Clinique, Hôpital Avicenne

Coordination

Pierre-Yves Brillet | pierre-yves.brillet@aphp.fr
EA 2363, Hypoxie & Poumon : Pneumopathies fibrosantes, Modulations ventilatoires et circulatoires, Université Sorbonne Paris Nord

RA-Covid-19 – Vague 8 | 2020

MOD-CoV Dysfonction d'organe persistante après infection à SARS-CoV-2

— Objectifs

Le grand nombre de patients touchés par la Covid-19 en France et dans le monde, la sévérité de la maladie et le grand nombre de complications attendues, font suspecter une importante consommation de soins et de médicaments, ainsi qu'un fardeau sur le système de santé dans les années à venir. La quantification de cette consommation, du recours au soin et de leur évolution permettrait de caractériser les séquelles à moyen terme de l'infection sévère par le SARS-CoV-2 ayant conduit à une hospitalisation, et ce de façon exhaustive sur le territoire national.

Les objectifs du projet MOD-CoV sont : 1) de décrire les médicaments, les procédures et dispositifs médicaux utilisés et leur évolution, avant et après une infection par le SARS-CoV-2 nécessitant une hospitalisation ; 2) d'identifier les troubles organiques à moyen terme (18 mois) chez les sujets infectés par le SARS-CoV-2, en utilisant les bases de données médico-administratives.

— Résultats majeurs

L'étude a été confrontée à plusieurs difficultés techniques, qui ont conduit à retarder son démarrage. Les analyses sont encore en cours.

Durée : 12 mois | Financement : 131 760 €

Partenaires

MESuRS - GIS EpiPHARE

Coordination

Charles Burdet | charles.burdet@inserm.fr
CIC 1425 Hôpital Bichat Claude-Bernard

RA-Covid-19 – Vague 3 | 2020

REHAB-COVID-19 Organisation de la réhabilitation respiratoire chez le patient post-Covid-19 porteur de séquelles. Évaluation et indication thérapeutique de la télé-réhabilitation *versus* la réhabilitation classique

— Objectifs

Contexte : entre 30 et 60 % des personnes qui ont été infectées par la Covid-19 présentent encore des symptômes trois mois après le début de la maladie. Prescrire un programme de réhabilitation respiratoire pourrait aider à atténuer leurs symptômes. Cependant, les services hospitaliers pourraient être saturés par la hausse des cas. La télé-réhabilitation pourrait être une solution pour éviter cette saturation et/ou une liste d'attente trop longue pour les patients. Le but de cette étude était de déterminer si la télé-réhabilitation aurait des effets similaires par rapport à la réhabilitation respiratoire en milieu hospitalier sur les séquelles respiratoires ou physiques des patients post-Covid-19.

Méthode : il a été réalisé un essai contrôlé randomisé auprès de 17 patients post-Covid. Neuf ont réalisé un programme de quatre semaines de réhabilitation respiratoire classique réalisé à l'hôpital, et huit ont réalisé un programme similaire à leur domicile.

— Résultats majeurs

Le résultat principal de cette étude est que la distance parcourue lors du test de marche de 6' est améliorée significativement après les deux types de programme de réhabilitation, réalisés à l'hôpital ou au domicile du patient (+ 95 m dans le groupe Hospital-based Pulmonary Rehabilitation vs + 72 m dans le groupe Home-based Pulmonary Tele-rehabilitation). Il a donc été montré que la réhabilitation respiratoire effectuée au domicile du patient sous forme de télé-réhabilitation est aussi efficace que la réhabilitation respiratoire classique effectuée en SSR (Soins de Suite et Réadaptation) sur les principaux symptômes rencontrés dans le Covid long.

— Production scientifique et valorisation

Communication orale, 19^e congrès international de l'ACAPS, Montpellier, 27-29 octobre 2021.

Une publication scientifique est en cours d'expertise dans l'*European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*.

Durée : 13 mois | Financement : 19 627 €

Partenaires

Hospices Civils de Lyon | Hôpital d'Instruction des Armées Sainte-Anne, Toulon

Coordination

Jean-Marc Vallier | vallier@univ-tln.fr
Impact de l'Activité Physique sur la Santé,
Université de Toulon

Résilience Covid-19 | 2021

BLOC Fardeau économique lié au Covid-19 long après une hospitalisation

— Objectifs

Dans la majorité des cas, l'évolution de la Covid-19 est bonne, mais elle peut varier selon les patients. Certains (hospitalisés ou non) développent le syndrome dit du « Covid long », qui décrit les effets de la Covid-19 qui perdurent pendant des semaines après l'infection, et qui pourrait être associé à une consommation de soins importante.

La consommation de soins dans la période suivant l'infection par le SARS-CoV-2 est à ce jour inconnue et pourrait avoir un fort impact sur les dépenses de santé, compte tenu du nombre de patients infectés (>30 millions de personnes depuis le début de l'épidémie en France).

À l'aide des données du Système national des données de santé (SNDS), nous décrivons chez les patients ayant été hospitalisés pour Covid-19 entre février et juin 2020, leur consommation de soins entre un et six mois après leur sortie d'hospitalisation, afin d'explorer l'existence de différents schémas de consommations de soins post-hospitalisation, et les coûts correspondants.

— Résultats majeurs

Nous avons inclus 68 822 patients hospitalisés pour Covid-19 entre le 1^{er} février et le 30 juin 2020, et non décédés 30 jours après leur sortie d'hospitalisation. La moyenne d'âge était de 65 ans, et la population comptait 53 % d'hommes ; les séjours index duraient en moyenne 12 jours et 8,5 % comprenaient une intubation.

Dans un premier temps, nous avons décrit en détail la consommation de soins de ces patients entre un mois et six mois après leur sortie : le nombre de consultations, de médicaments consommés, d'actes biologiques, médicaux et de rééducation, d'hospitalisations. Nous avons en particulier dans l'idée d'identifier les patients « forts consommateurs » de soins, qui pourraient correspondre par exemple à des patients ayant développé un Covid long. Cependant, en l'absence de consensus sur la définition du Covid long, le comité scientifique a jugé inapproprié d'établir des seuils de consommation de soins pertinents et valides pour identifier ces patients.

Nous avons donc réorienté notre analyse vers une analyse de clustering utilisant les mêmes variables de consommation de soins, dans le but d'identifier, à l'aide d'outils statistiques et sans *a priori*, des profils/phénotypes de consommateurs de soins dans la période suivant une hospitalisation pour Covid-19. L'analyse de clustering sera précédée par une analyse en composante principale (ACP) afin de créer des dimensions et de réduire le nombre de variables utilisées pour la classification des patients.

Une fois les groupes de patients créés, nous décrirons leur consommation de soins et les coûts correspondants afin de les caractériser, et nous les comparerons en termes de caractéristiques sociodémographiques et cliniques (dont comorbidités) pour les discriminer.

Les résultats fourniront de précieuses informations sur les différents profils/phénotypes de consommateurs de soins suite à une hospitalisation pour Covid-19, la consommation de soins et les coûts correspondants.

Durée : 19 mois | Financement : 77 598 €

Partenaires

Hospices Civils de Lyon, CHU de Lyon

Coordination

Manon Belhassen | manon.belhassen@pelyon.fr
PELyon, PELyon (entreprise)

Résilience | 2021**Long-COCO** Conséquences à long terme de la Covid-19 chez les patients hospitalisés : impact sur la consommation de soins de santé et facteurs de risque associés**— Objectifs**

Environ 75 % des patients hospitalisés pour leur Covid-19 signalent des symptômes persistants plusieurs semaines ou mois après les premières manifestations, synonymes d'un Covid long. Notre hypothèse est qu'une augmentation de la consommation de soins suite à la sortie de l'hôpital, par rapport à des patients hospitalisés sans infection Covid-19, mais avec des caractéristiques similaires, serait due à un Covid long. Nous proposons d'utiliser la base SNDS pour extraire les cas de Covid-19 pris en charge dans les hôpitaux et les appairer avec un groupe témoin de personnes hospitalisées sans infection Covid-19. Les principaux objectifs de l'analyse statistique seront : 1) de classer les patients selon leur consommation de soins suite à une infection Covid-19 ; 2) de comparer les consommations de soins et les coûts associés entre les différents profils de patients identifiés à l'étape précédente et parmi les témoins ; 3) de rechercher les facteurs de risque associés à cette augmentation de la consommation de soins.

— Résultats majeurs

L'analyse devait être effectuée au départ sur les données de l'échantillon généraliste de bénéficiaires (EGB), échantillon permanent représentatif de la population protégée par l'Assurance maladie française (sondage au 1/97^e sur le numéro de sécurité sociale). Cependant, l'utilisation de cette base pour ce projet a été remise en cause, car elle ne contenait pas les données relatives aux hospitalisations pour l'année 2021. Nous avons donc décidé d'utiliser les données du Système national des données de santé (SNDS).

Le SNDS réunit les données de l'assurance maladie pour 97 % de la population française, incluant notamment les consultations médicales et paramédicales, les hospitalisations et les causes médicales de décès. L'accès à ces données nécessite de suivre des formations spécifiques obligatoires et de déposer une demande d'accès au SNDS exhaustif auprès du CépîDC. Le processus pour accéder aux données SNDS est toujours en cours.

Pendant ce temps d'attente, un protocole détaillé de l'étude a été rédigé et a permis d'affiner les objectifs. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer par une étude cas-témoins appariés, rétrospective chez les patients dont l'infection aiguë par le SARS-CoV-2 a nécessité une hospitalisation en France durant la troisième vague épidémique (de mars à juin 2021), la consommation de soins (exprimée en euros) dans les six mois suivant leur sortie des unités d'hospitalisations en médecine, chirurgie obstétrique et odontologie (MCO) pour Covid-19, par rapport aux personnes n'ayant pas d'infection SARS-CoV-2 documentée, ainsi que les profils des patients ayant une surconsommation de soins. Les autres vagues épidémiques seront analysées en analyse de sensibilité (première vague : de mars à août 2020, deuxième vague : de septembre 2020 à février 2021, quatrième vague : de juillet à octobre 2021, quand nous aurons les six mois de suivi nécessaire à notre analyse).

Durée : 12 mois | Financement : 65 100 €

Partenaires

EA 2694, Université de Lille

Coordination

Sylvie Deuffic-Burban | sylvie.burban@inserm.fr

UMR 1137, équipe Decision Science in Infectious Disease

Prevention Control and Care – Laboratoire IAME

RA-Covid-19 – Vague 7 | 2020

MSCoViD Changement d'échelle de production de GMP de cellules stromales mésenchymateuses du cordon ombilical humain pour le traitement des patients Covid-19 souffrant d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë modéré à sévère

— Objectifs

Le SARS-CoV-2 est à l'origine d'une pandémie sans précédent. Les cellules stromales mésenchymateuses issues du cordon ombilical (UC-MSCs) décongelées ont été utilisées dans de nombreux essais cliniques dans les formes sévères de Covid-19, dans le but de réduire l'inflammation pulmonaire. Ces essais sont cependant sous-dimensionnés pour montrer une efficacité. Ce problème est lié aux capacités de production des UC-MSC, qui sont encore limitées aujourd'hui et en 2D.

Ce projet translationnel collaboratif MSCoViD propose de monter en échelle et d'intensifier la production GMP des UC-MSCs. Des cultures à une échelle de 3 L seront initiées en utilisant un bioréacteur commercial, en se basant sur un procédé de culture sur microporteurs. Les productions seront comparées avec celles obtenues en culture 2D en flacons multicouches, à partir de la même matière première. La comparabilité sera établie par des contrôles qualité phénotypiques, métaboliques (réalisés en ligne) et fonctionnels.

— Résultats majeurs

Dans le cadre de ce projet, nous avons acquis un bioréacteur GMP Blackbox Solaris sur lequel des cuves à usage unique peuvent être positionnées. Dans un premier temps, nous avons travaillé sur le choix de microporteurs GMP sur lesquels les UC-MSC peuvent pousser. Nous nous sommes orientés vers les Synthemax plus (les microporteurs solubles n'étant pas disponibles en grade GMP), et une étape d'optimisation des temps d'adhésion et de l'efficacité de récupération des cellules à l'issue de la culture a été réalisée. Dans un second temps, nous avons validé l'utilisation d'un lysat plaquettaire irradié disponible sur le marché et l'avons comparé à celui qui était disponible jusqu'alors.

Le premier essai réalisé dans le bioréacteur sur cuves à usage unique n'a malheureusement pas été probant, mettant en évidence que le design des cuves qui nous ont été fournies en première intention n'était pas compatible avec l'utilisation de microporteurs. Le design des cuves a donc été réalisé « à façon », afin de répondre aux impératifs de la culture sur microporteurs, et celles-ci sont actuellement en fabrication (délai de trois mois). Nous allons, dans cette attente, réaliser des productions d'UC-MSC dans une cuve en verre stérilisable afin d'obtenir les premières données.

Ce projet a été entravé par la pénurie de matières premières entraînant un délai de fabrication et de livraison du bioréacteur très important, et retardant d'autant les premiers essais.

Nous comptons sur ce développement de la culture en bioréacteur car nous souhaitons pouvoir le transposer en clinique à la place de notre système de culture en deux dimensions. Ainsi, des essais cliniques correctement dimensionnés pourront être envisagés pour la Covid, mais aussi pour d'autres indications cliniques.

— Production scientifique et valorisation

Laroye C., et al. (2020) Mesenchymal stromal cells for sepsis and septic shock: Lessons for treatment of COVID-19, *Stem Cells Translational Medicine*, 9(12), pp. 1488-1494.

<https://doi.org/10.1002/sctm.20-0239>.

Laroye C., et al. (2017) Concise Review: Mesenchymal Stromal/ Stem Cells: A New Treatment for Sepsis and Septic Shock?, *Stem Cells*, 35(12), pp. 2331-2339.

<https://doi.org/10.1002/stem.2695>.

Laroye C., et al. (2019) Bone marrow vs Wharton's jelly mesenchymal stem cells in experimental sepsis: a comparative study, *Stem Cell Research & Therapy*, 10(1), p. 192.

<https://doi.org/10.1186/s13287-019-1295-9>.

Transfert en grade clinique de la production d'UC-MSC en bioréacteur GMP pour la réalisation d'essais cliniques académiques.

Durée : 27 mois | Financement : 149 580 €

Partenaires

UMR 7274, Université de Lorraine |

UMR 7365, Université de Lorraine

Coordination

Danièle Bensoussan | d.bensoussan@chu-nancy.fr

Plateforme MTI, Centre hospitalier régional de Nancy

Flash Covid-19 | 2020

STROMA-CoV2

Thérapie cellulaire par cellules stromales mésenchymateuses issues de cordon ombilical dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) associé au SARS-CoV-2

— Objectifs

Nous avons mené une étude clinique randomisée contrôlée en double aveugle dans dix services de réanimation de l'Île-de-France. Les patients majeurs admis en réanimation pour une forme grave de pneumonie associée au SARS-CoV-2 recevaient par voie intraveineuse soit des cellules stromales mésenchymateuses issues de cordon ombilical pendant cinq jours, soit un placebo. Les cellules administrées étaient préparées dans des conditions hautement contrôlées par le centre MEARY (Hôpital Saint-Louis, AP-HP) afin de pouvoir respecter les normes imposées dans le cadre de l'usage clinique de médicaments de thérapies innovantes. Nous avons ensuite surveillé les paramètres cliniques et biologiques afin de mesurer l'effet de la thérapie cellulaire sur la maladie pendant le premier mois suivant l'administration du traitement.

— Résultats majeurs

Nous avons pu inclure 45 patients dans l'étude STROMA-CoV-2. Parmi eux, 21 patients ont reçu les cellules stromales mésenchymateuses issues de cordon ombilical, et 24 le placebo. Tous les patients présentaient les caractéristiques d'une pneumonie sévère associée au SARS-CoV-2. Le traitement par cellules stromales était bien toléré, et aucun effet secondaire grave n'a été identifié. Le partenariat avec le centre MEARY, intégrateur industriel du Grand Défi Biomédicaments, a démontré qu'il était possible de produire des cellules de grade clinique et de les distribuer sur dix centres différents à une échelle régionale. L'analyse des données cliniques et biologiques n'a pas pu montrer d'effets thérapeutiques significatifs du traitement par rapport au placebo. Plusieurs tendances encourageantes poussent cependant à concevoir d'autres études incluant plus de patients présentant des formes particulièrement inflammatoires de pneumonie associée au SARS-CoV-2.

— Production scientifique et valorisation

Monsel A., *et al.* (2022) Treatment of COVID-19-associated ARDS with mesenchymal stromal cells: a multicenter randomized double-blind trial, *Critical Care*, 26, p. 48. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-03930-4>.

Covid-19 : l'AP-HP lance l'essai Stroma-Cov2 pour traiter des patients intubés - ventilés présentant un syndrome respiratoire aigu sévère dû au virus (2020) Communiqué de presse AP-HP, 2 avril.

www.aphp.fr/contenu/covid-19-lap-hp-lance-lessai-stroma-cov2-pour-traiter-des-patients-intubes-ventiles.

Communiqué Fondation pour la Recherche de l'AP-HP :

<https://fondationrechercheaphp.fr/stroma-cov2-covid19/>

Article Wikipedia : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Stroma-Cov2>

Article sur Univadis : www.univadis.fr/viewarticle/covid-19-un-nouvel-essai-avec-des-cellules-de-cordon-ombilical-717751

Durée : 12 mois | Financement : 199 963 €

Partenaires

PARC – Paris Centre de Recherche Cardiovasculaire, Université Paris Cité

Coordination

Antoine Monsel | antoine.monsel@gmail.com
Département Réanimation Anesthésie Médecine
Péri-Opératoire DMU DREAM, Assistance Publique –
Hôpitaux de Paris

RA-Covid-19 – Vague 4 | 2020

MELATOVID Mélatonine et médicaments mélatoninergiques pour la prévention et le traitement de Covid-19**Objectifs**

La propagation rapide de la Covid-19 causée par l'infection avec le SARS-CoV-2 provoque actuellement une crise sanitaire mondiale. Malgré la disponibilité de plusieurs vaccins, il existe encore un grand besoin de traitements médicamenteux à des stades spécifiques de la maladie, car la plupart des médicaments candidats ont échoué. L'objectif de notre projet est d'évaluer le potentiel de la mélatonine et de ses dérivés pour apporter une solution rapide de prévention ou de traitement dans ce contexte. La mélatonine, l'hormone de l'obscurité sécrétée pendant la nuit, a déjà été proposée pour être bénéfique pour la prévention/le traitement de la Covid-19, mais les données expérimentales manquaient. La réutilisation de médicaments mélatonergiques déjà approuvés présente un intérêt particulier, car ils se sont avérés sûrs. Dans le contexte de la Covid-19, de tels médicaments seraient particulièrement intéressants en tant que traitement préventif, ce qui peut être très pertinent pour les personnes à haut risque d'infection au SARS-CoV-2, comme les infirmières en contact avec des patients Covid-19 et les personnes présentant d'autres comorbidités.

Résultats majeurs

Nous avons développé une nouvelle méthode pour détecter, dans un environnement cellulaire, l'interaction physique entre la protéine Spike du SARS-CoV-2 et l'enzyme de conversion 2 de l'angiotensine I (ACE2), le principal récepteur cellulaire du SARS-CoV-2. L'essai est basé sur la technique très sensible à résolution temporelle (TR)-FRET et a été utilisé pour mesurer l'impact de petits composés comme la mélatonine sur cette interaction. D'autres parties du projet ont évalué l'impact du traitement à la mélatonine dans le modèle murin K18-hACE2 de la Covid-19 exprimant le récepteur ACE2 humain. Nous avons développé un nouveau test cellulaire utile pour la recherche de médicaments contre la Covid-19 en interférant avec la liaison du SARS-CoV-2 à ses cellules hôtes. Le dosage peut désormais être mis en œuvre dans des laboratoires académiques et industriels. Notre étude dans le modèle murin Covid-19 fournit maintenant des preuves expérimentales d'études cellulaires et

d'études dans un modèle murin de Covid-19 qui soutiennent un rôle bénéfique de la mélatonine sur plusieurs aspects de la maladie. Nos résultats ont montré que la mélatonine retarde l'apparition de résultats cliniques graves et la survie des souris infectées, associée à un amortissement de la production excessive d'interférons induite par le virus dans les poumons. Ces études soutiennent les essais cliniques en cours sur la mélatonine chez l'homme et devraient encourager de nouveaux essais cliniques encore plus adaptés.

Production scientifique et valorisation

Cecon E., *et al.* (2021) SARS-CoV-2 spike binding to ACE2 in living cells monitored by TR-FRET, *Cell Chemical Biology* [preprint].

<https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2021.06.008>.

Cecon E., *et al.* (2022) Melatonin drugs inhibit SARS-CoV-2 entry into the brain and virus-induced damage of cerebral small vessels, *Cellular and Molecular Life Sciences*, 79, p. 361. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04390-3>.

Cecon E., *et al.* (2022) Therapeutic potential of melatonin and melatonergic drugs on K18-hACE2 mice infected with SARS-CoV-2, *Journal of Pineal Research*, 72(1), p. e12772. <https://doi.org/10.1111/jpi.12772>.

Cecon E., *et al.* (2022) Detection of SARS-CoV-2 spike protein binding to ACE2 in living cells by TR-FRET, *Star Protocols*, 3(1), p. 101024. <https://doi.org/10.1016/j.xpro.2021.101024>.

<https://doi.org/10.1016/j.xpro.2021.101024>.

Un brevet a été déposé.

Durée : 13 mois | Financement : 69 120 €

Partenaires

U 1016/UMR 8104, Institut Cochin, Université Paris-Cité

Coordination

Ralf Jockers | ralf.jockers@inserm.fr

U 1016/UMR 8104, Département Endocrinology, Metabolism and Diabetes, équipe

Functional pharmacology and Pathophysiology of membrane receptors, Institut Cochin, Paris

Résilience Covid-19 | 2021

MIRCOV Impact des antagonistes du Récepteur Minéralocorticoïde sur la pathogénie de la Covid-19

— Objectifs

L'hypothèse de travail du projet MIRCOV, basée sur des données préliminaires précliniques et un rationnel clinique fort, est que les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM), en particulier la spironolactone et son dérivé canrénoate, réduiront : 1) l'inflammation, la thrombose et la fibrose dans les cellules épithéliales et endothéliales alvéolaires pulmonaires humaines exposées à la protéine Spike recombinante ; 2) les dommages cardiovasculaires, pulmonaires, rénaux, hépatiques et métaboliques, ainsi que l'inflammation systémique et la morbidité dans un modèle murin de Covid-19.

— Résultats majeurs

Les premiers résultats dans un modèle de souris SARS-CoV-2 humanisé (K18-hACE2) ne mettent pas en évidence d'effets bénéfiques clairs du canrénoate. Toutefois, la sévérité de ce modèle, avec une mortalité en quelques jours, est peut-être trop importante, et masque d'éventuels effets bénéfiques sur le moyen terme. Des études complémentaires sont en cours. De plus, nous envisageons de répéter l'expérience sur un modèle avec une symptomatologie plus légère.

— Production scientifique et valorisation

Jover E., *et al.* (2021) Beneficial Effects of Mineralocorticoid Receptor Pathway Blockade against Endothelial Inflammation Induced by SARS-CoV-2 Spike Protein, *Biomedicines*, 9(6), p. 639.

<https://doi.org/10.3390/biomedicines9060639>.

Durée : 18 mois | Financement : 79 958 €

Partenaires

Dynamique des interactions hôte/pathogène, thérapeutique et résistance en mycologie médicale et vétérinaire (Dynamyc), École nationale vétérinaire d'Alfort
| Groupe Génétique de la Souris, Institut Pasteur, Paris

Coordination

Frédéric Jaisser | frederic.jaisser@inserm.fr
U 1138, Mineralocorticoid receptor: pathophysiology and therapeutic innovations, Centre de Recherche des Cordeliers

Meilleure connaissance de la biologie du virus SARS-CoV-2

Pour se répliquer, les virus ont impérativement besoin d'une cellule hôte. En conséquence, l'exploration des mécanismes de réplication du virus SARS-CoV-2 dans la cellule, ainsi que des interactions entre le virus et les composants cellulaires, est essentielle pour comprendre la biologie du virus et le contrôle de son cycle infectieux.

Pour réaliser cette exploration, compte tenu de l'infectiosité du virus SARS-CoV-2, la mise au point d'un modèle, constitué d'un mime non infectieux du SARS-CoV-2, est nécessaire pour faciliter la manipulation en laboratoire sans danger pour l'expérimentateur.

La biologie structurale, en déterminant la résolution des structures des protéines virales, apportera des informations précieuses pour comprendre le fonctionnement de ces protéines et pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Les stratégies sont variées et se focaliseront sur le complexe de réplication et de la protéine d'enveloppe.

L'interactome des protéines virales (entre elles ou avec les protéines cellulaires) est étudié via des approches innovantes de spectrométrie de masse ou grâce à des cribles double-hybride chez la levure. La connaissance des réseaux d'interactions des protéines virales permettra de mieux comprendre leur fonctionnement et comment ces interactions peuvent constituer des cibles thérapeutiques afin de contrôler le cycle viral.

Les nombreuses protéines cellulaires qui interagissent avec le génome viral seront également identifiées afin de comprendre les fonctions de ces interactions du point de vue de la biologie du virus et de la réponse cellulaire.

P. 130
DÉVELOPPEMENT D'UN MIME NON
INFECTIEUX COMME MODÈLE D'ÉTUDE DU VIRUS

P. 130 | CoV-Mime

P. 131
CARACTÉRISATION STRUCTURALE
DES PROTÉINES VIRALES

P. 131 | AcceS-Ge CoViD-19

P. 132 | COVNSP3

P. 133 | CoMemRep

P. 134 | SARS2NUCLEOPROTEIN

P. 135 | PDZCoV2

P. 136

INTERACTOME DES PROTÉINES DU SARS-COV-2

P. 136 | PROTEO-SARS-CoV-2

P. 137 | Cov2PIM

P. 138

CARACTÉRISATION DES INTERACTIONS PROTÉINES-ARN

P. 138 | CoV-2RBP

P. 139 | FISHBP

P. 140 | coronaIRES

Flash Covid-19 | 2020

CoV-Mime Production d'un mime non infectieux de la surface du SARS-CoV-2 pour accélérer la recherche

— Objectifs

Notre projet vise à accélérer la recherche sur la Covid-19 en créant un système non infectieux facilement manipulable en laboratoire. Pour cela, une particule quasi sphérique non infectieuse d'un diamètre proche de celui du SARS-CoV-2 sera utilisée comme échafaudage pour pouvoir « mimer » le SARS-CoV-2. La protéine de surface Spike sera greffée sur cet échafaudage moléculaire, ce qui donnera une particule mimant la surface de ce virus, mais ne contenant aucune information génétique. Ce nanodispositif permettra : 1) un développement vaccinal basé uniquement sur des protéines ; 2) la création d'une méthode de détection très sensible de l'interaction du virus avec ses récepteurs ou partenaires, qui pourrait être utilisée dans le criblage de composés antiviraux.

À plus long terme, toute l'expertise que nous allons acquérir et tous les outils que nous allons produire seront disponibles et directement en place pour étudier d'autres variants de ce virus ou d'autres virus émergents.

— Résultats majeurs

Les particules de type viral (VLP) sont des plateformes très adaptées aux vaccins à base de protéines. Dans le présent travail, nous avons adapté une VLP dodécaédrique 60-mer (ADDomer) inspirée d'un adénovirus, mais non infectieuse. Pour afficher un ensemble multimérique de grands antigènes du SARS-CoV-2, nous avons adapté le système autocatalytique SpyTag/SpyCatcher. Pour valider la plateforme en tant qu'approche potentielle de vaccin contre la Covid-19, nous avons décoré la VLP nouvellement conçue avec le domaine de liaison du récepteur glycosylé (RBD) de la protéine Spike du SARS-CoV-2. La structure par microscopie cryo-électronique a révélé que jusqu'à 60 copies de ce domaine antigénique pouvaient être liées par particule suivant les arrangements symétriques d'un dodécaèdre. L'immunisation de souris avec les VLP décorées de RBD a montré une réponse humorale spécifique significative après la primovaccination, considérablement renforcée

par un seul boost. Les essais de neutralisation avec le virus pseudo-typé SARS-CoV-2 Spike ont démontré l'obtention de forts titres de neutralisation, supérieurs à ceux des patients convalescents Covid-19. De plus, la présence d'une immunité préexistante contre les particules dérivées d'adénovirus n'a pas entravé la réponse immunitaire contre l'antigène affiché à sa surface, et l'a même augmentée. Cette plateforme vaccinale prête à l'emploi représente un nouvel outil prometteur et très polyvalent pour combattre les variants du SARS-CoV-2 ou d'autres agents pathogènes émergents. Collaboration avec le Dr Hannani (TIM-C, Grenoble) et le Pr Poignard (CHUGA, Grenoble).

— Production scientifique et valorisation

Chevillard C., *et al.* (2022) Elicitation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibody responses through immunization with a versatile adenovirus-inspired multimerization platform, *Molecular Therapy*, 30(5), pp. 1913-1925. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2022.02.011>.

Fender P., Dagher M.-C., Besson S., Novel Universal Vaccine Presenting System (CNRS). Brevet européen, EP21305483.

Financement de valorisation, Prématuration CNRS 2020, P. Fender. Extension de valorisation, Prématuration CNRS 2021, P. Fender. Maturation, SATT Linksum de Grenoble 2022, P. Fender.

Durée : 18 mois | Financement : 48 600 €

Partenaires

UMR 5075, Institut de biologie structurale, Grenoble

Coordination

Pascal Fender | pascal.fender@ibs.fr

UMR 5075, équipe Adénovirus, Institut de Biologie structurale, Grenoble

Flash Covid-19 | 2020

AcceS-Ge CoViD-19 Génomique structurale accélérée sur la Covid-19

— Objectifs

Le projet financé visait à mettre en place une plateforme de cristallographie accélérée pour permettre un criblage rapide de cristallisation pour toutes les protéines codées par l'ADN du virus SARS-CoV-2. La situation pandémique nécessitait d'avoir une information structurale pour chacune des protéines codées par le virus, de manière à pouvoir réagir rapidement à la pandémie en proposant des cibles potentielles de développement pharmacologique. Les travaux se sont donc centralisés sur ces aspects d'ingénierie biomoléculaire, en tirant avantage d'une propriété naturelle de certaines cellules qui tentent à favoriser la génération de cristaux protéiques à l'intérieur même des cellules. Cette méthode est une manière d'accélérer le processus de cristallisation en se débarrassant des étapes de purification et de cristallisation *in vitro*.

— Résultats majeurs

La totalité des travaux s'est déroulée au Synchrotron SOLEIL sur le plateau de Saclay, en étroite collaboration avec des laboratoires de l'INRAE et de l'entreprise Sanofi. Le projet s'est passé au milieu de la pandémie et s'est accompagné de complications supplémentaires d'accès aux sites de recherche et de délais logistiques qui ont influencé la livraison des objectifs. Malgré ces défis, les équipes de recherche et développement ont réussi à mettre en place les jalons principaux de la plateforme de cristallisation *in vivo*. De plus, le génôme du virus originel, codant pour le pathogène responsable de la Covid-19, a été obtenu et partagé avec plusieurs laboratoires de recherche français. Toutes les séquences nucléiques codant pour les protéines du virus ont ensuite été clonées dans des vecteurs de surexpression pour cellules humaines, et les travaux initiaux de cristallisation *in vivo* ont alors débuté. La plateforme de cristallisation *in vivo* est sur le point d'être totalement implémentée, en vue d'une ouverture d'accès aux communautés de recherche pour des projets ciblés.

Durée : 12 mois | Financement : 59 432 €

Partenaires

Research and development department SANOFI |
UMR 0892, INRAE

Coordination

Léonard Chavas | leonard.chavas@synchrotron-soleil.fr
Synchrotron SOLEIL – CNRS-CEA Paris-Saclay
Biology and health scientific Section, Disco Beamline
Synchrotron SOLEIL

Flash Covid-19 | 2020

COVNSP3 Polyprotéine NSP3 de SARS-CoV2 : études structurales et exploration comme cible potentielle de médicaments

— Objectifs

La pandémie de Covid-19 est causée par le SARS-CoV-2, et la recherche améliorant notre compréhension de la pathogénicité fondamentale et de l'infection au SARS-CoV-2 est évidemment urgente, tout comme les efforts visant à développer des agents thérapeutiques pour lutter contre la propagation de la Covid-19 et lutter contre toute future pandémie. Dans cette optique, nous avons proposé la protéine Nsp3 du SARS-CoV-2 comme une cible thérapeutique importante. Nsp3 est une protéine multidomaine, et est cruciale pour la réplication du virus. Les principaux objectifs du projet sont de révéler la structure à haute résolution de la protéine Nsp3 complète, ainsi que de ses domaines cytoplasmiques seuls, et de poursuivre les premières étapes vers l'identification de molécules thérapeutiques potentielles. Nous avons poursuivi une approche consistant à produire en parallèle plusieurs constructions de Nsp3 de différentes longueurs et à les caractériser par différentes techniques de biologie structurale, y compris la cristallographie aux rayons X, le SAXS et la cryo-microscopie électronique (cryo-EM). Au cours du projet, nous avons élargi l'objectif pour étudier également l'interaction de Nsp3 avec Nsp4, qui conduit *in vivo* à la génération de vésicules à double membrane, un compartiment cellulaire central à la réplication du SARS-CoV-2.

— Résultats majeurs

Nsp3 contient 16 domaines fonctionnels, dont un domaine protéase de type papaine (PIPro) et deux domaines transmembranaires. Plusieurs systèmes d'expression tels que *E. coli* pour les constructions cytoplasmiques et les cellules d'insectes pour la protéine entière (fl) ont été utilisés. Plus de 50 constructions différentes, couvrant diverses combinaisons de domaines, ont été exprimées, six ont été purifiées pour des études structurales. Ubl2-PIPro a été cristallisé, et la structure a été déterminée à une résolution de 2,8 Å. Les cristaux d'autres constructions telles que le domaine de liaison aux nucléotides sont actuellement optimisés pour la diffraction. Les études se poursuivent actuellement par le criblage de fragments, afin d'identifier des molécules thérapeutiques potentielles. Malgré une purification réussie, les tentatives en cryo-EM sur des constructions plus longues ont été entravées par la flexibilité existante entre les domaines. Néanmoins, les expériences en cryo-EM ont abouti à une structure à 8 Å d'Ubl2-PIPro (37kDa) dans le contexte de la polyprotéine Nsp3. Malgré sa faible résolution, cela peut constituer une source importante d'informations à comparer avec la structure cristalline de Ubl2-PIPro seul pour identifier des différences potentielles dans la région PIPro dans un environnement plus physiologique. Afin de limiter la flexibilité des constructions plus longues, des approches par réticulation des domaines, ou par modification des séquences des liens entre les domaines, sont aussi explorées actuellement.

La surexpression de la protéine Nsp3 complète dans les cellules d'insectes a abouti à une protéine de faible poids moléculaire, qui pourrait être due à un clivage interne. La protéine Nsp3 complète est actuellement exprimée dans les cellules de mammifères.

Les vésicules à double membrane, qui sont la plaque tournante de la réplication du SARS-CoV-2, sont générées par le virus via l'interaction directe de Nsp3 et Nsp4, et stabilisées par les régions transmembranaires des deux protéines. Des efforts sont en cours pour produire la partie membranaire de Nsp3 et Nsp4, soit en co-expression, soit sous forme de protéine de fusion dans les cellules de mammifères. Pour l'expression eucaryote, nous avons établi une collaboration avec le Dr Martin Pelosse, de l'EMBL, Grenoble.

— Production scientifique et valorisation

An ESRF COVID-19 research project funded by ANR, *ESRF News* [en ligne].

<http://www.esrf.eu/home/news/general/content-news/general/an-esrf-covid-19-research-project-funded-by-anr.html>

Burt A., et al. (2020) Moving Structural Biology into the Cell, *Partnership for Structural Biology Newsletter*, 25, p. 1 [en ligne].

<https://www.psb-grenoble.eu/IMG/pdf/psb-july2020-web.pdf>

Fournier C. (2020) Le puissant synchrotron européen entre en action, précieux pour mieux connaître le Covid-19, *Euronews* [en ligne], 25 août.

<https://fr.euronews.com/2020/08/25/le-puissant-synchrotron-europeen-entre-en-action-precieux-pour-mieux-connaître-le-covid-19>

Understanding the virus and the disease it causes (2020), *Giant Review*, automne, pp. 15-16.

<https://fr.calameo.com/read/005484845a3ee122e89ae>

Durée : 30 mois | Financement : 185 000 €

Partenaires

UMR 5075, Institut de Biologie Structurale, Grenoble

Coordination

Eaazhisai Kandiah | eaazhisai.kandiah@esrf.fr

Structural Biology group, European Synchrotron

Radiation Facility, Grenoble

RA-Covid-19 – Vague 3 | 2020

CoMemRep

Caractérisation des complexes de réplication associés à la membrane du SARS-CoV-2

— Objectifs

Comme d'autres virus à ARN à brin positif (+ssRNAV), tels que le flavivirus de la dengue ou l'alphavirus du chikungunya, le génome viral du SARS-CoV est synthétisé, coiffé et polyadénylé par des complexes de réplication virale associés à des vésicules membranaires intracellulaires, appelées « usines virales ». L'objectif du projet CoMemRep est de découvrir et de fournir des informations structurales à haute résolution des grandes machines de réplication du SARS-CoV-2 associées à la membrane. Le projet est renforcé par des résultats révolutionnaires obtenus sur un virus apparenté : le virus chikungunya. Les résultats fourniront un grand nombre de nouvelles cibles de traitements pour les antiviraux ciblant l'association à la membrane et l'oligomérisation des complexes de réplication. Ils changeront notre conception de la réplication du SARS et au-delà, entraînant une amélioration des inhibiteurs actuels ciblés sur des complexes de réplication isolés ou partiels plutôt que sur des usines virales complètes. Le projet consistera en l'expression et la caractérisation structurale des protéines non structurales associées à la membrane (nsp) et impliquées dans les mécanismes de réplication du SARS-CoV-2 (nsp3-4 et 6) pour l'assemblage ultérieur des protéines impliquées dans la synthèse et la maturation de l'ARN (nsp7-16).

— Résultats majeurs

La production et la caractérisation structurale des pores du coronavirus se sont avérées, sans surprise, un projet très difficile. Nous avons fourni la première preuve de l'existence des complexes formés par les trois nsp3, 4 et 6. C'est un atout précieux pour la conception d'expériences futures qui devraient en tenir compte.

Nous avons produit des quantités suffisantes de protéines fusion fluorescentes et nous avons identifié des détergents permettant leur solubilisation. En utilisant la FSEC, nous avons observé que nsp3 forme un complexe oligomérique quand elle est exprimée individuellement. Quand les trois protéines sont co-exprimées, la présence de la nsp3 paraît être nécessaire pour la formation d'un complexe multimérique contenant les trois protéines.

Plusieurs tentatives de surexpression du complexe dans des cellules de mammifères ont été réalisées avec une très faible production des trois protéines. Ceci empêche l'obtention d'échantillons suffisants pour leur caractérisation structurale. Cela aussi indique que les protéines recombinantes ne sont pas vraiment surexprimées, peut-être en raison de leur toxicité pour les cellules de mammifères. Cette possibilité n'est pas surprenante, compte tenu du rôle de ces protéines dans

la manipulation des membranes des cellules hôtes, afin de former des vésicules virales de réplication. En effet, l'évaluation visuelle des cellules transfectées observées au microscope après seulement 24 heures post-transfection, indique que les cellules contiennent des amas concentrés de membranes et ne semblent pas saines. Afin d'obtenir ces complexes, d'autres systèmes d'expression devront être explorés. Nous considérons que cet effort est nécessaire en raison de l'ampleur des implications pour la découverte de médicaments et la compréhension de la biologie moléculaire de la réplication des coronavirus dans le contexte des membranes cellulaires, un aspect mal caractérisé de la biologie des coronavirus. Et cela est également vrai pour de nombreux autres virus à ARN à brin positif.

— Production scientifique et valorisation

Bárcena M., *et al.* (2021) Structural biology in the fight against COVID-19, *Nature Structural & Molecular Biology*, 28(1), pp. 2-7. <https://doi.org/10.1038/s41594-020-00544-8>.

Ferron F., *et al.* (2021) The enzymes for genome size increase and maintenance of large (+)RNA viruses, *Trends in Biochemical Sciences*, 46(11), pp. 866-877.

<https://doi.org/10.1016/j.tibs.2021.05.006>.

Feuillet V., *et al.* (2021) Combining Antivirals and Immunomodulators to Fight COVID-19, *Trends in Immunology*, 42(1), pp. 31-44.

<https://doi.org/10.1016/j.it.2020.11.003>.

Shannon A., *et al.* (2020) Rapid incorporation of Favipiravir by the fast and permissive viral RNA polymerase complex results in SARS-CoV-2 lethal mutagenesis, *Nature Communications*, 11(1), p. 4682.

<https://doi.org/10.1038/s41467-020-18463-z>.

Valle C., *et al.* (2020) Drugs against SARS-CoV-2: What do we know about their mode of action?, *Reviews in Medical Virology*, 30(6), p. e2143.

<https://doi.org/10.1002/rmv.2143>.

Durée : 12 mois | Financement : 149 605 €

Coordination

Juan Reguera | juan.reguera@inserm.fr
Architecture et Fonction des Macromolécules
Biologiques – UMR 7257, Aix-Marseille Université

RA-Covid-19 – Vague 7 | 2020

SARS2NUCLEOPROTEIN Rôle moléculaire de la nucléoprotéine virale dans le cycle de réplication du SRAS-CoV-2

— Objectifs

Dans ce projet, nous avons proposé de caractériser pour la première fois le comportement conformationnel de la nucléoprotéine N, la protéine la plus abondante du virus du SARS-CoV-2 à une résolution atomique en utilisant la spectroscopie RMN et la diffusion des rayons X aux petits angles (SAXS) ainsi que son interaction avec le cofacteur viral Nsp3. Cette interaction est essentielle à la réplication du virus, un processus qui reste peu compris. Cette étude caractérise les interactions clés impliquant N, posant ainsi les bases de la conception du développement éventuel d'inhibiteurs de la réplication virale (par exemple des peptides qui miment les sites d'interaction dans les domaines ID).

— Résultats majeurs

Le développement de stratégies visant à inhiber le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) reste un élément essentiel de la lutte contre la propagation de la Covid-19. Bien que la majorité des vaccins et des inhibiteurs pharmacologiques aient été développés pour cibler la protéine de pointe, la machinerie de réplication virale constitue une cible tout aussi importante, et largement inexploitée.

La nucléoprotéine du SARS-CoV-2 (N) est un composant essentiel du complexe de transcription de la réplication du SARS-CoV-2. N protège le matériel génétique du virus de l'environnement de la cellule hôte, en encapsulant son génome viral dans la nucléocapside, et en régulant la transcription des gènes dans la cellule infectée. La base moléculaire du rôle de N dans la régulation de la transcription reste obscure. N est une protéine intrinsèquement désordonnée, présentant de longs brins de chaîne polypeptidique qui ne se replient pas en une structure tertiaire. Notre objectif, dans cette étude, était de caractériser la structure et la dynamique de N, et d'étudier ses interactions avec des protéines partenaires du virus et de l'hôte, en particulier son interaction clé avec la protéine la plus longue du virus nsp3, une interaction qui est essentielle au processus de réplication.

Pour atteindre cet objectif, nous avons utilisé la spectroscopie RMN à haute résolution. Il s'agit de l'outil de choix pour étudier les protéines intrinsèquement désordonnées, car il fournit des informations conformationnelles sur l'ensemble d'états échantillonnés par la protéine, à une résolution atomique. En utilisant cette technique, combinée à la diffusion des rayons X aux petits angles, nous avons pu visualiser le comportement dynamique de N, ainsi que son interaction avec la protéine virale non structurale nsp3, montrant comment la protéine N s'embobine autour de son partenaire. Ces informations permettent de mieux comprendre la fonction de ces protéines et d'identifier de nouvelles cibles pour les stratégies d'inhibition.

En outre, nous avons été en mesure de sonder l'interaction des protéines avec l'ARN viral et d'étudier les changements de conformation induits par la liaison.

SARS2NUCLEOPROTEIN nous a donc permis de développer de nouvelles connaissances importantes sur la structure, la dynamique et les modes fonctionnels de ce composant important de la machinerie de réplication virale.

— Production scientifique et valorisation

Bessa L.M., et al. (2022) The intrinsically disordered SARS-CoV-2 nucleoprotein in dynamic complex with its viral partner nsp3a, *Science Advances*, 8(3), p. eabm4034.

<https://doi.org/10.1126/sciadv.abm4034>.

Guseva S., et al. (2021) 1H, 13C and 15N Backbone chemical shift assignments of the n-terminal and central intrinsically disordered domains of SARS-CoV-2 nucleoprotein, *Biomolecular NMR Assignments*, 15, pp. 255-260.

<https://doi.org/10.1007/s12104-021-10014-x>.

Salvi N., et al. (2021) 1H, 13C and 15N backbone chemical shift assignments of SARS-CoV-2 nsp3a, *Biomolecular NMR Assignments*, 15, pp. 173-176.

<https://doi.org/10.1007/s12104-020-10001-8>.

SARS-CoV-2 : une interaction essentielle entre deux protéines pourrait inspirer une nouvelle stratégie thérapeutique (2022) Communiqué de presse CEA, 19 janvier.

<https://www.cea.fr/presse/Pages/actualites-communiques/sante-sciences-du-vivant/covid-interaction-protéines.aspx>

SARS-CoV-2 : une interaction essentielle entre deux protéines pourrait inspirer une nouvelle stratégie thérapeutique (2022) Communiqué de presse CNRS, 19 janvier.

<https://www.cnrs.fr/fr/sars-cov-2-une-interaction-essentielle-entre-deux-protéines-pourrait-inspirer-une-nouvelle>

Durée : 12 mois | Financement : 77 431 €

Coordination

Martin Blackledge | martin.blackledge@ibs.fr
UMR 5075, Groupe Flexibilité et Dynamique des Protéines par RMN, Institut de Biologie Structurale, Grenoble

RA-Covid-19 – Vague 3 | 2020

PDZCov2 Protéines de l'hôte à domaine PDZ ciblées par le SARS-Cov_2 durant l'infection

— Objectifs

La protéine d'enveloppe E du SARS-CoV-2 contient un motif de liaison PDZ (PBM) susceptible d'interagir avec des protéines de l'hôte lors de l'infection. Les séquences PBM sont capables d'interagir avec une grande famille de domaines d'interaction protéine-protéine appelés PDZ, qui coordonnent de nombreuses voies de signalisation des cellules humaines. La protéine E est un facteur de virulence du SARS-CoV-2, dépendant du PBM, mais leurs cibles PDZ dans les cellules infectées sont inconnues. De nouvelles approches expérimentales sont nécessaires pour clarifier le rôle des interactions protéines hôte/protéine E contenant le PDZ dans le cycle de vie du SARS-CoV-2 afin de proposer des thérapies innovantes. Nous avons donc réalisé dans ce projet PDZCov2 la cartographie des interactions entre la protéine d'enveloppe E et les protéines humaines contenant un ou des domaines PDZ, la caractérisation de ces interactions, et décrypté leur rôle biologique dans l'infection cellulaire par le SARS-CoV-2.

— Résultats majeurs

Nos criblages à haut débit ont permis d'identifier dix protéines à domaine PDZ interagissant avec le motif PBM de la protéine E, deux protéines reconnaissant le motif de la protéine N et cinq liant le peptide PBM de la protéine 3a. La majorité des protéines à domaine PDZ ciblées par la protéine E sont impliquées dans les jonctions et la polarité cellulaire (PARD3, ZO-1/TJPI, LNX2, MLLT4, MPP5/PALS). Cibler les jonctions cellulaires et les composants de polarité est une stratégie courante des virus pour détourner la machinerie cellulaire à leur avantage. Nous avons mesuré les affinités de ces complexes. La protéine ZO-1 est le partenaire le plus affiné de la protéine E et a été montrée très récemment affectée dans les jonctions serrées lors de l'infection d'épithélium par SARS-CoV-2. Nous avons sélectionné 20 protéines à PDZ potentiellement ciblées par le virus lors de l'infection. Des cocktails siARN ont été choisis pour transfecter des cellules A549 et regarder le niveau de réplication virale avec chacun des gènes éteints. Ainsi, les expressions de sept protéines à domaine PDZ humaines se sont révélées avoir un impact significatif sur la réplication du SARS-CoV-2 dans ce type cellulaire.

Nous avons montré que les domaines PDZ hôtes TJPI, PARD3, MLLT4, LNX2 et MPP5/PALS interagissent de manière strictement dépendante de leur PBM *in vitro* et colocalisent avec la protéine E entière *in cell*, séquestrant les domaines PDZ à l'appareil de Golgi. Nous avons résolu trois structures cristallines de complexes entre les PDZ humains LNX2, MLLT4 et MPP5 et le SARS-CoV-2 E PBM mettant en évidence des spécificités de liaison pour des cibles cellulaires. Enfin, nous avons calculé différentes affinités pour les domaines PDZ avec la séquence C-terminale originale du SARS-CoV-2 contenant le PBM et celle du variant Beta qui contient une mutation proche du PBM susceptible d'affecter la structure et l'activité de la protéine E et la machinerie de l'hôte ciblée lors de l'infection.

— Production scientifique et valorisation

Caillet-Saguy C., *et al.* (2021) Host PDZ-containing proteins targeted by SARS-CoV-2, *The FEBS Journal*, 288(17), pp. 5148-5162. <https://doi.org/10.1111/febs.15881>.

Caillet-Saguy C., *et al.* (2021) PDZ-Containing Proteins Targeted by the ACE2 Receptor, *Viruses*, 13(11), p. 2281. <https://doi.org/10.3390/v13112281>.

Zhu Y., *et al.* (2022) Interactions of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Protein E With Cell Junctions and Polarity PSD-95/Dlg/ZO-1-Containing Proteins, *Frontiers in Microbiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.829094>.

Durée : 27 mois | Financement : 137 700 €

Partenaires

UMR 3569, Génétique Moléculaire des Virus à ARN, Institut Pasteur, Paris

Coordination

Nicolas Wolff | nicolas.wolff@pasteur.fr

UMR 3571, Récepteurs-Canaux, Institut Pasteur, Paris

Flash Covid-19 | 2020

PROTEO-SARS-CoV-2 Protéomique du SARS-CoV-2

— Objectifs

L'objectif du projet est de développer des stratégies avancées en analyse protéomique par spectrométrie de masse pour caractériser les protéines, leurs interactions et leurs modifications post-traductionnelles qui sont cruciales pour l'infection. Dans un premier temps, nous avons mis au point une méthode d'enrichissement de particules virales et avons caractérisé les protéines virales et celles de l'hôte embarquées dans les virions. Les cellules humaines ont ensuite été infectées à différents temps, et la protéomique quantitative a été utilisée pour étudier comment le protéome de l'hôte et son phosphoprotéome sont modifiés par le virus. L'infection a été réalisée avec différents variants. Toutes les expériences de protéomique sont réalisées sur des spectromètres de masse à haute résolution à la pointe de la technologie. Une analyse fonctionnelle permet ensuite d'identifier avec une grande précision les protéines et les voies cellulaires associées modifiées par le virus.

— Résultats majeurs

Purification et analyse protéomique des virions infectieux : nous avons tout d'abord optimisé les conditions d'infection et celles d'analyse par LC-MS/MS. Nous avons ainsi déterminé quelles cellules devaient être utilisées, en comparant la sensibilité de diverses lignées cellulaires à l'infection. Notre choix s'est ainsi porté sur des cellules A549T surexprimant le récepteur ACE2, avec un temps d'infection de 24 heures et une MOI de 0.1. Nous avons ensuite mis au point toute la purification des virions, qui est réalisée en deux étapes : un coussin de sucre suivi d'un gradient de sucre à l'issue duquel 12 fractions sont collectées. Ces expériences sont réalisées sur quatre réplicats biologiques de cellules infectées et de cellules témoins. L'analyse de l'ensemble des fractions obtenues nous a ensuite permis de caractériser finement les protéines virales et leurs modifications post-traductionnelles dans un contexte vrai d'infection. Le développement d'un outil statistique dédié nous a également permis d'identifier quelles protéines humaines étaient présentes dans les virions. 13 d'entre elles ont été choisies pour des expériences de SiRNA encore en cours. Des baisses de répllication sont d'ores et déjà observées dans certains cas, ce qui ouvre des perspectives intéressantes.

Modulation du protéome et du phosphoprotéome par différents variants : pour cette partie du projet, les cellules humaines ont été infectées à différents temps, et la protéomique quantitative a été utilisée pour étudier comment le protéome de l'hôte et son phosphoprotéome sont modifiés par le virus. Les expériences ont été réalisées sur différents variants, et l'analyse globale des résultats est en cours. Une analyse par pontage covalent couplé à la spectrométrie de masse a également été réalisée sur des cellules infectées, afin d'identifier les interactions directes protéine-protéine qui sont modifiées au cours de l'infection, que ce soit par l'hôte ou entre le virus et l'hôte.

— Production scientifique et valorisation

Bessa L. M., *et al.* (2022) The intrinsically disordered SARS-CoV-2 nucleoprotein in dynamic complex with its viral partner nsp3a, *Science Advances*, 8(3), p. eabm4034. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abm4034>.

Monel B., *et al.* (2021) Release of infectious virus and cytokines in nasopharyngeal swabs from individuals infected with non-alpha or alpha SARS-CoV-2 variants: an observational retrospective study, *EBioMedicine*, 73. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103637>.

Planas D., *et al.* (2021) Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization, *Nature*, 596, pp. 276-280. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03777-9>.

Planas D., *et al.* (2021) Sensitivity of infectious SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 variants to neutralizing antibodies, *Nature Medicine*, 27(5), pp. 917-924. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01318-5>.

Rajah M. M., *et al.* (2021) SARS-CoV-2 Alpha, Beta, and Delta variants display enhanced Spike ? mediated syncytia formation, *The EMBO Journal*, 40(24), p. e108944. <https://doi.org/10.15252/emj.2021108944>.

Robinot R., *et al.* (2021) SARS-CoV-2 infection induces the dedifferentiation of multiciliated cells and impairs mucociliary clearance, *Nature Communications*, 12(1), p. 4354. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24521-x>.

Présentation orale au congrès Analytics2022, par M. Duchateau (MSBio).

Poster au congrès Analytics2022, par K. Druart (MSBio).

Durée : 18 mois | Financement : 197 480 €

Partenaires

MSAP – UMR 3569

Coordination

Julia Chamot-Rooke | julia.chamot-rooke@pasteur.fr
MSBio (UAR2024) Institut Pasteur, Paris

Flash Covid-19 | 2020

Cov2PIM Interactions Protéine-Protéine du SARS-CoV-2

— Objectifs

L'identification des interactions protéine-protéine, virus-hôte et virus-virus est un élément déterminant pour la compréhension des mécanismes de réplication et de transmission virale. La connaissance des détails moléculaires de ces interactions protéiques est un élément important pour la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques pour combattre les maladies virales. La connaissance des interactions directes protéine-protéine clés pour la réplication du virus est un travail fondamental qui doit être considéré dans la perspective de la compréhension des coronavirus pour la situation pandémique actuelle et le futur de la cohabitation avec cette famille de virus.

Nous utilisons un système génétique qui permet de détecter des interactions directes entre protéines virales et protéines humaines en testant des millions de paires de fragments protéiques dans chacune des expériences mises en œuvre.

— Résultats majeurs

L'ensemble des protéines du virus ont été testées sauf NSP11 et ORF7b, jugées trop petites. Seule NSP1 n'a pas pu être étudiée car elle est incompatible avec notre technologie.

La carte d'interaction obtenue présente 813 interactions, dont 275 présentent un haut score de confiance. La plupart des interactions identifiées sont nouvelles.

Une comparaison avec les données disponibles et les autres études à grande échelle montre la grande puissance de notre approche. Parmi les études larges, celle que nous avons réalisée identifie le plus d'interactions validées fonctionnellement. De plus, nous identifions directement les domaines d'interaction dans les protéines humaines concernées.

L'analyse globale de la carte fait apparaître un enrichissement très significatif des fonctions cellulaires liées au centrosome et à la manipulation de la structure cellulaire. Ceci est à mettre en relation avec la mise en place dans la cellule infectée d'une structure spécifique dédiée à la réplication, ainsi que la formation de syncytia entre cellules infectées.

Nous avons établi plusieurs nouvelles collaborations pour travailler sur le virus. Le travail de validation fonctionnelle le plus important est effectué actuellement par l'équipe d'Ali Amara (UMR-944-7212 Saint-Louis), qui a déjà testé sur modèle cellulaire un grand nombre de siRNA ciblant des proies de la carte d'interaction, ainsi que des domaines d'interaction potentiellement trans-dominants, et explore quelques partenaires spécifiques.

Arnaud Echard et Stéphane Fremont (CNRS-UMR3691 Institut Pasteur), travaillent sur une interaction détectée avec PDC-D6IP (ALIX), dont ils sont les spécialistes.

Isabelle Krimm (CRCL, CNRS) travaille sur une interaction de CSNK2B avec Nsp7, et une possible régulation directe de l'activité caséine kinase de cette protéine par NSP7.

Un groupe mené par le Pr Bruno Charpentier de l'Université de Lorraine conduit aussi des études sur les interactions liées aux dérégulations de la maturation des ARNs cellulaires.

Durée : 12 mois | Financement : 121 980 €

Coordination

Jean-Christophe Rain | jcrain@hybrigenics.com
HGX Hybrigenics Services

RA-Covid-19 – Vague 7 | 2020

CoV-2RBP Identification des protéines interagissant avec l'ARN du SARS-CoV-2 durant la réplication virale**Objectifs**

Lors d'une infection virale, une bataille moléculaire se livre entre la cellule qui tente de se défendre et le virus qui détourne la machinerie cellulaire pour se répliquer. Depuis le début de la pandémie de Covid-19, d'importants progrès ont été réalisés dans la compréhension des interactions moléculaires entre le SARS-CoV-2 et les protéines cellulaires, en particulier dans les étapes précoces de la réplication du virus. Les étapes plus tardives, consistant à assembler les protéines virales et le matériel génétique (l'ARN viral) pour produire de nouveaux virions infectieux, sont cependant moins bien caractérisées. Sachant que des protéines de la cellule requises pour l'assemblage peuvent être incorporées dans les virions au cours du processus, nous avons entrepris d'identifier l'ensemble des protéines cellulaires associées aux virions du SARS-CoV-2. Les virions ont été produits à partir de lignées cellulaires de poumons, isolés, inactivés, et enfin analysés en spectrométrie de masse.

Résultats majeurs

Le projet a été initié par deux laboratoires possédant des expertises complémentaires en virologie, biologie moléculaire et cellulaire : les équipes Interaction hôte-virus (Institut Cochin, Paris) et Génomes, biologie cellulaire et thérapeutique (Hôpital Saint-Louis, Paris). De nouvelles collaborations ont été établies avec le laboratoire Biophysical chemistry (Radboud University, Pays-Bas) et la plateforme de protéomique de l'Institut Cochin.

Au total, nous avons identifié 129 protéines cellulaires associées aux virions du SARS-CoV-2 susceptibles de jouer un rôle dans la réplication du virus. L'analyse bio-informatique détaillée de ces facteurs constitue une base de données intéressante, permettant de mieux comprendre l'environnement moléculaire de l'assemblage des nouveaux virus. En particulier, nous avons mis en évidence des protéines impliquées dans des structures cytoplasmiques, appelées granules de stress (GS). Ces granules sont induits lors de différents stress, dont les infections virales, et ont généralement une fonction antivirale. De façon intéressante, nos travaux révèlent que des protéines majeures des GS participent au contraire à la production des nouveaux virus au cours des étapes tardives du cycle viral. Le virus détourne la fonction de ces protéines à son bénéfice, pour favoriser la formation de larges granules qui concentrent les protéines virales nécessaires à l'assemblage de nouveaux virions.

En conclusion, notre étude a permis de mettre en évidence une liste de facteurs cellulaires associés aux virions du SARS-CoV-2 produits par les cellules. Certains des facteurs identifiés semblent nécessaires à l'assemblage de nouveaux virions, d'autres pourraient avoir un effet inhibiteur, ou impacter d'autres étapes du cycle viral. L'ensemble de ces résultats contribue à améliorer nos connaissances sur les interactions entre le virus du SARS-CoV-2 et la cellule, et pourraient permettre de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Durée : 15 mois | Financement : 124 038 €

Partenaires

UMR_S 944, Université Paris Diderot

Coordination

Sarah Gallois-Montbrun |

sarah.gallois-montbrun@inserm.fr

U 1016/UMR 8104, Département Infection, Immunité et Inflammation, équipe Interactions hôte-virus, Institut Cochin

RA-Covid-19 – Vague 11 | 2020

FISHBP Compréhension de la fonction des facteurs cellulaires interagissant avec l'ARN de SARS-CoV-2 durant la réplication virale

— Objectifs

SARS-CoV-2 est un virus ARN, simple brin de polarité positive qui dépend des protéines et des voies biologiques cellulaires pour accomplir son cycle infectieux. Cette forte dépendance constitue un talon d'Achille qui peut être exploité pour développer de nouvelles approches dans le traitement de l'infection virale. Pour découvrir des facteurs cellulaires qui régulent l'infection virale, nous avons utilisé une approche d'identification exhaustive des protéines liant l'ARN par spectrométrie de masse (ChIRP-M/S). Ce projet vise à étudier fonctionnellement l'implication des 107 protéines de l'hôte que nous avons identifiées, avec un haut degré de confiance, en combinant des approches globales sans *a priori* de cibles fonctionnels de l'ensemble de ces facteurs, avec des approches plus ciblées sur certains facteurs cellulaires que l'on questionne, à la vue de leur fonction cellulaire, comme pouvant jouer un rôle essentiel dans l'infection.

— Résultats majeurs

Afin de mieux appréhender le rôle de ces protéines durant le cycle infectieux de SARS-CoV-2, nous avons utilisé différentes approches de cribles génétiques visant à perturber leur fonction dans un modèle cellulaire de cellules épithéliales du poumon. Nous avons en parallèle réalisé : 1) le crible d'une librairie ordonnée de petits ARN interférents (ARNi) ; et 2) le crible d'une banque de petits ARN guides (sgRNA) à l'aide de la technique des ciseaux moléculaires CRISPR-Cas9. Ces approches nous ont permis d'identifier 25 facteurs cellulaires dont la perturbation impacte le cycle infectieux de SARS-CoV-2. Parmi ces facteurs, la grande majorité (19/25) sont des facteurs de l'hôte dits de dépendance, c'est-à-dire dont la perturbation impacte négativement l'infection virale, tandis que les autres facteurs (6/25) sont dits de restriction, puisque leur perturbation favorise l'infection virale. En réalisant des études complémentaires, nous avons clairement montré que certains des facteurs de dépendance (ESWR1, ILF3, QKI, hnRNPA2B1 et SFPQ), interagissaient directement avec l'ARN génomique viral de SARS-CoV-2 et étaient importants pour

sa réplication. Par conséquent, ils constituent des cibles d'intérêts pour le développement de nouvelles stratégies antivirales. C'est pourquoi nous avons interrogé des bases de données pour rechercher des composés chimiques connus pour être des inhibiteurs ou des éléments interagissant avec ces facteurs, afin d'évaluer leur capacité à bloquer la réplication virale. Nous avons ainsi pu mettre en évidence que le malate sunitinib (ESWR1) possédait une activité antivirale à une concentration inférieure à 1 μ M pour laquelle nous n'observons pas de toxicité cellulaire.

Sur une période d'un an, ce projet a renforcé notre vue d'ensemble de l'interactome entre l'ARN génomique de SARS-CoV-2 et les facteurs de l'hôte en étendant notre compréhension de la fonction de ces protéines dans la modulation de la réplication virale. Il constitue une source d'informations importantes pour le développement de nouveaux traitements antiviraux. De plus, ce projet a permis d'établir une feuille de route et une preuve de concept sur l'utilisation de ces approches pour répondre aux futures émergences virales.

— Production scientifique et valorisation

Labeau A., *et al.* (2022) Characterization and functional interrogation of the SARS-CoV-2 RNA interactome, *Cell Reports*, 39(4), p. 110744.

<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110744>.

Durée : 15 mois | Financement : 100 980 €

Coordination

Laurent Meertens | laurent.meertens@inserm.fr
UMR_S 944, Génomes, biologie cellulaire
et thérapeutiques, Université Paris Diderot

Flash Covid-19 | 2020

coronaRES Étude de l'initiation de la traduction pendant l'infection par Covid-19

— Objectifs

Le génome du virus SARS-CoV-2 est une molécule ARN simple brin de polarité positive, qui est directement traduite par le ribosome de la cellule hôte au début de l'infection. Ceci implique des mécanismes spécifiques pour détourner la machinerie traductionnelle de la cellule infectée pour la synthèse des protéines du virus. Le projet coronaRES concerne l'étude des mécanismes moléculaires de l'initiation de la traduction de l'ARN viral au cours du processus infectieux par le SARS-CoV-2. Le projet analysera la fonction de la protéine virale NSP1 et le mode d'action de l'inhibition de la traduction des ARNm cellulaires. L'objectif principal de ce projet est de comprendre le mécanisme fondamental de la traduction virale pendant l'infection au SARS-CoV-2 et de développer un crible fonctionnel pour tester des inhibiteurs spécifiques à des fins thérapeutiques.

— Résultats majeurs

Les travaux se sont focalisés sur la traduction virale et cellulaire pendant l'infection par le SARS-CoV-2. Dans ce cadre, nous avons tout d'abord déterminé la structure secondaire de l'extrémité 5'UTR du génome du virus par des expériences de sondage en solution. Ainsi, nous avons établi un modèle de la structure secondaire de l'extrémité 5'UTR du SARS-CoV-2 qui est constituée par cinq structures en tige-boucle nommées SL1 à SL5. Pendant les phases précoces de l'infection, une des premières protéines virales produites est la protéine NSP1. Cette protéine se fixe spécifiquement, et avec une grande affinité, sur les ribosomes de la cellule hôte au niveau du canal d'entrée des ARN messagers. Par conséquent, en se fixant, NSP1 bloque l'accès aux ARN messagers de la cellule et permet d'éteindre la traduction cellulaire. En revanche, la traduction virale n'est pas affectée par NSP1. Nous avons démontré, à l'aide de systèmes de traduction acellulaires, que ce phénomène, qualifié d'évasion à l'inhibition de NSP1, est guidé uniquement par la tige-boucle SL1 localisée à l'extrémité du 5'UTR du génome viral. De manière intéressante, SL1 est aussi présente dans le 5'UTR des ARN sous-génomiques du virus. La protéine NSP1 agit tel un verrou moléculaire dont la clé est la tige-boucle SL1 localisée sur tous les transcrits du virus.

En d'autres termes, le couple SL1-NSP1 permet de « privatiser » le ribosome de la cellule infectée et de garantir un usage exclusif pour la traduction virale au détriment de la traduction cellulaire. Par conséquent, la protéine NSP1 et la tige-boucle SL1 permettent la traduction de toutes les protéines du virus pendant les phases précoces et tardives de l'infection. De ce fait, la tige-boucle SL1 et la protéine NSP1 sont des cibles thérapeutiques de choix contre le SARS-CoV-2.

— Production scientifique et valorisation

Tidu A., *et al.* (2021) The viral protein NSP1 acts as a ribosome gatekeeper for shutting down host translation and fostering SARS-CoV-2 translation, *RNA*, 27(3), pp. 253-264. <https://doi.org/10.1261/rna.078121.120>.

Miao Z., *et al.* (2020) Secondary structure of the SARS-CoV-2 5'-UTR, *RNA Biology*, 18(4), pp. 447-456. <https://doi.org/10.1080/15476286.2020.1814556>.

Sosnowski P., *et al.* (2022) Correlated sequence signatures are present within the genomic 5'UTR RNA and NSP1 protein in coronaviruses, *RNA*, 28(5), pp. 729-741. <https://doi.org/10.1261/rna.078972.121>.

Eriani G., *et al.* (2022) Viral and cellular translation during SARS-CoV-2 infection, *FEBS Open Bio*, 12(9), pp. 1584-1601. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13413>.

Barnéoud L. (2020) Vaccins ARN : innovation virale, *Mediapart*, 21 décembre. <https://www.mediapart.fr/journal/france/211220/vaccins-arn-innovation-virale>

Dos Santos G., Tourbe C. (2021) Comment l'ARN va changer nos vies, *Le Point*, 27 janvier. https://www.lepoint.fr/sciences-nature/comment-l-arn-va-changer-nos-vies-27-01-2021-2411573_1924.php#11

Durée : 18 mois | Financement : 168 088 €

Partenaires

NovAlIX- Urania Therapeutics

Coordination

Franck Martin lf.martin@ibmc-cnrs.unistra.fr
Architecture et Réactivité de l'ARN (UPR 9002),
Université de Strasbourg

Caractérisation de la réponse immunitaire chez les patients infectés par le SARS-CoV-2

La connaissance des cellules cibles et des réponses cellulaires précoces, de la dissémination du virus dans l'organisme, de la réaction du système immunitaire, de l'état d'hyperinflammation des différents symptômes sont des éléments essentiels à la compréhension de la physiopathogénie et au développement des stratégies prophylactiques et thérapeutiques.

La dissémination du virus dans l'organisme et dans les organes est étudiée grâce à un modèle de cellules bronchiques et grâce à une cartographie de la cinétique de dissémination du virus et des réponses immunitaires locales à partir d'un modèle primate non humain et d'imagerie médicale.

Le rôle des cellules du système immunitaire inné dans les formes graves et dans la régulation de la réponse immunitaire déclenchée par le virus a été abordé dans plusieurs projets. Le potentiel immunostimulateur de l'ARN du SARS-CoV-2 aidera à comprendre comment induire des réponses immunitaires antivirales innées. L'étude du rôle des phagocytes, des cellules présentatrices de l'antigène et des neutrophiles dans l'hyperinflammation observée chez les patients peut avoir un impact clinique pour la gestion de la Covid-19 grâce à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et de stratégies de traitement basées sur des biomarqueurs. Malgré une symptomatologie clinique similaire (toux et fièvre), certains patients nécessitent rapidement une assistance ventilatoire à la suite d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et d'une atteinte viscérale multiple. Ces patients présentent une réponse immunitaire exacerbée dont la caractérisation permettra de fournir des cibles pour un diagnostic précoce de la sévérité de la maladie et pour la mise en place de traitements adaptés.

Un grand nombre de patients souffrant d'un SDRA ont aussi développé des complications thrombo-emboliques. La compréhension des mécanismes impliqués s'appuie sur l'étude des neutrophiles/lymphocytes comme indicateur prédictif et pronostique de la gravité des cas. L'exploration de facteurs génétiques pouvant être responsables des pathologies graves liées à la Covid-19 concerne : les mutations génétiques impliquées dans l'immunité, les

polymorphismes HLA-1, l'inactivation d'un chromosome X chez la femme, la présence d'auto-anticorps neutralisants dirigés contre les IFNs de type I, la diversité génétique du répertoire T, la cartographie des déterminants génétiques de l'expression génique.

La caractérisation des mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans l'induction de l'état d'hyperinflammation est essentiel pour la compréhension de la pathologie. Sept projets abordent cette problématique en mobilisant différentes approches qui s'attachent à mettre en évidence : le rôle de récepteurs impliqués dans la réponse immunitaire innée ; les interactions homme-virus dans la réponse immunitaire adaptative ; la production et le rôle de l'interféron de type I dans le contrôle de l'infection ; le rôle des co-infections microbiennes ou de l'interaction avec des protéines de rétrovirus endogènes humains. Le développement de la mémoire immunitaire générée à la suite de l'infection est l'objet d'une étude dont les résultats fourniront des éléments pour modéliser l'immunité collective. La réponse immunitaire mucoale joue un rôle important dans la physiopathologie de la Covid-19. Les caractéristiques de cette réponse mucoale comparée à la réponse systémique est étudiée dans divers modèles.

Chez les patients immunodéprimés, l'infection par le SARS-CoV-2 est associée à un taux global de complications plus élevé que dans la population générale dont la gravité varie suivant les différentes populations.

Des travaux exploratoires pour de nouvelles stratégies vaccinales sont conduits grâce à trois plateformes vaccinales qui mobilisent des approches variées : nanoparticules encapsulant les antigènes ; combinaison de la plateforme DNA-derived DREP avec une plateforme dendritique ; particules synthétiques de type viral. Un projet d'immunothérapie cellulaire propose de modifier des cellules *natural killer* (NK) de façon à ce qu'elles portent des anticorps monoclonaux contre la protéine Spike. L'étude de la réponse immunitaire à la suite d'une vaccination anti-SARS-CoV-2 ou après un traitement par échange plasmatique permettra de caractériser l'efficacité de ces traitements.

P. 146

ÉTUDE DE LA RÉPONSE ANTIVIRALE PRÉCOCE : CELLULES CIBLES ET LEURS RÉPONSES AU VIRUS

P. 146 | ANACONDA

P. 147 | ICARE

P. 148 | ImaCovPrim

P. 149

RÉPONSE IMMUNITAIRE INNÉE À L'INFECTION DU SARS-COV-2 : ACTIVATION ET RÉGULATION

P. 149 | SARS-Cov-2immunRNAs

P. 150 | APCOD

P. 151 | COVINNATE

P. 152 | CALPRO

P. 153 | Macro-SARS

P. 154 | SensCOV

P. 155 | DARWIN

P. 156 | CHROMACoV

P. 157 | COVIMUNE

P. 158 | IFN-COVID19

P. 159 | TIMING

P. 160 | RIPCOV

P. 161 | COVI-COMPLECT

P. 162 | PlatdeDNA

P. 163 | COMETS

P. 164 | COVERI

P. 165

RÔLE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE DANS LES CAS LES PLUS SÉVÈRES : IDENTIFICATION DE BIOMARQUEURS

P. 165 | AIROCovid19

P. 166 | IMMUNO-COVID

P. 167 | CritiSARS2

P. 168 | CovImmune

P. 169 | HARMONICOV

P. 170 | COMAIT-19

P. 171 | ANTICOV

P. 172 | CoVarImm

P. 173 | CortiCoV

P. 174 | Neutrosets

P. 175 | CORONET

P. 176

FACTEURS GÉNÉTIQUES DE SUSCEPTIBILITÉ AUX FORMES GRAVES

- P. 176 | GENCOVID
- P. 177 | GenMIS-C
- P. 178 | HLACOV19
- P. 179 | SEx-bias-CoV2
- P. 180 | AABIFNCOV
- P. 181 | SirocCo
- P. 182 | COVID-19-POPCELL
- P. 183 | CHIP-COVID-19

P. 184

MÉMOIRE IMMUNITAIRE POSTINFECTION

- P. 184 | MEMO-COV-2
- P. 185 | PEDIMMCO
- P. 186 | COVICR
- P. 187 | PRECOV_

P. 188

IMMUNITÉ MUCOSALE

- P. 188 | COVIDIgS
- P. 189 | MUCOSA
- P. 190 | MUCOV19

P. 191

IMMUNOTHÉRAPIES ET APPROCHES VACCINALES

- P. 191 | CovINK
- P. 192 | NANO-SARS-CoV-2
- P. 193 | DC-CoVaC
- P. 194 | S-VLP
- P. 195 | COVALUS
- P. 196 | CovidEP-Immuno
- P. 197 | ALLCOV

Flash Covid-19 | 2020**ANACONDA** Analyses de l'infection par le SARS-CoV-2 et de la réponse inflammatoire dans un modèle différencié d'épithélium bronchique**— Objectifs**

L'infection par le SARS-CoV-2 semble limitée aux voies respiratoires hautes. Mais il est possible que, dans les cas sévères, l'infection se propage vers les voies respiratoires basses suivant la dissémination du virus. L'infection présente aussi une composante immunologique importante. Les patients avec des cas sévères présentent un taux important de cytokines/chemokines responsables d'infiltrations causant des dommages aux tissus.

Le but de ce projet est d'évaluer l'infection par le SARS-CoV-2 dans un modèle d'épithélium bronchique primaire, et la réponse inflammatoire en réponse à l'infection. En utilisant ce modèle « physiologique », l'infection a été suivie au cours du temps par imagerie, quantification du virus par RT-qPCR et dosage des cytokines pour déterminer : 1) quel type de cellule est la cible principale du SARS-CoV-2, et 2) quelle est la contribution de l'épithélium bronchique à la réponse immunitaire déclenchée par l'infection et provoquant une morbidité élevée.

— Résultats majeurs

Des épithéliums sont reconstitués à partir de donneurs adultes et enfants, et infectés avec le SARS-CoV-2. Les épithéliums bronchiques libèrent en quelques jours (3 à 4 jours) de grandes quantités de syncytia infectés provenant de la fusion de plusieurs cellules. Une telle libération du virus pourrait contribuer à la gravité de la Covid-19 en permettant la propagation du virus vers les voies respiratoires basses, ou participer à la dissémination dans l'environnement.

La comparaison d'infections d'épithéliums provenant de différents donneurs a montré que certains étaient partiellement résistants à l'infection. Ces épithéliums sécrétaient rapidement de l'interféron de type III. Lorsque le gène responsable de l'interféron est supprimé dans ces épithéliums, l'infection virale est rétablie. À l'inverse, lorsque les épithéliums bronchiques sont traités avec de l'interféron de type III, la propagation du virus est contrôlée, et les épithéliums bronchiques sont partiellement protégés de l'infection. Ces épithéliums « non permissifs » étaient plus fréquemment observés à partir de donneurs enfants, ce qui pourrait être lié au fait que les enfants sont moins touchés par les formes sévères de Covid-19 que les adultes.

Ce projet a permis de rapprocher trois équipes de recherche bordelaises possédant une expertise différente et complémentaire, qui a permis de mener à bien ce projet. En effet, l'équipe de T. Triani (Centre de recherche Cardio-thoracique de Bordeaux) développe des recherches fondamentales pour comprendre le mécanisme de la physiopathologie du poumon sur des cultures de cellules primaires bronchiales. L'équipe Andevir (M.-L. Andreola, MFP) est experte dans l'étude de la réplication de virus pathogènes humains comme le VIH ou le Zika, en confinement de classe 3 nécessaire à la culture du SARS-CoV-2. L'équipe Spacvir (H. Wodrich, MFP) est experte dans l'imagerie, et a développé différentes approches pour la détection de génomes viraux dans des cellules fixées et vivantes.

— Production scientifique et valorisation

Beucher G., et al. (2021) SARS-CoV-2 transmission via apical syncytia release from primary bronchial epithelia and infectivity restriction in children epithelia, *bioRxiv* [preprint].

<https://doi.org/10.1101/2021.05.28.446159>.

Beucher G., et al. (2022) Bronchial epithelia from adult and children: SARS-CoV-2 spread via syncytia formation and Type-III interferon infectivity restriction, *PNAS*, 119(28), p. e2202370119.

<https://doi.org/10.1073/pnas.2202370119>.

Recordon-Pinson P., et al. (2021) A simple and fast method to sequence the full-length Spike gene for SARS-CoV-2 variant identification from patient samples, *COVID*, 1(1), pp. 337-344.

<https://doi.org/10.3390/covid1010028>.

Andreola M.-L., et al. (2021) The properties of hot household hygroscopic materials and their potential use for non-medical facemask decontamination, *PLoS One*, 16(9), p. e0255148.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255148>.

Durée : 18 mois | Financement : 192 240 €

Partenaires

Centre de recherche Cardio-thoracique de Bordeaux, Université de Bordeaux | Pôle Spécialités Médicales, Centre hospitalier universitaire de Bordeaux, CHU Bordeaux

Coordination

Marie-Line Andreola | marie-line.andreola@u-bordeaux.fr
Microbiologie Fondamentale et Pathogénicité, Université de Bordeaux

Flash Covid-19 | 2020

ICARE Initial Covid-19-associated SARS-CoV-2 Cell Atlas and Response

— Objectifs

Dans ICARE, nous avons infecté avec le SARS-CoV-2 des poumons humains entiers perfusés *ex vivo* (EVLPE), dans un système de préconditionnement de poumons marginaux, utilisé en transplantation. Ce modèle offre l'opportunité unique d'identifier les cellules initiales ciblées par le virus dans un modèle le plus physiologique possible.

Des poumons refusés pour la transplantation ont été infectés par le SARS-CoV-2 dans nos installations confinées P3+. Pour identifier les types cellulaires infectés et les réponses cellulaires précoces, nous avons collecté des biopsies à T0H et T10H postinfection, que nous avons dissociées par voie enzymatique et analysées par RNA-seq sur cellules uniques (scRNA-seq). Une fraction cellulaire totale et une fraction enrichie en monocytes/macrophages et cellules dendritiques ont été utilisées. Les types cellulaires ont été identifiés sur la base des signatures transcriptomiques spécifiques de sous-types de cellules épithéliales, monocytes/macrophages, dendritiques et autres cellules du poumon. Les ARN viraux ont été recherchés dans les différents types cellulaires identifiés. Enfin, les réponses innées au virus dans les différents sous-types cellulaires ont été mises en évidence par l'analyse en génomique fonctionnelle des données de scRNA-seq et par culture de cellules de l'immunité innée pulmonaire (différents types de monocytes/macrophages) avec le virus *in vitro*.

Au total, ICARE vise à apporter des informations de grande pertinence physiologique sur les cibles cellulaires du SARS-CoV-2, ainsi que sur les réponses cellulaires précoces à l'infection. Ce modèle d'infection de poumon total perfusé pourra être étendu à d'autres Betacoronavirus et autres pathogènes respiratoires. La connaissance des types cellulaires infectés et de leur importance relative est précieuse pour guider des stratégies prophylactiques et thérapeutiques visant à bloquer l'entrée virale, ou pour interférer sur les mécanismes impliqués dans la sévérité de l'expression clinique.

— Résultats majeurs

Mise en évidence des réponses des différents types cellulaires pulmonaires au processus de maintien de poumon *ex vivo* utilisé en transplantation, soumis pour publication à l'*European Respiratory Journal*.

Mise en évidence de l'interaction principale du virus SARS-CoV-2 avec les macrophages alvéolaires et dérivés des monocytes lors d'infection du poumon entier. Mise en évidence de la réponse inflammatoire particulièrement marquée de la population de macrophages dérivés de monocytes par rapport à celle des macrophages alvéolaires (quatre individus). Ainsi, la représentation initiale en macrophages dérivés des monocytes pourrait être un facteur favorisant la réponse aiguë de certains patients à l'infection.

Durée : 18 mois | Financement : 199 939 €

Partenaires

Chirurgie thoracique et transplantation pulmonaire, Hôpital Foch | CIML-UMR 1104, Aix-Marseille Université

Coordination

Isabelle Schwartz | isabelle.schwartz@inrae.fr
UMR 0892, Virologie et Immunologie Moléculaires, équipe Vaccin Immunopathologie et Immunomodulation, INRAE

RA-Covid-19 – Vague 8 | 2020

ImaCovPrim Détermination par imagerie *in vivo* de la biodistribution systémique du SARS-CoV-2 et des réponses immunes à l'échelle du corps entier chez le primate non humain

— Objectifs

Le projet ImaCovPrim propose de dresser une cartographie de la cinétique de dissémination du virus et des réponses immunitaires locales survenant à la suite de l'infection par le virus SARS-CoV-2 à l'aide d'un modèle primate et de l'imagerie médicale. Les réponses immunitaires survenant localement dans le tractus respiratoire seront également caractérisées dans ce projet. Cette étude permet d'explorer la persistance potentielle de virus dans certains réservoirs, qui est une question essentielle notamment au regard des réinfections.

— Résultats majeurs

Ce projet a permis de mettre en place la technologie d'imagerie de suivi du virus *in vivo* dans le modèle d'infection du primate non humain par le SARS-CoV-2. Cependant, de nombreuses améliorations techniques restent à effectuer afin de pouvoir répondre précisément à la question de la biodistribution du virus dans l'organisme.

Caractérisation de la réponse immunitaire chez les patients infectés par le SARS-CoV-2

Durée : 18 mois | Financement : 127 500 €

Partenaires

Groupe Molecular probes, CEA | UMR 0892, INRAE

Coordination

Thibaut Naninck | thibaut.naninck@cea.fr
UMR 1184/ImVa, Département Infectious Diseases
Models for Innovative Therapies, Laboratoire Imagerie de l'Infection et de l'Immunité, Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives

Flash Covid-19 | 2020

SARS-Cov-2immunRNAs Vers une meilleure compréhension des propriétés immunostimulantes des ARN du SARS-CoV-2**Objectifs**

La première ligne de défense contre les infections virales est l'immunité innée antivirale. Les récepteurs de l'immunité innée chez l'hôte (PRR) détectent des motifs moléculaires spécifiques présents exclusivement chez les agents pathogènes et déclenchent la réponse immunitaire adéquate. Parmi eux, les récepteurs de type RIG-I (RLR : RIG-I, MDA5 et LGP2) et les protéines antivirales à doigt de zinc (ZAP) sont des protéines de liaison à l'ARN exprimées de manière ubiquitaire, qui détectent l'ARN viral dans le cytosol afin de déclencher des réactions antivirales innées et de limiter la réplication virale. L'objectif principal de SARS-CoV-2immunRNAs est de mettre en avant les ARN immunostimulants de SARS-CoV-2 et leur détection par des PRR en tant que composante essentielle de la réponse immunitaire innée au virus qui prédétermine l'issue de l'infection virale.

Pour ce faire, nous allons : 1) déterminer les signatures spécifiques de l'ARN du SARS-CoV-2 sur les PRR, tels que RIG-I, MDA5, LGP2 et ZAP ; 2) avoir une vue comparative sur les biais en dinucléotides, les structures primaires, secondaires et tertiaires pour les ligands biologiques de l'ARN du SARS-CoV-2 spécifiques aux PRR ; 3) valider et comparer les propriétés immunostimulantes (adéquates ou nuisibles) des nouveaux ligands de l'ARN du SARS-CoV-2 spécifiques aux PRR.

Nous formulons l'hypothèse que l'activation préjudiciable des PRR par des ligands immunostimulants de l'ARN du SARS-CoV-2 pourrait expliquer la réponse immunitaire robuste et précoce de l'hôte qui sous-tend la gravité de la pneumonie et l'issue de l'infection de Covid-19. Une connaissance approfondie du potentiel immunostimulateur de l'ARN de SARS-CoV-2 permettra de comprendre comment induire des réponses immunitaires antivirales innées protectrices contre ce virus et interférer avec les réponses immunitaires innées néfastes. En outre, les ligands viraux immunostimulants du SARS-CoV-2 fourniront aussi de nouveaux adjuvants potentiels pour les vaccins ou des composants de vaccins prophylactiques.

Résultats majeurs

Caractérisation des motifs immunostimulants de SARS-CoV-2 et prédictions des mutations synonymes au cours de l'épidémie de Covid-19.

Développement d'un logiciel pour l'analyse de l'ARN subgénomique de SARS-CoV-2, présent dans des cellules infectées, à partir de données de RNA seq.

Production scientifique et valorisation

Di Gioacchino A., *et al.* (2021) The heterogeneous landscape and early evolution of pathogen-associated CpG dinucleotides in SARS-CoV-2, *Molecular Biology and Evolution*, 38(6), pp. 2428-2445.

<https://doi.org/10.1093/molbev/msab036>.

Di Gioacchino A., *et al.* (2022) sgDI-tector: defective interfering viral genome bioinformatics for detection of coronavirus subgenomic RNAs, *RNA*, 28(3), pp. 277-289.

<https://doi.org/10.1261/rna.078969.121>.

Bravi B., *et al.* (2021) Probing T-cell response by sequence-based probabilistic modeling, *Plos Computational Biology*, 17(9), p. e1009297.

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009297>.

Bravi B., *et al.* (2021) RBM-MHC: A Semi-Supervised Machine-Learning Method for Sample-Specific Prediction of Antigen Presentation by HLA-I Alleles, *Cell Systems*, 12(2), pp. 195-202.e9.

<https://doi.org/10.1016/j.cels.2020.11.005>.

Di Gioacchino A., *et al.* (2021) The Heterogeneous Landscape and Early Evolution of Pathogen-Associated CpG Dinucleotides in SARS-CoV-2, *Molecular Biology and Evolution*, 38(6), pp. 2428-2445.

<https://doi.org/10.1093/molbev/msab036>.

Durée : 18 mois | Financement : 197 775

Partenaires

Laboratoire de physique, Neurosciences – ENS

Coordination

Anastassia Komarova | stasy@pasteur.fr

UMR 3569, Institut Pasteur, Paris

RA-Covid-19 – Vague 1 | 2020

APCOD Les cellules présentatrices d'antigènes dans la maladie de Covid-19 à résolution monocellulaire**Objectifs**

Certains patients atteints de forme sévère de la Covid-19 peuvent connaître une insuffisance respiratoire parfois fatale. Pour restaurer les défenses immunitaires défectueuses, il est nécessaire de connaître les mécanismes mis en jeu !

Notre travail collaboratif a permis de caractériser, par séquençage ARN cellule unique, six groupes de cellules présentatrices d'antigènes (CPA), dont des sous-populations rares de cellules dendritiques.

L'analyse de ces six groupes a mis en exergue des défauts de processus de l'immunité antivirale chez les patients à forme sévère de Covid-19, incluant une augmentation des voies pro-apoptiques dans les pDCs, une diminution de l'expression de gènes intervenant dans la détection virale innée, les molécules effectrices antivirales et la cytotoxicité.

Ces découvertes sans précédent sont essentielles dans la compréhension de l'immunité antivirale spécifique aux cas sévères et orientent vers de nouvelles pistes d'action.

Résultats majeurs

Les DC jouent un rôle clé dans la première ligne de défense immunitaire en détectant les pathogènes microbiens. Elles contribuent également au contrôle direct des agents pathogènes grâce à la production de peptides antimicrobiens et de molécules effectrices antivirales. Nous découvrons des défauts associés à la gravité de la Covid-19 dans presque tous ces processus.

Nous avons cartographié les voies moléculaires dans des sous-ensembles rares de DC, dont beaucoup sont nouveaux dans le contexte de la Covid-19. Combinés à des études dans d'autres sites anatomiques, en particulier le poumon, et d'autres stades de gravité de la maladie, nos résultats contribuent à une meilleure compréhension de l'immunopathologie de la Covid-19. Ils ouvrent également des perspectives intéressantes pour des applications cliniques. Des marqueurs moléculaires de sous-ensembles d'APC défectueux peuvent

être explorés. Il serait intéressant d'explorer si des marqueurs comme par exemple l'apoptose pDC ou la régulation négative du CD1c+ DC MHC-II, apparaissent plus tôt au cours de la Covid-19 et peuvent prédire l'aggravation. D'un point de vue thérapeutique, de nombreux adjuvants innés ont été développés pour cibler les sous-ensembles de DC et pourraient être considérés comme des immunothérapies personnalisées en fonction du dysfonctionnement spécifique au patient. Enfin, les DC sont envisagées dans le développement de vaccins préventifs (ClinicalTrials.gov : NCT04386252).

En résumé, notre étude pourrait constituer la base de nouvelles thérapies pour restaurer les fonctions APC défectueuses chez les patients atteints de Covid-19.

Cet étude a permis une collaboration dans le contexte du projet RHU-COVIFERON.

Production scientifique et valorisation

Saichi M., *et al.* (2021) Single-cell RNA sequencing of blood antigen-presenting cells in severe COVID-19 reveals multi-process defects in antiviral immunity, *Nature Cell Biology*, 23(5), pp. 538-551.

<https://doi.org/10.1038/s41556-021-00681-2>.

Durée : 12 mois | Financement : 114 728 €

Partenaires

U 1016/UMR 8104 Département Infection, Immunité et Inflammation, équipe Réponses immunitaires pulmonaires et systémiques au cours des infections bactériennes aiguës et chroniques, Institut Cochin, Université Paris-Cité

Coordination

Vassili Soumelis | vassili.soumelis@aphp.fr
U 976, Université Paris-Cité

RA-Covid-19 – Vague 5 | 2020

COVINNATE Covid-19 et réponse immunitaire innée :
dysfonctionnement phagocytaire dans l'infection
SARS-CoV-2**Objectifs**

Les premières études sur la Covid-19 ont mis en évidence une réponse immunitaire anormale chez les patients, notamment dans les cas graves. Des concentrations élevées de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires ou un rapport neutrophiles/lymphocytes élevé ont été associés à la sévérité (SDRA, insuffisance rénale ou coagulopathie). Par ailleurs, les patients en unité de soins intensifs développent des infections bactériennes ou fongiques sévères qui ne sont pas sans rappeler les immunodéficiences innées. Ces résultats suggèrent fortement que les neutrophiles et les monocytes jouent un rôle dans les réponses hyperinflammatoires dans la pathogenèse de la Covid-19, mais aussi dans l'immunodéficiences tardive observée chez certains patients.

Nous émettons l'hypothèse que, dans les cas graves de Covid-19, l'hyperactivation du système immunitaire inné entraîne d'abord une hyperinflammation suivie d'un épuisement des effecteurs cellulaires, responsable des infections secondaires. L'objectif de cette proposition est d'étudier l'implication des phagocytes dans la pathogenèse et la réponse immunitaire pendant la Covid-19, à différents stades de la maladie. Notre projet analysera en profondeur les principaux effecteurs moléculaires et les fonctions de la réponse immunitaire innée dans les phagocytes pendant la Covid-19, et leur corrélation avec les marqueurs inflammatoires et la morbi-mortalité. L'analyse de ces résultats nous permettra de proposer des adaptations des stratégies thérapeutiques, en particulier l'antibioprophylaxie et l'utilisation de produits biologiques, en fonction de l'état du système immunitaire inné.

Résultats majeurs

Notre étude a retrouvé chez les patients Covid-19 sévères (admis en réanimation) : 1) des déficits fonctionnels des phagocytes avec diminution de la phagocytose, de la production des formes réactives de l'oxygène, et la production de NETs (*Neutrophil Extracellular Traps*) ; 2) la présence de marqueurs solubles d'activation des populations phagocytaires (IL-6, élastase, myéloperoxydase, lipocaline, calprotectine) ; 3) la présence de populations immatures/suppressives au sein des phagocytes : neutrophiles CD62^{high}CD16^{med}, CD62^{high}CCR5+, CD62^{high}CCR5+Lox1 et monocytes HLA-DR^{low}.

Tous ces marqueurs étaient, en plus, associés à la mortalité des patients Covid-19.

Ces résultats indiquent que l'infection par le SARS-CoV-2 peut provoquer une suractivation du système immunitaire inné entraînant l'apparition de sous-populations phagocytaires anormales et l'épuisement des effecteurs cellulaires. Une telle dysrégulation des réponses de l'immunité innée plaide fortement en faveur de l'utilisation d'une prophylaxie antibiotique et antifongique systématique chez les patients sévères, et justifie des études supplémentaires pour évaluer l'efficacité des thérapeutiques liées aux neutrophiles comme les inhibiteurs d'élastase, et l'utilité des marqueurs associés à la sévérité comme outils de pronostic dans la Covid-19.

Production scientifique et valorisation

Peyneau M., et al. (2022) Innate immune deficiencies are associated with severity and poor prognosis in patients with COVID-19, *Scientific Reports*, 12(1), p. 638.

<https://doi.org/10.1038/s41598-021-04705-7>.

Durée : 18 mois | Financement : 149 040 €

Partenaires

CIC 1425, Hôpital Bichat Claude-Bernard I U 1016/UMR 8104, Institut Cochin, Paris I UMR 996, Drug and Chemical Allergy, Immunotoxicology And Immunopathology, Université de Paris-Sud

Coordination

Margarita Hurtado-Nedelec |
maria.hurtado-nedelec@aphp.fr
UMR_S 1149, Université Paris-Cité

RA-Covid-19 – Vague 15 | 2021

CALPRO Rôle de la calprotectine dans l'hématopoïèse d'urgence des formes sévères de la Covid-19**Objectifs**

L'origine de ce projet est la mise en évidence d'un relargage massif de calprotectine (hétérodimère S100A8/S100A9) dans le sang des patients atteints de Covid-19 sévère. D'autres cytokines inflammatoires, dont l'IL-6, sont relarguées simultanément.

Nous avons construit un algorithme accessible sur le web afin de prédire l'évolution de la maladie en mesurant la calprotectine circulante de façon longitudinale (<https://calpla.gustaveroussy.fr:8443>).

Le soutien de l'ANR nous a permis d'étudier les effets de l'IL-6 et de la calprotectine sur les cellules myéloïdes issues de la différenciation myéloïde de cellules souches et progénitrices hématopoïétiques (CSPH, CD34+) de sujets sains.

Compte tenu de la gravité de la Covid-19 chez les patients atteints d'hémopathie maligne (mortalité 2,5 fois supérieure à la population générale), nous avons aussi exploré la réponse de cellules de patients atteints d'une hémopathie maligne appelée myélofibrose à l'IL-6 et à la calprotectine.

Résultats majeurs

Nous montrons que :

- 1) Parmi les cellules issues de la différenciation des cellules CD34+ en présence de SCF, FLT3L et TPO, l'IL-6 affecte essentiellement les cellules de la lignée monocyttaire. Elle stimule notamment l'expression des gènes S100A8 et S100A9 en modifiant la structure de la chromatine au niveau de son *enhancer* et favorise la sécrétion de la calprotectine.
- 2) La calprotectine à fortes doses affecte principalement les progéniteurs érythroïdes et mégacaryocytaire issu de la différenciation des cellules CD34+. Elle inhibe fortement l'érythropoïèse terminale. Son association à l'IL-6 a un effet additif.
- 3) Dans le contexte de la myélofibrose avec mutation JAK2V617F, la calprotectine inhibe complètement l'érythropoïèse spontanée. En outre, contrairement à ce qui est observé lors de la différenciation de cellules CD34+ de sujets sains, elle module fortement le transcriptome des monocytes des patients.

Dans le contexte de la Covid-19, ces résultats expliquent en partie la sévérité de la maladie en cas d'hémopathie préexistante. Au-delà de la Covid-19, ils suggèrent un nouveau mécanisme contribuant à l'anémie qui s'installe dans un contexte inflammatoire.

Production scientifique et valorisation

Smadja D.M., *et al.* (2021) COVID-19 is a systemic vascular hemopathy: insight for mechanistic and clinical aspects, *Angiogenesis*, 24, pp. 755-788.

<https://doi.org/10.1007/s10456-021-09805-6>.

Chapuis N., *et al.* (2022) Dynamics of circulating calprotectin accurately predict the outcome of moderate COVID-19 patients, *EBioMedicine*, 80, p. 104077.

<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104077>.

Marchand V., *et al.* (2022) An interleukin-6 / calprotectin pathway inhibits erythroid differentiation of myelofibrosis hematopoietic stem and progenitor cells. EHA meeting, Palerme, 17-20 octobre.

Algorithme de prédiction des formes sévères de Covid-19 basé sur la mesure longitudinale de la calprotectine circulante, accessible sur le web : <https://calpla.gustaveroussy.fr/>.

Durée : 12 mois | Financement : 154 560 €

Partenaires

U 1016/UMR 8104, Institut Cochin | UMR 1015, Institut Gustave Roussy

Coordination

Eric Solary | eric.solary@gustaveroussy.fr
UMR 1287, Cellules souches hématopoïétiques et développement des hémopathies myéloïdes, Institut Gustave Roussy

Résilience Covid-19 | 2021

Macro-SARS Rôle des macrophages dans la dissémination du SARS-CoV-2

— Objectifs

Le SARS-CoV-2, agent responsable de la Covid-19, infecte principalement les cellules épithéliales pulmonaires. Les cellules myéloïdes, telles que les macrophages, ont été identifiées comme des médiateurs du déclenchement de l'orage cytokinique, jouant un rôle essentiel dans la pathogenèse de la Covid-19. Des résultats controversés ont été rapportés concernant la faculté de ces cellules myéloïdes à être infectées par le SARS-CoV-2. Le but de cette étude était d'étudier si les cellules myéloïdes pouvaient être infectées par le SARS-CoV-2 par transfert viral de cellule à cellule à partir de cellules épithéliales pulmonaires infectées ou par des particules virales libres. Des MDMs différenciés *in vitro* à partir de monocytes humains sanguins ont été utilisés comme modèle. Nos résultats suggèrent que les MDMs ne sont pas sujets à l'infection par des particules virales, mais ils pourraient être infectés par transfert de cellule à cellule à partir de cellules épithéliales infectées.

— Résultats majeurs

De manière similaire à ce qui est observé pour la dissémination du VIH-1 aux macrophages, nous avons émis l'hypothèse que les macrophages et les monocytes étaient davantage susceptibles d'être infectés par transfert viral de cellule à cellule à partir de cellules épithéliales pulmonaires infectées que par des particules virales libres.

Des monocytes primaires humains purifiés à partir de sang, des MDMs différenciés *in vitro* et des cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC) ont été utilisés comme modèles cellulaires. Ces cellules ont ensuite été infectées soit directement par le SARS-CoV-2, soit par coculture avec des cellules Calu-3 infectées comme modèle de cellules épithéliales pulmonaires humaines. Des analyses par cytométrie en flux et par immunofluorescence ont été réalisées.

Nos résultats suggèrent que les monocytes, les MDMs et les PBMCs n'étaient pas sujets à l'infection directement par des particules virales, mais de faibles taux de monocytes et de MDMs semblaient être infectés lorsqu'ils étaient cocultivés avec des cellules épithéliales Calu-3 infectées par le SARS-CoV-2. Ces résultats suggèrent que les monocytes et les MDMs

pourraient être infectés, ou pourraient capturer des particules virales par transfert de cellule à cellule à partir de cellules épithéliales infectées.

Néanmoins, ces résultats obtenus par cytométrie en flux n'ont pas été confirmés en microscopie à fluorescence. En effet, aucun MDM ou monocyte n'apparaissait positif. Ce travail de recherche nécessite donc d'être davantage approfondi. Ainsi, ce projet de recherche innovant sera développé à l'avenir en utilisant des modèles expérimentaux plus pertinents tels que des macrophages alvéolaires extraits de lavages broncho-alvéolaires, ainsi que des pneumocytes épithéliaux humains primaires.

— Production scientifique et valorisation

Abassi Z., et al. (2020) The Lung Macrophage in SARS-CoV-2 Infection: A Friend or a Foe?, *Frontiers in Immunology*, 11, p. 1312.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01312>.

Zeng C., et al. (2021) SARS-CoV-2 spreads through cell-to-cell transmission, *PNAS*, 119 (1).

<https://doi.org/10.1073/pnas.2111400119>.

Han M., et al. (2022) Mechanisms of HIV-1 cell-to-cell transfer to myeloid cells, *Journal of leucocyte biology*, 112(5), pp. 1261-1271.

<https://doi.org/10.1002/jlb.4mr0322-737r>.

Leroy H., et al. (2020) Virus-Mediated Cell-Cell Fusion, *International Journal of Molecular Sciences*, 21(24), p. 9644.

<https://doi.org/10.3390/ijms21249644>.

Durée : 20 mois | Financement : 80 000 €

Coordination

Christel Vérollet | verollet@ipbs.fr

UMR 5089, Institut de pharmacologie et de biologie structurale, Architecture et dynamique des phagocytes, Université de Toulouse

RA-Covid-19 – Vague 8 | 2020

SensCOV Évaluation de la réponse immune innée dans le modèle SARS-CoV-2/organoïde pulmonaire : Rôle des TLRs

— Objectifs

L'objectif du projet a été d'étudier et de comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires responsables de la réponse inflammatoire au cours de l'infection SARS-CoV-2 en explorant : 1) les récepteurs cellulaires qui reconnaissent le virus SARS-CoV-2 ; 2) les parties protéiques et nucléiques du virus reconnues par ces récepteurs ; et 3) de valider le modèle des organoïdes pulmonaires des voies respiratoires comme modèle d'étude.

— Résultats majeurs

Les résultats obtenus dans notre projet ont permis de montrer le rôle important de la protéine E, une protéine présente au niveau de l'enveloppe, en plus de la protéine Spike du virus SARS, et qui peut être détectée par les récepteurs de l'immunité innée : TLR2 et l'inflammasome NLRP3. Cette reconnaissance semble jouer un rôle important dans l'activation de l'orage cytokinique observé chez les patients qui présentent une maladie sévère suite à l'infection par SARS-CoV-2. Nous avons aussi déterminé une région au niveau de l'ARN viral qui semble participer à l'activation de cet orage cytokinique en activant un autre récepteur de l'immunité innée, le TLR8. En parallèle, nos travaux ont permis de mettre en évidence l'implication d'autres récepteurs et de molécules anti-inflammatoires qui font l'objet de travaux approfondis en cours. Dans la dernière partie de notre travail, le modèle d'étude des organoïdes pulmonaires s'est révélé non adapté pour l'étude de la réponse inflammatoire suite à l'infection par le virus SARS-CoV-2.

En résumé, l'une des retombées importantes de nos résultats est de considérer la protéine E du virus SARS-CoV-2 comme cible thérapeutique pour le développement de médicaments antiviraux ou comme immunogène à inclure dans un candidat vaccin en association avec la protéine Spike du virus SARS-CoV-2.

— Production scientifique et valorisation

Planès R., et al. (2022) Human NLRP1 is a sensor of pathogenic coronavirus 3CL proteases in lung epithelial cells, *Molecular Cell* [preprint].

<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.04.033>.

Planès R., et al. (2022) SARS-CoV-2 Envelope (E) Protein Binds and Activates TLR2 Pathway: A Novel Molecular Target for COVID-19 Interventions, *Viruses*, 14(5), p. 999.

<https://doi.org/10.3390/v14050999>.

Durée : 15 mois | Financement : 114 825 €

Partenaires

UMR 5089, Université de Toulouse

Coordination

Elmostafa Bahraoui | elmostafa.bahraoui@univ-tlse3.fr
UMR 1291, UMR 5051, équipe Immunologie de la grossesse et des cellules souches – Institut Toulousain des Maladies Infectieuses et Inflammatoires (Infinity)

Flash Covid-19 | 2020**DARWIN** Identification des interactions entre protéines du SARS-CoV-2 et les facteurs de la réponse immunitaire innée**— Objectifs**

L'identification des interactions entre protéines virales et protéines hôtes qui sont impliquées dans l'infection SARS-CoV-2 est cruciale pour déterminer les mécanismes impliqués dans la pathogénèse, et définir des cibles thérapeutiques prometteuses.

Notre projet a eu pour but de dresser ces cartes d'interaction protéine-protéine (PPI) par la combinaison de deux approches d'interactomique innovantes et orthogonales, la BioID et le split nanoluciférase (N2H). Des algorithmes de représentation en trois dimensions ont permis de représenter l'organisation spatiale des protéines virales par rapport au protéome cellulaire dans la cellule infectée. Des interactions directes virus/hôte ont été modélisées par homologie de structure. Nous avons développé un test de mesure de l'infection par SARS-CoV-2 en lignée cellulaire haut-débit, basé sur la détection de la formation de syncytia par complémentation de l'enzyme nanoluciférase.

— Résultats majeurs

Nous avons dressé la carte des facteurs proximaux du virus SARS-CoV-2 par BioID. À partir de cet interactome proximal, nous avons pu définir l'organisation spatiale des protéines virales par rapport au protéome cellulaire, générant une carte tridimensionnelle de l'interaction SARS-CoV-2/hôte au cours de l'infection. Des contacts directs entre protéines virales et protéines cellulaires ont été identifiés par N2H, incluant une liste de facteurs cellulaires dont l'essentialité pour l'infection SARS-CoV-2 a été rapportée par des criblages CRISPR. L'une de ces interactions directes, NSP13/USP13, a été modélisée, et nous avons montré que l'inhibition d'USP13 par un inhibiteur chimique inhibe la réplication virale. L'interaction NSP13/USP13, dont nous connaissons l'interface grâce à sa modélisation, représente donc une interaction d'intérêt comme cible

antivirale potentielle. Des inhibiteurs de cette interaction vont être recherchés *in silico*, puis étudiés pour leur capacité à interférer avec l'infection. La modélisation d'autres interactions directes est en cours, en prenant les facteurs de l'hôte essentiels au cycle viral, afin de cribler les banques de composés cassant ces interactions. Ces études ont été à l'origine d'une collaboration avec le laboratoire de Patrick Aloy (IRB Barcelone) pour la modélisation des complexes protéines virales/protéines cellulaires par recherche d'homologie de structure.

— Production scientifique et valorisation

Laurent E.M.N., et al. (2020) Global BioID-based SARS-CoV-2 proteins proximal interactome unveils novel ties between viral polypeptides and host factors involved in multiple COVID19-associated mechanisms, *bioRxiv* [preprint]. <https://doi.org/10.1101/2020.08.28.272955>.

Durée : 24 mois | Financement : 169 560 €**Partenaires**

Protéomique, réponse inflammatoire et spectrométrie de masse, Université de Lille

CoordinationCaroline Demeret | caroline.demeret@pasteur.fr
Génétique moléculaire des virus à ARN,
Institut Pasteur, Paris

RA-Covid-19 – Vague 9 | 2020

CHROMACoV Rôle des cytokines pro-inflammatoires, des corps nucléaires PML, et du complexe chaperon d'histone HIRA dans les changements épigénétiques associés à l'infection par les SARS-CoV-2

— Objectifs

Afin d'étudier les effets de l'infection par SARS-CoV-2 d'un épithélium respiratoire sur des cellules endothéliales avoisinantes, nous avons développé des cocultures constituées d'épithélium nasal reconstitué (*Nasal Human Airway Epithelial*, HAE) et des cellules HUVEC (cellules primaires endothéliales de cordon ombilical). Nous avons alors : 1) analysé le transcriptome des HAE infectées par les SARS-CoV-2 pour extraire les données relatives aux changements d'expression des gènes stimulés par l'interféron (*interferon stimulated genes*, ISG) ; 2) développé une analyse par immunoprécipitation de chromatine (ChIP) de l'épigénome des HAE en nous focalisant sur une histone clé de l'expression des gènes, l'histone H3.3 ; 3) effectué du dosage cytokinique du milieu basal pour déterminer l'induction de cytokines/chemokines par les HAE au cours de l'infection et corrélérer cela à la mortalité des cellules endothéliales, HUVEC.

— Résultats majeurs

Cette collaboration entre des équipes de virologie moléculaire et cellulaire, issues d'horizons différents, a permis deux avancées majeures dans l'étude de l'infection par le SARS-CoV-2 : 1) le développement de cocultures HAE-HUVEC ; 2) le développement tout à fait original de l'analyse par immunoprécipitation de la chromatine (ChIP) de l'épigénome des HAE infectées par le SARS-CoV-2. Pour cette dernière, nous nous sommes focalisés sur la marque chromatiniennne correspondant au dépôt de l'histone H3.3, un variant de l'histone H3.1 impliqué dans le contrôle des processus de transcriptions. Nous avons constaté, tout d'abord par ChIP-qPCR ciblant certaines ISGs représentatives, que H3.3 était déficitaire sur les TES des ISG, ce qui, selon nos données non publiées et issues d'autres études sur des processus inflammatoires, pourrait être le résultat d'une activité transcriptionnelle incontrôlée. De fait, ces résultats de ChIP-qPCR corrélaient parfaitement avec la dérégulation au cours du temps d'infection des HAE par le SARS-CoV-2 de ces ISGs. Nous sommes actuellement en train d'analyser les données de ChIPseq H3.3 pour voir dans quelle mesure ce déficit en H3.3 est général sur l'ensemble des ISGs. L'infection des HAE en condition de coculture induit une forte mortalité des HUVEC. Ce résultat suggère que les cytokines produites par les HAE infectées pourraient impacter la survie des HUVEC. Le dosage des cytokines a révélé que le virus induisait une forte production de cytokines et de chimiokines au cours de l'infection virale, dont une production significative de TNF α , en accord avec la littérature. L'effet du TNF α en combinaison ou non avec HMGB1, sur la mortalité des cellules HUVEC a révélé que le TNF α augmente significativement la mortalité des HUVEC. Ce résultat préliminaire suggère que le TNF α pourrait jouer un rôle dans la mortalité des HUVEC lorsqu'elles sont en coculture avec des HAE infectées par le SARS-CoV-2.

Caractérisation de la réponse immunitaire chez les patients infectés par le SARS-CoV-2

Durée : 21 mois | Financement : 149 580 €

Partenaires

U 1111, Centre international de recherche en infectiologie | UMR_S 938, Sorbonne Université

Coordination

Patrick Lomonte | patrick.lomonte@univ-lyon1.fr
U 1217/UMR 5310, Institut NeuroMyoGène,
Université de Lyon 1

Flash Covid-19 | 2020

COVIMUNE Étude de la réponse immunitaire interactive dans la Covid-19

— Objectifs

Notre objectif global est de comprendre les aspects cellulaires et moléculaires de la réponse immunitaire au virus SARS-CoV-2 en termes d'activation de l'immunité surréactive et d'induction de la protection immunitaire.

Les objectifs spécifiques sont : 1) disséquer comment les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) polarisent les réponses des cellules T conduisant à une réaction immunologique surréactive et/ou à des cellules T à mémoire protectrice ; 2) identifier les épitopes des cellules T CD4+ du SARS-CoV-2 présentés par les APC et valider ces épitopes chez les patients guéris de la Covid-19. L'haplotype HLA des patients convalescents covidés répondeurs et non répondeurs a été analysé afin d'évaluer l'immunogénicité de certains épitopes présentés sur des contextes HLA préférentiels ; 3) développer un système de polarisation des cellules T en utilisant des cellules dendritiques présentant des antigènes du SARS-CoV-2.

— Résultats majeurs

Dans ce projet, nous avons pour objectif de créer un modèle *in vitro* utilisant des cellules immunitaires primaires humaines pour comprendre comment les interactions cellules humaines-virus polarisent la réponse immunitaire adaptative via l'interaction des cellules présentatrices d'antigène (APC) et des lymphocytes T. Notre concept était que les APC déterminent – sur la base des antigènes leucocytaires humains (HLA) et des antigènes viraux pour activer la réponse des lymphocytes T –, si l'infection entraîne une pathogénèse de la maladie ou une réponse immunitaire protectrice entraînant une maladie plus bénigne et/ou une protection à long terme contre le SARS-CoV-2. Pour caractériser la réponse immunitaire des patients Covid-19, nous avons recruté 69 personnes Covid-19 admises dans quatre hôpitaux de la Région parisienne, en France, de juin 2020 à avril 2021 (cohorte COVIMUNE). Les patients ont été séparés en quatre groupes cliniques en fonction de la gravité de la maladie.

Nous avons observé que les APC étaient modérément activées par le SARS-CoV-2 *in vitro*. Étonnamment, les basophiles, en tant que cellules majeures impliquées dans l'infection des voies respiratoires, pouvaient également être activés par le SARS-CoV-2 *in vitro*. Ces résultats suggèrent que les réponses cytokiniques des basophiles au SARS-CoV-2 pourraient aider à réduire l'inflammation, et également à favoriser les réponses des anticorps au virus. Nous avons caractérisé la polarisation des lymphocytes T CD4 chez ces patients convalescents Covid-19 et la corrélation avec la gravité de leur maladie.

Ces résultats nous ont permis de publier un article et d'avoir un article soumis et plusieurs en préparation, et une déclaration d'invention. De plus, les partenaires de ce projet ont rédigé sept revues scientifiques sur le sujet.

— Production scientifique et valorisation

Bonam S. R., et al. (2020) Autophagy as an emerging target for COVID-19: lessons from an old friend, chloroquine, *Autophagy*, 16(12), pp. 2260-2266.

<https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1779467>.

Bonam S. R., et al. (2021) Potential immuno-nanomedicine strategies to fight COVID-19 like pulmonary infections, *Nano Today*, 36, p. 101051.

<https://doi.org/10.1016/j.nantod.2020.101051>.

Bonam S. R., et al. (2022) SARS-CoV-2 Induces Cytokine Responses in Human Basophils, *Frontiers in Immunology*, 13, p. 838448.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.838448>.

Galeotti C., et al. (2020) Intravenous immunoglobulin immunotherapy for coronavirus disease-19 (COVID-19), *Clinical & Translational Immunology*, 9(10), p. e1198.

<https://doi.org/10.1002/cti2.1198>.

Sharma C., et al. (2021) Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison, *Nature Reviews Rheumatology*, 17(12), pp. 731-748.

<https://doi.org/10.1038/s41584-021-00709-9>.

Stephen-Victor E., et al. (2020) Potential of regulatory T-cell-based therapies in the management of severe COVID-19, *The European Respiratory Journal*, 56(3), p. 2002182.

<https://doi.org/10.1183/13993003.02182-2020>.

Roth et al. Identification des épitopes de SARS-CoV-2 induisant une réponse des Déclarations d'inventions n 2021-11 et n 2021-12.

Durée : 18 mois | Financement : 199 800 €

Partenaires

Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie intégrée Nantes Angers, Université de Nantes | Immunopathology and Therapeutic Immunointervention, Centre de Recherche des Cordeliers

Coordination

Anavaj Sakuntabhai | anavaj@pasteur.fr
UMR, Génomique évolutive, modélisation et santé, Institut Pasteur, Paris

Flash Covid-19 | 2020

IFN-COVID19 Étude de la régulation de la réponse interféron de type I dans le contrôle de l'infection par SARS-CoV-2 et sa pathogénèse

Objectifs

SARS-CoV-2 est une urgence mondiale pour la santé humaine. L'interféron de type I (IFN-I) est essentiel pour la protection contre les infections virales. La cellule dendritique plasmacytoïde (pDC) est un type cellulaire immunitaire connu pour produire des niveaux importants d'IFN-I. Les pDC sont donc au cœur de la réponse à l'IFN-I. L'IFN-I recombinant a été démontré comme efficace pour limiter l'infection de différents coronavirus. Le traitement par IFN β recombinant sera prochainement testé en thérapie chez les patients atteints de Covid-19. Il est donc primordial et urgent de comprendre comment SARS-CoV-2 interagit avec la réponse de l'IFN-I et comment cette réponse de l'hôte contrôle l'infection et la gravité de la maladie.

Dans ce projet ANR Flash Covid-19, nous visons à : définir les profils de réponse immunitaire en se concentrant sur la signature IFN, et ainsi des candidats biomarqueurs prédictifs de l'évolution de la maladie ; déterminer comment le SARS-CoV-2 induit la réponse pDC IFN-I ; découvrir comment cette réponse contribue au contrôle viral.

Cette étude contribuera à définir des cibles candidates pour stimuler la réponse IFN-I des patients infectés.

Résultats majeurs

Dans le cadre de notre projet ANR-Flash Covid-19, nous avons démontré que les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) sont la source dominante d'IFN-I/ λ après leur détection des cellules infectées par le SARS-CoV-2.

D'un point de vue mécanique, cette détection en courte distance par les pDC nécessite une stable adhésion cellulaire, médiée par les intégrines, avec les cellules infectées. À leur tour, les pDC limitent la propagation virale par une réponse IFN-I/ λ dirigée vers les cellules infectées par le SARS-CoV-2. Cette fonction spécialisée permet aux pDC d'inhiber efficacement la réplication virale, par une réponse locale au site de contact avec les cellules infectées. En explorant la réponse des pDC chez les patients atteints de SARS-CoV-2, nous démontrons que la réponse des pDC est inversement proportionnelle à la gravité de la maladie. La réponse des pDC est particulièrement altérée chez les patients sévèrement atteints par la Covid-19. Globalement, nous proposons que l'activation des pDC est essentielle pour contrôler l'infection par le SARS-CoV-2. L'incapacité à déployer cette réponse pourrait être la clé de la compréhension des cas graves de Covid-19.

Nous sommes partenaire d'un nouveau projet sponsorisé par l'ANR sur les variants émergents du SARS-CoV-2 et leur intersection des voies d'entrée et des réponses antivirales (AAPG2022_PRC).

Production scientifique et valorisation

Venet M., et al. (2021) Severe COVID-19 patients have impaired plasmacytoid dendritic cell-mediated control of SARS-CoV-2-infected cells, *medRxiv* [preprint].

<https://doi.org/10.1101/2021.09.01.21262969>.

Moreews M., et al (2021) Polyclonal expansion of TCR Vbeta 21.3+ CD4+ and CD8+ T cells is a hallmark of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, *Science Immunology*, 6(59).

<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abh1516>.

Sa Ribero M., et al. (2020) Interplay between SARS-CoV-2 and the type I interferon response, *Plos Pathogens*, 16(7), p. e1008737.

<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008737>.

Bastard P., et al. (2020) Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19, *Science* (N.Y.), 370(6515), p. eabd4585.

<https://doi.org/10.1126/science.abd4585>.

Jamilloux Y., et al. (2020) Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions, *Autoimmunity Reviews*, 19(7), p. 102567.

<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102567>.

Moreews M., et al. (2021) Polyclonal expansion of TCR Vbeta 21.3+ CD4+ and CD8+ T cells is a hallmark of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, *Science Immunology*, 6(59), p. eabh1516.

<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abh1516>.

Durée : 18 mois | Financement : 199 999 €

Coordination

Marlène Dreux | marlene.dreux@ens-lyon.fr

Virus, Immunité innée et Trafic Vésiculaire,

Centre international de recherche en infectiologie

RA-Covid-19 – Vague 5 | 2020

TIMING Conséquences de la cinétique de la réponse interférons de type I sur l'évolution clinique et la réponse immunitaire lors d'infection par le SARS-CoV-2**Objectifs**

Les interférons de type I sont des effecteurs antiviraux majeurs produits par l'hôte en réponse aux infections virales. Il avait été démontré qu'une réponse IFN de type I retardée ou altérée prédisposait les patients atteints de la Covid-19 à développer des formes cliniques sévères. Ces observations ont suggéré qu'une administration d'IFN de type I exogène pourrait constituer un traitement contre l'infection par le SARS-CoV-2 chez les patients. Toutefois, des études réalisées sur des souris infectées par le MERS-CoV ou le SARS-CoV ont montré que le traitement par l'interféron de type I était bénéfique lorsqu'il était administré à un stade précoce, mais qu'il était inefficace et provoquait même une immunopathologie délétère lorsqu'il était administré à des stades ultérieurs de l'infection. Il était donc crucial d'évaluer comment le moment des traitements par l'IFN de type I modulait leur efficacité et leur innocuité contre le SARS-CoV-2 dans un modèle animal.

Résultats majeurs

Dans une étude préclinique, réalisée dans le modèle animal hamster doré (*Mesocricetus auratus*), nous avons montré que les interférons de type I administrés par voie intranasale ne sont efficaces contre le SARS-CoV-2 que lorsqu'ils sont administrés précocement, avant l'apparition des premiers signes cliniques détectables. Les administrations avant l'apparition des signes cliniques, un jour précédant l'infection (administration prophylactique) ou un jour postinfection (infection thérapeutique précoce), permettent de limiter la perte de poids provoquée par l'infection, mais ne se traduisent pas par une baisse significative des charges virales. Les IFN de type I administrés à trois jours postinfection, lorsque la perte de poids chez les animaux commence à être détectable, n'ont entraîné aucune amélioration clinique et n'ont eu aucun effet sur les charges virales. Contrairement à ce qui était redouté, le traitement tardif à jour trois postinfection n'est pas associé à une aggravation des signes cliniques. Notre étude démontre

les limites des traitements aux interférons de type I administrés contre le SARS-CoV-2 et contribue à l'interprétation des essais cliniques démontrant peu ou pas d'efficacité des interférons de type I chez les patients atteints de la Covid-19. Les résultats d'essais cliniques en cours réalisés avec les IFN de type III sont attendus avec impatience, même s'il est assez peu probable que ceux-ci soient beaucoup plus efficaces que les IFN de type I.

Il est important de comprendre par quels mécanismes le SARS-CoV-2 développe une résistance aux effets antiviraux induits par les IFN de type I. Nous avons en effet observé que les gènes induits par les IFN de type I atteignaient très rapidement leur niveau d'expression maximal chez les animaux infectés par le SARS-CoV-2, et que ces niveaux d'expression ne pouvaient pas être augmentés par l'administration exogène d'IFN de type I.

Production scientifique et valorisation

Bessière P., *et al.* (2021) Intranasal type I interferon treatment is beneficial only when administered before clinical signs onset in the SARS-CoV-2 hamster model, *Plos Pathogens*, 17(8), p. e1009427.

<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009427>.

Bessière P., *et al.* (2021) From one to many: The within-host rise of viral variants, *Plos Pathogens*, 17(9), p. e1009811.

<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009811>.

Durée : 12 mois | Financement : 105 300 €

Partenaires

Laboratoire de la rage et de la faune sauvage de Nancy |
École nationale vétérinaire de Toulouse

Coordination

Romain Volmer | rvolmer9@gmail.com
UMR 1225, Interactions hôtes-agents pathogènes,
équipe 2 : virus

RA-Covid-19 – Vague 12 | 2021

RIPCOV Rôles des interférons de type I et des cellules dendritiques plasmacytoïdes dans la Covid-19

— Objectifs

Afin de comprendre ce qui cause les cas sévères de Covid-19, et donc d'améliorer leur prise en charge médicale, il est essentiel de mieux comprendre l'histoire naturelle de cette maladie causée par le coronavirus SARS-CoV-2. Spécifiquement, nous essayons de résoudre l'énigme du rôle très débattu des interférons de type I (IFN-I) et des cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDCs) qui en constituent la source majeure au cours de nombreuses infections virales. Nous tirons parti de modèles de souris mutantes infectables par le SARS-Cov-2, développant une maladie très semblable à la Covid-19, et modifiés de sorte à pouvoir tracer ou inactiver les pDCs *in vivo*, et à suivre avec un haut degré de résolution les cellules productrices d'IFN-I.

— Résultats majeurs

Nos résultats ont permis de montrer que la réponse aux IFN-I est essentielle pour diminuer la morbidité et la mortalité induites par l'infection par le SARS-Cov-2 dans le modèle murin étudié, alors que ce n'est pas le cas des pDCs qui pourraient même jouer un rôle délétère chez les souris mâles. Des travaux sont en cours pour essayer de comprendre comment les pDCs exerceraient un rôle délétère et quels mécanismes indépendants des pDCs permettent des réponses aux IFN-I protectrices contre la morbidité et la mortalité. L'ensemble de nos résultats n'ont pas encore été publiés et sont confidentiels.

— Production scientifique et valorisation

Financement pour un an par A*MIDEX d'un projet dans la continuation du projet ANR « RIPCOV ».

Durée : 15 mois | Financement : 155 555 €

Partenaires

UMR 1104, Aix-Marseille Université

Coordination

Marc Dalod | dalod@ciml.univ-mrs.fr

CIML-UMR 1104, équipe Cellules dendritiques et défense antivirale, Aix-Marseille Université

RA-Covid-19 – Vague 15 | 2021

COVI-COMPLECT Rôle de la voie lectine du complément dans la pathogenèse de l'infection au SARS-CoV-2**— Objectifs**

Le projet vise à comprendre le rôle de la voie lectine du complément, acteur majeur de la défense antivirale, dans la physiopathogénie de l'infection au SARS-CoV-2. Nos objectifs sont de déchiffrer les mécanismes moléculaires des interactions des protéines du SARS-CoV-2 avec les composants précoces de la voie lectine du complément, et d'évaluer leurs conséquences fonctionnelles.

Les protéines S et N du SARS-CoV-2 et les protéines du complément humain (MBL, ficoline et protéase associée MASP-2) ont été produites sous forme recombinante en cellules de mammifères. Les interactions moléculaires entre protéines virales et humaines ont été caractérisées par résonance plasmonique de surface (SPR), et la capacité des protéines virales à activer la voie lectine du complément, par ELISA. L'effet des composants de la voie lectine du complément sur l'ineffectivité de particules lentivirales fonctionnalisées avec la protéine S (pseudovirus) a été analysé dans un test de neutralisation.

— Résultats majeurs

Nous avons montré que la MBL (*mannose-binding lectin*), recombinante et sérique, se lie à la glycoprotéine Spike recombinante (stabilisée en conformation de préfusion), soluble et à la surface de pseudovirus. L'interaction met en jeu le domaine lectine de la MBL et est inhibée par des ligands saccharidiques connus de la MBL (mannose, N-acetyl-glucosamine). Aucune interaction n'est observée avec les protéines de reconnaissance ficoline-2 et ficoline-3 de la voie lectine du complément et la protéine C1q de la voie classique du complément. De plus, la MBL inhibe l'interaction entre la protéine Spike et le récepteur ACE2 recombinants, et la protéine S soluble inhibe l'interaction de la MBL avec les pseudovirus. Nous avons également montré que la protéine Spike est capable d'activer la voie lectine du complément sérique humain, de manière dépendante de la MBL. La voie classique du complément, dépendante de C1q, n'est pas activée, ce qui va dans le sens de nos résultats d'interaction.

Les expériences réalisées avec la ficoline-1 recombinante ont mis en évidence des différences importantes dans ses propriétés de reconnaissance des sucres (et de la protéine Spike), dépendantes du système d'expression utilisé (cellules d'insectes, humaines ou d'autres mammifères). Cette partie du projet devra être poursuivie.

— Production scientifique et valorisation

Defendi F., *et al.* (2021) Complement Alternative and Mannose-Binding Lectin Pathway Activation Is Associated With COVID-19 Mortality, *Frontiers in Immunology*, 12, p. 742446.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.742446>.

Thépaut M., *et al.* (2021) DC/L-SIGN recognition of spike glycoprotein promotes SARS-CoV-2 trans-infection and can be inhibited by a glycomimetic antagonist, *PLoS Pathogens*, 17(5), p. 1009576.

<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009576>.

Durée : 15 mois | Financement : 99 977 €

Partenaires

UMR 5075, Groupe Complement, Antibodies and Infectious Diseases, Institut de Biologie Structurale, Grenoble

Coordination

Nicole Thielens | nicole.thielens@ibs.fr
UMR 5075, Groupe Réponse immunitaire aux pathogènes et au soi altéré, Institut de Biologie Structurale, Grenoble

Résilience | 2021

PlatdeDNA Covid-19 et ADN dérivé des plaquettes dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)

— Objectifs

La pandémie de Covid-19 provoque un syndrome de détresse respiratoire aiguë sévère (SDRA), avec de graves lésions de la barrière respiratoire, une inflammation, un œdème et, souvent, une insuffisance respiratoire. Les plaquettes sont impliquées dans la thrombose et contribuent à l'immunité innée. Les plaquettes exprimant ACE2 sont abondantes dans les poumons et, lors de l'activation, elles libèrent de l'ADN mitochondrial. Nous avons émis l'hypothèse que les plaquettes sont une source importante d'ADN extracellulaire activant la voie cGAS et STING déclenchant l'inflammation pulmonaire. Ainsi, la réduction des plaquettes, de l'ADN extracellulaire et/ou le ciblage de la voie cGAS/STING atténue le SDRA. Des études expérimentales sur les plaquettes activées *in vitro* et l'infection *in vivo* par le SARS-CoV-2 chez une nouvelle lignée de souris transgéniques K18-hACE2 concernent les aspects suivants des questions liées aux plaquettes : 1) la libération d'ADN par les plaquettes activées *in vitro* ; 2) l'activation de l'ADN dérivé des plaquettes sur les gènes rapporteurs cGAS/STING et les souris déficientes dans la voie cGAS/STING ; et 3) une déplétion plaquettaire sélective affectant le SDRA induit en condition stérile ou par l'infection par le SARS-CoV-2. Notre consortium, constitué de deux équipes françaises et de deux collaborateurs internationaux, experts en inflammation pulmonaire, infection virale, immunité innée, biologie moléculaire et cellulaire, a abordé ces problématiques à l'aide de modèles pertinents, d'échantillons cliniques et de technologies pluridisciplinaires.

— Résultats majeurs

Nos résultats montrent, sur les échantillons cliniques de patients Covid-19 (n=30) et non-Covid-19 (n=20) prélevés, une augmentation du niveau ADN extracellulaire dans le plasma, en corrélation avec les paramètres cliniques et la survie. Des études expérimentales sur les plaquettes activées *in vitro* et l'infection *in vivo* par le SARS-CoV-2 chez une nouvelle lignée de souris K18-hACE2 Tg ont permis de montrer : 1) une augmentation de la production de l'IL-10 dans une coculture de macrophages et de plaquettes activées ; 2) une déplétion plaquettaire sélective chez les souris K18-hACE2 Tg par l'administration de l'anticorps anti-CD42b suivie d'une infection par le SARS-CoV-2 exacerbe l'inflammation pulmonaire.

Durée : 12 mois | Financement : 79 990 €

Partenaires

UMR 1100, Université de Tours

Coordination

Dieudonnée Togbe | dtogbe@cnrs-orleans.fr
UMR 7355, Immunologie et Neurogénétique
Expérimentales et Moléculaires, CNRS,
Université d'Orléans

Flash Covid-19 | 2020

COMETS Caractérisation et impact pronostic des réponses inflammatoires par transcriptomique de l'hôte et des coinfections par métagénomique chez les patients atteints de SDRA Covid-19 en réanimation

— Objectifs

Le projet COMETS évaluera de façon exhaustive les dynamiques de l'infection SARS-CoV-2, le profil inflammatoire et la documentation microbiologique des patients Covid-19 en SDRA (syndrome de détresse respiratoire aiguë) par métagénomique/transcriptomique, dans l'objectif de déceler des profils de patients à risque, de comprendre les mécanismes des formes graves de la maladie, et de permettre une évaluation du pronostic plus précis et plus précoce, ainsi qu'une adaptation de la prise en charge.

— Production scientifique et valorisation

Rodriguez C., et al. (2021) Viral genomic, metagenomic and human transcriptomic characterization and prediction of the clinical forms of COVID-19, *Plos pathogens*, 17(3), p. e1009416. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009416>.

Durée : 12 mois | Financement : 199 999 €

Partenaires

DMU AP-HP Mondor : Médecine Assistance publique |
Institut Mondor de Recherche Biomédicale

Coordination

Christophe Rodriguez | christophe.rodriguez@aphp.fr
Biologie et Pathologie AP-HP, Institut Mondor
de Recherche Biomédicale

RA-Covid-19 – Vague 15 | 2021

COVERI Activation immunopathologique de la protéine rétrovirale endogène HERV-W par SARS-CoV-2 chez les patients COVID-19

— Objectifs

Contexte : facteurs viro-induits pouvant conduire à l'inhibition/déplétion (lymphopénie) de l'immunité adaptative et à la « suractivation » de l'immunité innée dans la Covid-19.

Enjeux : identifier des facteurs aggravants surajoutés à l'infection primaire conduisant aux formes graves de la Covid-19.

Objectif : rechercher l'activation d'éléments rétroviraux endogènes et l'expression d'une protéine HERV-W ENV connue pour son immunopathogénicité via l'activation de TLR4 et via l'effet pro-apoptotique sur les lymphocytes.

Approches : détection de HERV-W ENV dans les leucocytes/PBMC et dans le sérum/plasma de patients Covid-19 ; détection de l'expression des ARN hyperexprimés de la famille HERV-W.

Méthodes : monoclonaux spécifiques en cytofluorométrie (protéine membranaire) ; immunodétection en électrophorèse capillaire (WES/JESS, oligomère soluble sécrété) ; RT-qPCR et *primers* déjà définis.

Sources : CRB des Hospices civils de Lyon.

Données mobilisées : données cliniques fournies par CRB.

— Production scientifique et valorisation

Balestrieri E., *et al.* (2021) Evidence of the pathogenic HERV-W envelope expression in T lymphocytes in association with the respiratory outcome of COVID-19 patients, *EBioMedicine*, 66, p. 103341.

<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103341>.

Charvet B., *et al.* (2021) SARS-CoV-2 induces transcription of human endogenous retrovirus RNA followed by type W envelope protein expression in human lymphoid cells, *Research Square* [preprint].

<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-301236/v1>.

Charvet B., *et al.* SARS-CoV-2 induces human endogenous retrovirus type W envelope protein expression in blood lymphocytes and in tissues of COVID-19 patients, *MedRxiv* [preprint].

<https://doi.org/10.1101/2022.01.18.21266111>.

Communications réunions scientifiques : ANRS webinaire immuno-inflammation Covid-19 (juin 2021) ; JNPN Covid-19 et cerveau Paris (juillet 2021) ; séminaire Université de Zurich HERVs & Neuroinflammation in COVID-19, Suisse (sept. 2021) ; 11-2021 séminaire HERVs & Covid-19 Université & Inserm Toulouse (nov. 2021) ; SIRS congress COVID-19 induced psychiatric syndromes, Florence, Italie (avril 2022).

Projet Européen sélectionné : Programme Horizon-Health #101057302-HERVCOV.

Médias :

<https://www.mypharma-editions.com>, 15 avril 2021 ; Heise, 3 mai 2022 ; NIUS, 11 février 2022 ; RBC Daily, 9 février 2022 ; cnbeta, 29 janvier 2022 ; Yahoo! News, 26 janvier 2022 ; Futura-Sciences, 26 janvier 2022 ; News.am, 25 janvier 2022 ; charter97, 24 janvier 2022 ; Gazeta.ru, 24 janvier 2022 ; Lenta.ru, 24 janvier 2022 ; Phys.org, 24 janvier 2022 ; The Medical News, 24 janvier 2022 ; Science et vie (science-et-vie.com), 25 janvier 2022 ; etc.

Durée : 12 mois | Financement : 137 308 €

Partenaires

UMR 5308/UMR_S 1111, Centre international de recherche en infectiologie IWe-Met Platform-Toulouse

Coordination

Hervé Perron | hp@geneuro.com
Geneuro Innovation, Lyon

Flash Covid-19 | 2020

AIROCovid19 Analyse Omics de la réponse immune aiguë au cours de l'infection à la Covid-19 : rationnel moléculaire pour un traitement ciblé

— Objectifs

En l'absence d'un traitement ou d'un vaccin antiviral, il est urgent de comprendre les mécanismes physiopathologiques sous-jacents du SDRA (syndrome de détresse respiratoire aiguë) afin d'adapter des thérapies efficaces pour contrôler ces formes sévères d'infections par le SARS-CoV-2, et par conséquent de réduire la surcharge des USI (unités de soins intensifs) ayant un impact sur le taux de mortalité. On observe, dans le même temps, un nombre très limité de cas graves d'infection par le SARS-CoV-2 chez les enfants, ce qui soulève la question du rôle joué par les mécanismes immunologiques dans l'infection par le SARS-CoV-2 chez les enfants. Ce projet a pour objectif de réaliser une étude physiopathologique de la maladie, pour fournir : 1) des données cellulaires et moléculaires en très peu de temps pour mieux caractériser la réaction immunitaire aiguë des hôtes infectés par le SARS-CoV-2 développant un SDRA, afin d'appuyer d'éventuels traitements ciblés (et par conséquent de réduire la durée du recours aux soins intensifs ou même d'éviter une aggravation) ; et 2) pour comparer les cas graves aux cas bénins, ainsi qu'au milieu pédiatrique au niveau de la cellule isolée.

— Résultats majeurs

1) En collaboration avec le Pr Benjamin Terrier (CHU Cochin), nous avons entrepris, en mars 2020, l'étude d'une cohorte de 50 patients adultes atteints de formes modérées (n=15) sévères (n=15), en hospitalisation conventionnelle, ou de formes sévères (n=17) et critiques (n=18) et hospitalisés en unité de soins continus. Les prélèvements sanguins ont été effectués avant tout traitement, en particulier immunosuppresseur. Nous avons par ailleurs collecté des échantillons de 50 témoins adultes. Les cellules mononucléées du sang et le plasma de chaque patient et contrôle ont été cryo-conservés dans notre laboratoire à l'Institut Imagine.

Nos résultats ont mis en évidence des concentrations plasmatiques élevées d'IL6 et de TNF dans les formes sévères et critiques, indiquant que ces cytokines sont des biomarqueurs robustes des cas sévères, et suggérant qu'elles peuvent être des cibles thérapeutiques d'intérêt. Ces résultats sont corroborés à une hyperactivation de la voie NFkB. Mais le résultat le plus inattendu (en mai 2020) est l'observation que les patients les plus sévères présentent une production et une activité biologique profondément altérées des interférons de type I (IFN-I). Ce défaut est corrélé à une virémie beaucoup plus élevée dans les formes sévères, dessinant un schéma physiopathologique dans lequel ce défaut d'IFN-I permet une réplication virale beaucoup plus importante, qui est à l'origine d'une réponse inflammatoire non contrôlée. Ce travail a fait l'objet d'une publication dans *Science* en juillet 2020 (Hadjadj *et al.* : 2020). Par ailleurs, la mise à disposition des échantillons pour de multiples études nous a permis de nombreuses collaborations qui ont conduit à plusieurs publications.

2) En collaboration avec la Dr Julie Toubiana (CHU Necker Pédiatrie générale), nous avons étudié une cohorte de 31 patients d'âge pédiatrique qui ont développé un syndrome inflammatoire multisystémique (MISC) quelques semaines après une infection avérée à SARS-CoV-2. Parmi ces 31 patients, 22 ont développé une myocardite inflammatoire. Nous avons également étudié 13 patients avec des infections respiratoires sévères, dont neuf avec une infection avérée par le SARS-CoV-2, et 13 enfants ayant développé un syndrome de Kawasaki sans infection mise en évidence. Le résultat majeur de cette étude est la mise en évidence, par RNAseq en cellule unique, d'une signature transcriptomique spécifique des enfants ayant développé une myocardite. Cette signature a été confirmée par une analyse en RNAseq bulk. Ce travail a fait l'objet d'une publication dans la revue *Med* (de Cevins *et al.* revue de *Cell Press*).

— Production scientifique et valorisation

Hadjadj J., *et al.* (2020) Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients, *Science*, 369(6504), pp. 718-724.

<https://doi.org/10.1126/science.abc6027>.

Frumholtz L., *et al.* (2021) Type I interferon response and vascular alteration in chilblain-like lesions during the COVID-19 outbreak, *The British Journal of Dermatology*, 185(6), pp. 1176-1185.

<https://doi.org/10.1111/bjd.20707>.

Boussier J., *et al.* (2022) Severe COVID-19 is associated with hyperactivation of the alternative complement pathway, *Journal of Allergy Clinical Immunology*, 149(2), 550-556.e2.

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.11.004>.

Smith N., *et al.* (2021) Distinct systemic and mucosal immune responses during acute SARS-CoV-2 infection, *Nature Immunology*, 22, pp. 1428-1439.

<https://doi.org/10.1038/s41590-021-01028-7>.

Hadjadj J., *et al.* (2022) Immunogenicity of BNT162b2 vaccine against the Alpha and Delta variants in immunocompromised patients with systemic inflammatory diseases, *Annals of Rheumatic Diseases*, 81(5), pp. 720-728.

<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221508>.

De Cevins C., *et al.* (2021) A monocyte/dendritic cell molecular signature of SARS-CoV-2 related multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) with severe myocarditis, *Med* (N. Y.), 2(9), pp. 1072-1092.e7.

<https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.08.002>.

Durée : 12 mois | Financement : 199 692 €

Partenaires

UMR_S 1163, IHU Imagine

Coordination

Frédéric Rieux-Laucat | frederic.rioux-laucat@inserm.fr
UMR_S 1163, Immunogénétique des maladies auto-immunes pédiatriques, IHU Imagine

Flash Covid-19 | 2020

IMMUNO-COVID Évolution de la réponse immune au cours de l'infection Covid-19 : apport pour la stratification des patients

— Objectifs

Identification d'anomalies des leucocytes circulants chez les patients porteurs d'infection SARS-CoV-2 à un stade précoce, en utilisant une approche immunophénotypique sur sang total non biaisée, dans le but d'identifier des marqueurs de diagnostic et de stratification.

— Résultats majeurs

Mise en évidence de modifications du nombre et de l'état d'activation de granulocytes circulants, notamment éosinophiles et basophiles (Vitte *et al.* : 2020).

Exploration de l'effet du SARS-CoV-2 sur le système des phagocytes mononucléés (Boumaza *et al.* : 2021).

— Production scientifique et valorisation

Boumaza A., *et al.* (2021) Monocytes and Macrophages, Targets of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: The Clue for Coronavirus Disease 2019 Immunoparalysis, *The Journal of Infectious Diseases*, 224(3), pp. 395-406.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jiab044>.

Vitte J., *et al.* (2020) A Granulocytic Signature Identifies COVID-19 and Its Severity, *The Journal of Infectious Diseases*, 222(12), pp. 1985-1996.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa591>.

Vitte J., *et al.* (2020) Immune Modulation as a Therapeutic Option During the SARS-CoV-2 Outbreak: The Case for Antimalarial Aminoquinolines, *Frontiers in Immunology*, 11, p. 2159.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02159>.

Vitte J., *et al.* (2021) Reply to Chen and Vitetta, *The Journal of Infectious Diseases*, 223(9), pp. 1660-1662.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jiab062>.

Durée : 6 mois | Financement : 49 140 €

Partenaires

C2VN, Aix-Marseille Université | UMR 1068/UMR 7258, Centre de recherche en cancérologie de Marseille

Coordination

Joana Vitte | joana.vitte@inserm.fr
Microbes Évolution Phylogénie et Infections,
Aix-Marseille Université

Flash Covid-19 | 2020

CritiSARS2 Identification de nouveaux marqueurs viraux, inflammatoires et immuns des formes critiques de la Covid-19**Objectifs**

Le SARS-CoV-2 a rapidement émergé et a représenté un challenge de santé publique à l'échelle mondiale. Cette infection a eu des conséquences sanitaires désastreuses et a conduit à une saturation des services des ressources hospitalières. La rapidité et la gravité de cette pandémie ont nécessité, dans un délai extrêmement court, de développer de nouvelles thérapeutiques innovantes. De plus, les survenues successives de différents variants échappant aux thérapeutiques développées ont par ailleurs nécessité une adaptabilité rapide. Un nombre important de patients infectés par le SARS-CoV-2 développent des formes critiques de la pathologie caractérisée par un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et une atteinte viscérale multiple pouvant conduire au décès des patients. Le but de ce projet était d'identifier de nouveaux marqueurs permettant d'aider à la prise en charge et à la thérapeutique, et ayant une valeur pronostique, chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 hospitalisés. Pour cela, nous avons envisagé, dès l'été 2020, d'analyser de manière extensive le rapport entre la réplication virale et la réponse antivirale, la réponse inflammatoire, les altérations de la barrière alvéolo-capillaire, ainsi qu'une analyse transcriptomique (mRNA et miRNA) en lien avec la sévérité de la maladie et l'évolution de patients hospitalisés infectés par le SARS-CoV-2.

Résultats majeurs

Ce projet ne pouvait voir le jour que grâce à la collecte de prélèvements (sérum, écouvillonnages nasopharyngés, lavages broncho-alvéolaires) chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 hospitalisés au CHU de Lille en se basant sur la cohorte Licorne du CHU de Lille. Faute de pouvoir rapidement accéder

à des échantillons de qualité et représentatifs, malgré de multiples tentatives, nous n'avons pas pu entreprendre la réalisation de ce projet entièrement basé sur l'accès à ces prélèvements. De plus, les échantillons de patients restant au sein de la cohorte Licorne ne sont plus quantitativement et qualitativement adaptés à l'étude que nous souhaitons réaliser. À l'heure actuelle, au vu des données de la littérature parues depuis deux ans, analysant finement la réponse immunitaire de l'hôte contre le SARS-CoV-2 sur des séries d'envergures internationales, la réalisation de cette étude locale ne nous semble plus pertinente, car les données pouvant être générées ne pourront apporter plus d'informations que les grandes séries d'ores et déjà publiées. Leur valorisation paraît d'autant plus compromise.

Cependant, grâce aux liens étroits entre le service de virologie et l'EA (Pr D. Hober), nous avons tout de même pu analyser l'expression des miRNA dans les échantillons de patients présentant des pneumonies sévères à critiques. Ce travail a permis de mettre en évidence un groupe de miRNA spécifiquement modulés chez les patients sévères. L'analyse du rôle putatif de ces miRNA montre un lien probable avec le contrôle de la réponse inflammatoire. Nous nous attachons maintenant à démontrer ce lien dans un modèle de cellules épithéliales respiratoires infectées par le SARS.

Production scientifique et valorisation

Garnier N., *et al.* (2022) Altered microRNA expression in severe COVID-19: Potential prognostic and pathophysiological role, *Clinical and Translational Medicine*, 12(6), p. e899. <https://doi.org/10.1002/ctm2.899>.

Durée : 18 mois | Financement : 200 000 €

Partenaires

U 1019, Institut Pasteur, Lille | U 1111, Centre international de recherche en infectiologie

Coordination

Karine Faure | karine.faure@chu-lille.fr

Direction de la Recherche et de l'Innovation, CHU Lille

Flash Covid-19 | 2020

CovImmune Étude de la Réponse Immunitaire au cours de l'infection à la Covid-19

— Objectifs

Notre objectif est d'identifier des profils cytokiniques chez des sujets exposés ou infectés par le SARS-CoV-2 pouvant prédire le risque de développer une forme sévère au moment de l'exposition au virus ou lors de l'évolution d'une forme sévère. Nous pensons que la réponse immunitaire à cette infection est un élément majeur à prendre en compte dans le risque de présenter une infection asymptomatique, une symptomatologie de type syndrome grippal ou un syndrome de détresse respiratoire (SDRA). Nous souhaitons ainsi mieux orienter les patients vers des structures de soin adaptées pour optimiser le parcours de soins (ambulatoire, infectiologie, soins intensifs, respirateurs et nombre de lits) pour ne pas surcharger le personnel et permettre de personnaliser et adapter au mieux les traitements : corticothérapie, immunomodulateurs, antiviraux. Notre étude suivra deux axes : un premier axe clinique et un axe cellulaire.

— Résultats majeurs

Comme de nombreuses équipes, notre équipe a pu mettre en évidence le rôle central de l'interféron de type I et II dans la réponse immunitaire contre le SARS-CoV-2. Nous avons d'abord conduit une étude sur des patients présentant différentes formes de Covid-19 (ambulatoires et réanimatoires) et montré l'effondrement de leur réponse interféron au moment de leur prise en charge à l'aide d'un test immunologique fonctionnel. Nous avons pu tester sur cette cohorte différentes molécules *in vitro* et montré que l'interféron alpha était capable de restaurer une réponse Th1 sans aggraver la réponse inflammatoire, et d'induire une réponse T régulatrice (Ruetsch : 2021, Hubiche : 2021, Cremoni : 2021).

Devant ces résultats, nous avons décidé de mener une cohorte prospective sur plus de 350 sujets suivis pendant un an pour suivre leur réponse interféron dans le temps, mesurer l'impact des facteurs atmosphériques et étudier la réponse vaccinale de cette cohorte.

Nous avons ainsi pu montrer l'intérêt de notre test fonctionnel immunologique pour prédire le risque d'évolution vers une forme grave avant le diagnostic de Covid-19 (ou dans les cinq jours suivant la réalisation du test), et ainsi définir les patients à risque (modélisé selon l'âge, les comorbidités, le statut vaccinal et la réponse interféron) qui bénéficieraient d'une prise en charge spécifique (anticorps monoclonaux, antiviraux, interféron...) (Cremoni : 2022).

Cette cohorte, suivie pendant les phases de confinement et de déconfinement, nous a permis de mesurer l'impact négatif des polluants atmosphériques (PM_{2,5}, PM₁₀, NO₂...) sur la réponse interféron (Allouche : 2022).

Nous avons également suivi la réponse vaccinale (humorale et cellulaire) de ces sujets et défini des seuils (associant réponse cellulaire ET réponse humorale) protecteurs du risque d'infection au moment de la troisième vague de Covid-19, et validé l'intérêt de la dose de booster dans une cohorte de sujets immunodéprimés (Re NatureCom).

— Production scientifique et valorisation

Cremoni M., et al. (2020) Humoral and Cellular Response of Frontline Health Care Workers Infected by SARS-CoV-2 in Nice, France: A Prospective Single-Center Cohort Study, *Frontiers in Medicine*, 7, p. 608804.

<https://doi.org/10.3389/fmed.2020.608804>.

Hubiche T., et al. (2021) Clinical, Laboratory, and Interféron-Alpha Response Characteristics of Patients With Chilblain-like Lesions During the COVID-19 Pandemic, *JAMA Dermatology*, 157(2), pp. 202-206.

<https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.4324>.

Re D., et al. (2022) Humoral and cellular responses after a third dose of SARS-CoV-2BNT162b2 vaccine in patients with lymphoid malignancies, *Nature Communications*, 13(1), p. 864.

<https://doi.org/10.1038/s41467-022-28578-0>.

Ruetsch C., et al. (2021) Functional Exhaustion of Type I and II Interférons Production in Severe COVID-19 Patients, *Frontiers in Medicine*, 7.

<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2020.603961>.

Cremoni M., et al. (2022) Low baseline IFN- γ response could predict hospitalization in COVID-19 patients, *Frontiers in Immunology*, 13, p. 953502.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.953502>.

Allouche J., et al. (2022) Air pollution exposure induces a decrease in type II interféron response: a paired cohort study, *EBioMedicine*, 85, p. 104291.

<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104291>.

Durée : 6 mois | Financement : 92 202 €

Coordination

Barbara Seitz-Polski | seitz-polski.b@chu-nice.fr

Délégation à la Recherche clinique et à l'Innovation,
CHU de Nice

Flash Covid-19 | 2020

HARMONICOV Immunomonitoring haute définition & caractérisation d'anticorps spécifiques chez des patients CoV-2 critiques *versus* en rémission

— Objectifs

Programme HARMONICOV : immunomonitoring par cytométrie de masse et analyses à haute résolution des répertoires immuns, mécanismes de l'immunosuppression de type sepsis au cours de la Covid sévère et implications thérapeutiques potentielles.

— Résultats majeurs

Ce projet a été consacré au monitoring des patients Covid les plus sévères, en collaboration entre un département de réanimation et un laboratoire d'immunologie. Les principaux résultats ressortis des études menées peuvent se résumer aux items suivants : un immunomonitoring à haute résolution a été mené par analyse en CyTOF des cellules mononuclées circulantes dans le sang des malades. L'analyse par des méthodes « Machine Learning » a permis de mettre en place un algorithme permettant la ségrégation des patients les plus à risques d'un syndrome de détresse respiratoire parmi l'ensemble des patients hospitalisés en réanimation.

L'abondance d'un type particulier de cellules myéloïdes (monocytes CD169+S100A9+) a en outre été extraite comme une caractéristique de ces patients sévères, corrélée avec les altérations des compartiments lymphocytaires T.

La présence abondante de cellules myéloïdes CD14+HLA-DR-low et de monocytes CD14loCD16+ a aussi été définie comme un marqueur d'évolution péjorative (Roussel *et al.* : 2021). La présence et le rôle fonctionnel immunosuppresseur d'un contingent accru de cellules immunosuppressives spécifiques (*myeloid-derived suppressor cells*, ou MDSC) chez les patients, victimes d'un syndrome de détresse respiratoire au cours de la Covid-19, corrèle avec une déplétion des cellules T (en particulier les T cytotoxiques CD8), en partie liée à une déprivation en un acide aminé essentiel, l'arginine (Reizine *et al.* : 2021).

Nous avons étudié les altérations spécifiques de répertoire immun des cellules B, seulement mises en évidence par une superposition des répertoires ADN et ARN, de façon à confronter l'expansion clonotypique des cellules B (par prolifération), avec les augmentations de transcription de certains clonotypes au sein des cellules B activées ou différenciées en plasmocytes (Pascal *et al.*, article soumis).

— Production scientifique et valorisation

Reizine F., *et al.* (2021) SARS-CoV-2-Induced ARDS Associates with MDSC Expansion, Lymphocyte Dysfunction, and Arginine Shortage, *Journal of Clinical Immunology*, 41(3), pp. 515-525. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00920-5>.

Roussel M., *et al.* (2021) Comparative immune profiling of acute respiratory distress syndrome patients with or without SARS-CoV-2 infection, *Cell Reports Medicine*, 2(6), p. 100291. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100291>.

Inserm (2020) Covid-19 : à la recherche de biomarqueurs immunitaires [en ligne]. <https://www.inserm.fr/actualite/covid-19-recherche-biomarqueurs-immunitaires/>.

Pascal V., *et al.* Demultiplexing Ig repertoires by parallel mRNA/DNA sequencing shows major differential alterations in severe COVID-19. Article actuellement soumis pour publication.

Pascal V., *et al.* (2020) A method for early detection of propensity to severe clinical manifestations Methods. [Preprint] submitted June 11th 2020 under University hospital of Rennes. Brevet EP 20305642.9.

Durée : 18 mois | Financement : 199 994 €

Partenaires

Micro-environnement, différenciation cellulaire, Immunologie et Cancer, Université de Rennes – équipe Maladies Infectieuses à Gram+, CIC RENNES

Coordination

Michel Cogné | cogne@unilim.fr
Établissement français du sang, Bretagne

RA-Covid-19 – Vague 16 | 2021

COMAIT-19 Compréhension des fonctions des cellules MAIT au cours de la Covid-19

— Objectifs

Le projet COMAIT-19 propose de caractériser les signatures immunes tout au long de la prise en charge clinique des formes graves de la Covid-19, en se concentrant sur les cellules MAIT (*Mucosal Associated Invariant T*) qui sont recrutées dans les voies aériennes supérieures et qui participent à la production de cytokines inflammatoires. À partir d'échantillons sanguins et de fluides respiratoires de patients, l'équipe analysera le phénotype et les fonctions des cellules MAIT, et étudiera la signature transcriptomique des cellules MAIT.

— Production scientifique et valorisation

Jouan Y., *et al.* (2020) Phenotypical and functional alteration of unconventional T cells in severe COVID-19 patients, *Journal of Experimental Medicine*, 217, p. 12.
<https://doi.org/10.1084/jem.20200872>.

Seren S., *et al.* (2021) Proteinase release from activated neutrophils in mechanically ventilated patients with non-COVID-19 and COVID-19 pneumonia, *European Respiratory Journal*, 57(4), p. 2003755.
<https://doi.org/10.1183/13993003.03755-2020>.

Jouan Y., *et al.* Lung compartmentalization of inflammatory biomarkers in COVID-19-related ARDS, *Critical Care*, 25(120).
<https://doi.org/10.1186/s13054-021-03513-9>.

Durée : 15 mois | Financement : 103 376 €

Coordination

Thomas Baranek | thomas.baranek@univ-tours.fr
Centre d'étude des Pathologies respiratoires,
U 1100, Infection respiratoire & Immunité, Équipe 1,
Université de Tours

Résilience | 2021

ANTICOV Valeur pronostique des auto-anticorps ANTi-Interféron de type I chez les patients pris en charge pour un syndrome de détresse respiratoire aiguë associé à la Covid-19 : une étude de cohorte observationnelle multicentrique

— Objectifs

L'étude ANTICOV a pour objectif principal d'évaluer et de déterminer la prévalence et la valeur pronostique des anticorps anti-interféron (IFN) de type I chez les patients admis en réanimation pour une insuffisance respiratoire aiguë sévère. Il s'agit d'une étude de cohorte rétro-prospective multicentrique observationnelle conduite dans 13 services de réanimation de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris.

La période d'inclusion de l'étude s'est terminée le 1^{er} avril 2021, et un total de 1 022 patients ont pu être inclus.

Un résumé du travail principal a été soumis pour présentation au Congrès de la Société de Réanimation de Langue Française qui s'est tenu en juin 2022 à Paris (Arrestier *et al.* : 2022), et le manuscrit principal est soumis pour publication.

Cette étude a confirmé la positivité de 10 % des Ac anti-IFN chez les patients atteints de formes graves de Covid-19 hospitalisés en réanimation. En revanche, on ne retrouvait pas d'association avec la mortalité.

— Résultats majeurs

Plusieurs études ancillaires ont été, ou vont être, conduites à partir de la base de données ANTICOV.

Un article portant sur l'impact des variants du SARS-CoV-2 sur la mortalité des patients de réanimation a été récemment publié (Fourati *et al.* : 2022).

Une étude comparant les performances diagnostiques de la détection des anticorps anti-interféron en ELISA à la méthode de référence (luciférase) est en cours d'élaboration.

Une étude portant sur l'étude de la prévalence des anticorps antisynthétase chez les patients ayant une forme grave de Covid-19 avec et sans anticorps anti-interféron de type I est en cours de réalisation

— Production scientifique et valorisation

Fourati S., *et al.* SARS-CoV-2 Genomic Characteristics and Clinical Impact of SARS-CoV-2 Viral Diversity in Critically Ill COVID-19 Patients: A Prospective Multicenter Cohort Study, *Viruses*, 14(7), p. 1529.

<https://doi.org/10.3390/v14071529>.

Manry J., *et al.* (2022) The risk of COVID-19 death is much greater and age dependent with type I IFN autoantibodies, *PNAS of the United States of America*, 119(21), p. e2200413119.

<https://doi.org/10.1073/pnas.2200413119>.

Durée : 12 mois | Financement : 67 200 €

Partenaires

The Rockefeller University | UMR_S 1163, IHU Imagine

Coordination

Nicolas De Prost | nicolas.de-prost@aphp.fr

Service de Médecine Intensive Réanimation, Hôpital Henri Mondor, AP-HP, Institut Mondor de Recherche Biomédicale

Flash Covid-19 | 2020

CoVarImm Variation de la réponse immune systémique et muqueuse pendant l'infection par le SARS-CoV-2 et la convalescence

— Objectifs

Si les mécanismes qu'utilise le SARS-CoV-2 pour pénétrer dans l'organisme, comme ceux que l'immunité générale met en œuvre pour le combattre, sont progressivement mieux compris, certaines questions perdurent : notamment, pourquoi après infection, certaines personnes restent totalement asymptomatiques alors que d'autres atteignent un stade critique. Ce phénomène repose-t-il sur des critères propres au virus, à l'immunité du patient, à ses comorbidités ou à une combinaison de ces différents facteurs ?

— Résultats majeurs

James Di Santo (Unité d'Immunité Innée/Inserm U 1223) et Darragh Duffy (Unité d'Immunologie Translationnelle) de l'Institut Pasteur explorent les mécanismes à l'origine de la vulnérabilité face aux infections. Ainsi, bien avant la pandémie de la Covid-19, ils consacraient leurs efforts à la caractérisation des mécanismes inflammatoires et immunitaires de la muqueuse nasale, qui représente la première porte d'entrée pour les virus respiratoires. L'émergence du SARS-CoV-2 les a incités à utiliser leurs approches pour cette nouvelle infection. Les chercheurs ont pu comparer des échantillons nasopharyngés et des échantillons sanguins de patients hospitalisés pour Covid-19 modérée, grave ou critique. Ce travail leur a permis de faire plusieurs observations importantes : « Le premier constat est que les réponses immunitaires observées entre les deux compartiments – nasal et sanguin – ne sont pas similaires. » En effet, alors que le taux d'anticorps sanguin est corrélé avec celui de la charge virale, et donc avec l'importance de l'infection, ce n'est pas le cas pour celui des anticorps produits au niveau de la muqueuse nasale. Ainsi, les deux équipes ont observé que certains marqueurs sanguins de l'inflammation, à savoir les cytokines, ont une concentration d'autant plus élevée que la Covid-19 est sévère, alors qu'au niveau de la muqueuse nasale, cette corrélation apparaît inverse. Le microbiote est ainsi apparu d'autant plus perturbé chez les patients Covid-19 les plus sévères. Il est donc possible qu'il existe un équilibre entre la flore et la composition normale en cytokines dans la muqueuse, et que l'infection par le SARS-CoV-2 conduise à une dysbiose, un déséquilibre en cytokines et, *in fine*, à une maladie plus symptomatique. Ce travail apporte des éléments intéressants sur la façon dont les différents acteurs de la réponse muqueuse entrent en jeu face à l'infection. Des données importantes à l'heure où des approches par vaccination nasale sont à l'étude.

— Production scientifique et valorisation

De Cevins C., et al. (2021) A monocyte/dendritic cell molecular signature of SARS-CoV-2 related multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) with severe myocarditis, *Med* [preprint], 2(9), pp. 1072-1092.

<https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.08.002>.

Gransagne M., et al. (2022) Development of a highly specific and sensitive VHH-based sandwich immunoassay for the detection of the SARS-CoV-2 nucleoprotein, *The Journal of Biological Chemistry*, 298(1), p. 101290.

<https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.101290>.

Hadjadj J., et al. (2020) Impaired type I interféron activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients, *Science*, 369(6504), pp. 718-724.

<https://doi.org/10.1126/science.abc6027>.

Smith N., et al. (2021) Distinct systemic and mucosal immune responses during acute SARS-CoV-2 infection, *Nature Immunology*, 22(11), pp. 1428-1439.

<https://doi.org/10.1038/s41590-021-01028-7>.

Yatim N., et al. (2021) Platelet activation in critically ill COVID-19 patients, *Annals of Intensive Care*, 11(1), p. 113.

<https://doi.org/10.1186/s13613-021-00899-1>.

Communiqué de presse (2021) SARS-CoV-2 : des réponses immunitaires différentes observées dans la muqueuse nasale et dans le sang, Institut Pasteur [en ligne].

<https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/sars-cov-2-reponses-immunitaires-differentes-observees-muqueuse-nasale-sang>.

<https://www.pasteur.fr/fr/file/42911/download>.

Di Santo J. (2022) L'immunité des muqueuses à portée de main, *La Lettre de l'Institut Pasteur* #116, mai 2022, p. 3.

<https://www.pasteur.fr/fr/file/42911/download>.

Durée : 19 mois | Financement : 199 800 €

Coordination

James Di Santo | james.di-santo@pasteur.fr

UMR 1223, Immunité innée, Institut Pasteur, Paris

Résilience | 2021**CortiCoV** Identification de biomarqueurs précoces de la réponse au traitement par les corticoïdes des patients Covid-19**— Objectifs**

Le SARS-CoV-2 est à l'origine d'une pathologie respiratoire contagieuse nommée Covid-19. L'étude des premiers patients infectés avec des formes graves de Covid-19 a rapidement mis en évidence une réponse inflammatoire très intense de l'hôte, nommée orage cytokinique, et qui se caractérise par une augmentation des niveaux de cytokines comme l'IL-1beta dont la sécrétion est contrôlée par des complexes protéiques nommés inflammasomes, et dont le plus étudié est l'inflammasome NLRP3. Nous avons élaboré un test permettant de prédire l'évolution de la maladie à partir de l'analyse de l'état d'activation de l'inflammasome NLRP3 des cellules myéloïdes du sang. Ici, nous proposons d'utiliser ce test pour déterminer si ces paramètres peuvent permettre de différencier rapidement les patients bons et mauvais répondeurs à la corticothérapie, et d'utiliser l'analyse des populations des cellules myéloïdes de ces patients Covid-19 pour identifier de nouveaux biomarqueurs.

— Résultats majeurs

Nous avons recruté une quarantaine de patients Covid-19 pour une étude en cinétique. L'émergence du variant Omicron nous a amenés à inclure et comparer les différents variants. Nous n'avons pas, à ce stade, observé de différence sur le profil cellulaire des patients en fonction des variants, mais le faible nombre d'inclusion Omicron vs Delta ne permet pas encore de conclure. Pour tous ces patients hospitalisés pour une pneumonie à SARS-CoV-2, nous nous sommes intéressés à l'évolution des capacités d'activation de l'inflammasome NLRP3 au cours du temps, et selon les traitements anti-inflammatoires reçus. Nous avons notamment observé que le potentiel d'activation de la caspase-1 était différent entre le premier et le cinquième jour chez les patients traités par corticothérapie dans certaines populations. Une étude plus poussée des données est en cours, et nous recrutons encore des patients pour améliorer la significativité de nos résultats.

Durée : 18 mois | Financement : 50 760 €**Partenaires**Anesthésie-Réanimation, CHR Cannes-Grasse |
Service infectiologie, CHU de Nice**Coordination**Laurent Boyer | boyerl@unice.fr
UMR_S 1065, Centre Méditerranéen de Médecine
Moléculaire (C3M), Université Côte d'Azur

RA-Covid-19 – Vague 7 | 2020

Neutroses Rôles des sous-populations de Neutrophiles dans la Covid-19 sévère et ses complications thrombotiques**Objectifs**

Dans le but d'identifier les marqueurs de surface des neutrophiles qui pourraient aider à prédire la gravité de l'infection par la Covid-19, nous avons récemment développé une stratégie de profilage multiparamétrique des neutrophiles, et avons révélé deux nouvelles sous-populations de neutrophiles immatures. Ces marqueurs ont été corrélés avec la gravité de la maladie. Il reste à déterminer si ces nouveaux outils peuvent aider à suivre les patients atteints de Covid-19 et à améliorer les soins cliniques. Pour tester l'hypothèse d'un profil de neutrophiles d'origine virale qui pourrait être un bon indicateur de l'état de la maladie chez les patients Covid-19, nous avons proposé de mieux caractériser les sous-populations de neutrophiles chez les patients Covid-19, et de rechercher comment la dérégulation des neutrophiles, qui résulte d'une différenciation fonctionnelle inappropriée, peut conduire à un état clinique critique avec des complications thrombotiques.

Résultats majeurs

Le programme de recherche a combiné une analyse *ex vivo* chez les patients et une étude utilisant un modèle murin pré-clinique de Covid-19. Nous avons d'abord fourni une analyse moléculaire et cellulaire détaillée des sous-populations de neutrophiles dans le sang chez les patients atteints de Covid-19 et chez les témoins, en utilisant une analyse de séquençage de l'ARN unicellulaire à haute résolution (scRNAseq). Nous avons confirmé que le phénotype, la fonction et la dynamique de certaines sous-populations de neutrophiles sont associés à la Covid-19 et à ses complications dans un modèle murin d'infection SARS-CoV-2.

L'ambition finale du consortium était de proposer des médicaments ciblant le destin et la différenciation des sous-populations de neutrophiles conduisant à des troubles inflammatoires. Cette dernière partie du programme de recherche n'a pas encore été testée en raison de la courte durée du programme ANR.

Globalement, ce programme de recherche permet de mieux comprendre le rôle des sous-populations de neutrophiles dans la Covid-19 et de définir des cibles thérapeutiques visant à faciliter la résolution de l'inflammation et à améliorer les complications de la Covid-19.

Production scientifique et valorisation

Combadière B. *et al.* (2021) LOX-1-Expressing Immature Neutrophils Identify Critically-Ill COVID-19 Patients at Risk of Thrombotic Complications, *Frontiers in Immunology*, 12, p. 3907.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.752612>.

Chauvin M., *et al.* (2021) Elevated Neopterin Levels Predict Fatal Outcome in SARS-CoV-2-Infected Patients, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, p. 709893.

<https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.709893>.

Combadière C. et B. Methods for prognosis and monitoring of critical form of coronavirus infection. WO2022018195. 27/01/2022.

Durée : 18 mois | Financement : 126 540 €

Partenaires

UMS 028, Sorbonne Université

Coordination

Christophe Combadière | christophe.combadiere@upmc.fr
UMR_S 1135, Centre d'immunologie et des maladies infectieuses, Sorbonne Université

RA-Covid-19 – Vague 12 | 2021

CORONET Rôle de l'équilibre NET/DNase dans la gravité de la Covid-19**Objectifs**

Au cours de l'infection à la Covid-19, les polynucléaires neutrophiles émettent des NETs (*neutrophils extracellular traps*) qui vont empêcher la propagation du virus. La contrepartie est que ces NETs sont procoagulants, et il existe donc des mécanismes pour détruire les NETs. En effet, un excès de NETs s'avère délétère puisqu'ils vont être responsables de la formation de microcaillots obstruant les petits vaisseaux. Plusieurs études ont montré que, plus la Covid-19 était sévère, plus les patients avaient de formations de NETs. Cela suggère que les NETs ne seraient plus suffisamment dégradés chez les patients les plus graves. L'hypothèse que nous avons émise est que les patients les plus graves avaient moins de DNase. En utilisant des échantillons de patients à différents stades de la maladie, nous avons confirmé notre hypothèse et avons ensuite cherché à comprendre les mécanismes responsables de cette dérégulation de l'activité DNase.

Résultats majeurs

Avancées scientifiques : ce projet a permis de souligner l'importance non seulement du phénomène de NETose, mais aussi de sa régulation par les DNases. Il semble que la Covid soit une infection dans laquelle le phénomène d'immuno-thrombose est majeur, et mieux comprendre à quel moment l'immuno-thrombose, au lieu d'être bénéfique quand elle reste régulée, devient délétère quand elle n'est plus régulée, est capital. Il est tout à fait possible que ce mécanisme n'intervienne pas uniquement au cours de cette infection particulière, mais également dans d'autres maladies infectieuses à venir. Travailler sur cette thématique nous semble donc important pour mieux prévenir de nouvelles formes graves de maladies infectieuses émergentes.

Avancées « organisationnelles » : mise en place de collaborations efficaces et rapides avec les infectiologues et réanimateurs du CHU de Bordeaux.

Production scientifique et valorisation

Prével R., et al. (2022) Plasma Markers of Neutrophil Extracellular Trap Are Linked to Survival but Not to Pulmonary Embolism in COVID-19-Related ARDS Patients, *Frontiers in Immunology*, 13(85), p. 851497.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.851497>.

Durée : 12 mois | Financement : 101 881 €

Partenaires

UMR 5164, Immunologie conceptuelle, expérimentale et translationnelle, CNRS – Université de Bordeaux

Coordination

Chloe James | chloe.james@inserm.fr
 UMR_S 1034, Biologie des maladies cardiovasculaires, Université de Bordeaux

Flash Covid-19 | 2020

GENCOVID Identification des défauts monogéniques de l'immunité responsables des formes sévères de la Covid-19 chez les patients précédemment en bonne santé

— Objectifs

Les conséquences de l'exposition au SARS-CoV-2 vont d'une absence d'infection à une Covid mortelle. Cette immense variabilité clinique interindividuelle constitue la principale énigme scientifique et médicale dans ce domaine. Dans ce projet, nous avons émis l'hypothèse que la pneumonie mortelle Covid-19 pourrait être causée, chez au moins certains patients, par des erreurs innées de l'immunité (IEI) monogéniques. La génétique fonctionnant comme une boussole, nous avons également émis l'hypothèse que leur découverte ouvrirait la voie à celles d'autres causes, pas nécessairement génétiques, perturbant les mêmes mécanismes. Notre projet consistait à rechercher des IEI chez des patients atteints de Covid sévère selon trois objectifs : 1) recruter des patients atteints de Covid-19 sévère au niveau national et international ; 2) rechercher des variants génétiques candidats causant la maladie en utilisant le séquençage de l'exome entier (WES) ou le séquençage du génome entier (WGS) ; 3) réaliser des études fonctionnelles approfondies pour caractériser les variants candidats. Comme détaillé ci-dessous, nous avons suivi ce plan qui a conduit à des découvertes majeures.

— Résultats majeurs

Nous avons organisé un réseau français et international pour recruter des patients et collecter des échantillons, notamment par le biais d'un consortium international, Covidhge (www.covidhge.com) que nous coordonnons en collaboration avec le NIH. Nous avons maintenant recruté > 1 500 patients atteints de pneumonie sévère en France, et > 2 000 patients dans le monde. Nous avons également recueilli > 1 400 sujets présentant une infection pauci/asymptomatique. La plupart des sujets recrutés ont eu un WES ou un WGS. Les analyses de ces données ont conduit à deux premières découvertes majeures. Nous avons d'abord découvert que ~3,5 % des patients étaient porteurs de mutations perte de fonction dans huit gènes liés à l'IFN de type I. Plus récemment, nous avons découvert une cause génétique supplémentaire de pneumonie grave due à une déficience récessive liée à l'X (XR) du gène TLR7. Globalement, la déficience XR TLR7 est une étiologie génétique de pneumonie Covid-19 sévère chez environ 1,6 % des patients masculins âgés de moins de 70 ans. Le deuxième résultat majeur a été de découvrir qu'au moins 10 % des patients atteints de pneumonie Covid-19 sévère présentaient des auto-anticorps neutralisants (auto-Acs) contre les IFN de type I. Ces auto-Acs étaient présents avant l'infection chez les patients testés et étaient absents chez 663 personnes présentant une infection asymptomatique ou légère par le SARS-CoV-2.

La présence de ces auto-anticorps a été confirmée dans plusieurs autres articles, ainsi que chez des patients atteints du syndrome auto-immun APS-1. Plus récemment, nous avons mis au point des tests plus sensibles, et nous avons découvert que ces auto-Acs peuvent expliquer jusqu'à 20 % des cas graves de plus de 80 ans et/ou ayant entraîné la mort. Globalement, ces deux découvertes soulignent le rôle majeur de la voie de l'IFN de type I dans le développement de la Covid-19 sévère. Elles ouvrent de nouvelles voies de traitement basées sur l'IFN de type I non ciblé par les auto-anticorps comme l'IFN- β . Nous poursuivons la recherche d'autres défauts génétiques responsables de Covid-19 sévère dans le cadre du présent projet.

— Production scientifique et valorisation

Asano T., et al. (2021) X-linked recessive TLR7 deficiency in ~1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19, *Science Immunology*, 6(62), p. eabl4348.

<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abl4348>.

Bastard P., et al. (2020) Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19, *Science*, 370(6515), p. eabd4585.

<https://doi.org/10.1126/science.abd4585>.

Bastard P., et al. (2021) Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths, *Science Immunology* [preprint], 6(62).

<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abl4340>.

Casanova J.-L., et al. (2021) Mechanisms of viral inflammation and disease in humans, *Science*, 374(6571), pp. 1080-1086.

<https://doi.org/10.1126/science.abj7965>.

Zhang Q., et al. (2022) Human genetic and immunological determinants of critical COVID-19 pneumonia, *Nature*, 603(7902), pp. 587-598.

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04447-0>.

Zhang Q., et al. (2022) Autoantibodies against type I IFNs in patients with critical influenza pneumonia, *Journal of Experimental Medicine*, 219(11), p. e20220514.

<https://doi.org/10.1084/jem.20220514>.

Durée : 18 mois | Financement : 149 040 €

Coordination

Jean-Laurent Casanova |

jean-laurent.casanova@inserm.fr

UMR_S 1163, Génétique humaine des maladies

infectieuses : prédisposition complexe, IHU Imagine

Résilience Covid-19 | 2021

GenMIS-C Recherche des déficits immunitaires innés monogéniques prédisposant au syndrome inflammatoire multisystémique chez l'enfant

— Objectifs

Une maladie rare et potentiellement mortelle de type Kawasaki, liée au SARS-CoV-2 et désignée sous le nom de syndrome inflammatoire multisystémique chez les enfants (MIS-C) par le CDC (Centre pour le contrôle et la prévention des maladies), a vu le jour depuis avril 2020 dans des communautés présentant des taux élevés de Covid-19. L'immunopathogénèse du MIS-C est mystérieuse. Notre objectif est de tester l'hypothèse selon laquelle des déficits immunitaires innés (*Inborn Errors of Immunity*, IEI) étaient liés à la pathogénie du MIS-C, provoquée par le SARS-CoV-2, chez certains enfants. Nous avons recruté environ 1000 patients MIS-C, et nous effectuons un séquençage de l'exome entier et du génome entier, de manière séquentielle, pour chacun d'entre eux. Nous rechercherons, grâce à une approche du génome entier, des IEI monogéniques rares prédisposant au MIS-C. Nous caractériserons en détail les gènes candidats afin de connecter le(s) génotype(s) au(x) mécanisme(s) cellulaire(s) et moléculaire(s) pour la pathogénie du MIS-C. Ce projet nous permettra de mieux comprendre l'immunopathogénèse du MIS-C, afin de guider le développement de nouvelles stratégies de prévention et de traitement.

— Résultats majeurs

1) Recrutement et séquençage de l'exome entier (WES) de patients présentant un MIS-C lié au SARS-CoV-2 : en utilisant le CHGE, ainsi que notre réseau mondial de pédiatres et de spécialistes en pathologies internes pour recruter des patients atteints de diverses maladies infectieuses, nous avons déjà recruté environ 1 000 patients atteints de MIS-C et réalisé des WES sur 800 d'entre eux, d'autres WES étant en cours d'exécution. Dans l'ensemble, nous souhaitons recruter au moins 1000 cas index de MIS-C, dans le monde entier pendant et après la pandémie, et environ le même nombre de témoins asymptomatiques infectés par le SARS-CoV-2.

2) Identification et caractérisation des gènes candidats du MIS-C : nous avons constaté un fort enrichissement de variants non synonymes rares du gène MISC1 chez les patients MIS-C, avec un OR de 6,5 ($p=1,2 \times 10^{-6}$). Nous avons 21 patients sur les 219 issus de la cohorte MIS-C analysée qui sont hétérozygotes pour des mutations non synonymes rares dans le gène MISC1. Nous avons également identifié deux patients MIS-C sans lien de parenté, originaires d'Afrique de l'Ouest, porteurs de la

même mutation homozygote essentielle de l'épissage dans le gène MISC2. Nous avons aussi constaté des mutations « perte-de-fonction » (pLOF) homozygotes des gènes MISC3A et MISC3B chez deux patients MIS-C sans lien de parenté. Nous avons vérifié l'hypothèse selon laquelle les insuffisances de la voie MISC3A-MISC3B peuvent conduire à : 1) une diminution de la restriction du virus qui entraîne une croissance virale prolongée dans les cellules et les tissus autres que ceux des poumons, tels que l'endothélium cardiovasculaire et/ou gastro-intestinal ; et/ou 2) une diminution de la restriction de l'inflammation déclenchée par le virus dans les cellules myéloïdes. Nos données ont démontré que l'inactivité du gène de la voie MISC3A-MISC3B entraîne une augmentation des inflammations dans les lignées cellulaires des monocytes ou des macrophages humains, offrant un mécanisme plausible de la pathogénie du MIS-C chez les patients présentant des déficiences au niveau de cette voie. Nous étudions actuellement les mécanismes moléculaires et cellulaires de la maladie dans divers types de cellules.

— Production scientifique et valorisation

Bastard P., et al. (2022) Type I interférons and SARS-CoV-2: from cells to organisms, *Current Opinion in Immunology*, 74, pp. 172-182.

<https://doi.org/10.1016/j.coi.2022.01.003>.

Manry J., et al. (2022) The risk of COVID-19 death is much greater and age-dependent with type I IFN autoantibodies [preprint].

<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1225906/v1>.

Sancho-Shimizu V., et al. (2021) SARS-CoV-2-related MIS-C: A key to the viral and genetic causes of Kawasaki disease ?, *Journal of Experimental Medicine*, 218(6), p. e202110446.

<https://doi.org/10.1084/jem.20210446>.

Durée : 12 mois | Financement : 79 970 €

Coordination

Shen-Ying Zhang | shenyang.zhang@inserm.fr
UMR_S 1163, Génétique humaine des maladies infectieuses : prédisposition complexe, IHU Imagine

Flash Covid-19 | 2020**HLACOV19** Associations potentielles du polymorphisme HLA de classe I avec le contrôle de la Covid-19**Objectifs**

L'objectif du projet était de déterminer si la diversité HLA a un impact sur la protection contre l'infection Covid-19 ou sa sévérité, grâce à l'étude de deux cohortes Inserm : 1) cohorte CovContact : 300 sujets sains exposés au cours de la première vague et suivis pendant un an pour déterminer l'existence d'une infection ; 2) cohorte FrenchCOVID : 395 patients hospitalisés au cours de la première vague, avec des informations clinicobiologiques disponibles. Un génotype HLA classe I (HLA-A, -B, -C) a été réalisé chez tous ces sujets. La diversité HLA à chaque locus a été évaluée par trois approches : distribution des génotypes, homozygotie/hétérozygotie, et index de divergence de séquence au niveau des domaines de fixation peptidique (HED). Une cohorte de 500 sujets sains, disponible dans notre laboratoire, a été utilisée comme population contrôle.

Résultats majeurs

L'étude de la cohorte CovContact n'a pas mis en évidence d'association HLA avec la protection contre l'infection. En revanche, l'étude de la cohorte FrenchCOVID a montré une différence de distribution allélique chez les patients ayant présenté une forme sévère de la maladie (ARDS ou réanimation) par rapport aux sujets ayant présenté une forme non sévère ou aux sujets contrôles sains. Ce résultat est en cours de validation dans une cohorte de réplication indépendante de 400 patients. Dans l'attente des résultats finaux, aucun résultat n'a pour l'instant été publié ni présenté à un congrès.

Durée : 12 mois | Financement : 108 324 €**Coordination**

Sophie Caillat | sophie.caillat@inserm.fr
UMR 976 Human Immunology, Pathophysiology
and Immune therapy, Université Paris-Cité

RA-Covid-19 – Vague 8 | 2020

SEx-bias-CoV2 Biases de sexe dans la maladie Covid-19 : Impact des mécanismes liés à l'X sur l'immunité innée et adaptative anti-SRAS-CoV-2

— Objectifs

Ce projet avait pour but d'étudier les mécanismes responsables du biais de sexe dans la Covid-19. Le récepteur TLR7 joue un rôle majeur dans le contrôle de l'infection car il va permettre l'activation des cellules dendritiques plasmacytoides (pDCs) qui produisent très précocement des IFN de type I. Il existe un biais de sexe dans la réponse TLR7 des pDCs et les objectifs du projet étaient de : 1) savoir si ce biais de sexe persistait avec l'âge en étudiant des données déjà récoltées sur une cohorte de plus de 300 sujets, équilibrée entre les sexes, de 19 à 97 ans ; 2) développer un test fonctionnel permettant d'étudier s'il existe un biais de sexe dans la réponse des pDCs humaines stimulées par du virus SARS-CoV-2 ; 3) étudier le rôle de l'acidification endosomale dans le clivage protéolytique de TLR7 dans les pDCs humaines ; et enfin 4) étudier le rôle de l'échappement à l'ICX du gène Tlr7 dans la réponse anticorps suite à la vaccination par le virus chez la souris.

— Résultats majeurs

Concernant l'objectif 1, nous avons analysé l'impact du sexe et du vieillissement sur la libération de cytokines innées par les cellules sanguines chez 310 volontaires sains (145 hommes et 165 femmes) âgés de 19 à 97 ans, après stimulation avec des ligands TLR7, TLR9, ou avec le dinucléotide cyclique cGAMP qui active la voie STING et la production d'IFN-I par des sources cellulaires encore mal définies. Nous avons observé que la production d'IFN- α en réponse aux ligands TLR7 et TLR9 était la seule variable analysée présentant des différences de sexe parmi les 21 variables étudiées. La prééminence féminine dans la sécrétion d'IFN- α induite par l'activation TLR7 par les pDCs était maintenue chez les sujets âgés, soutenant l'hypothèse que cette voie pourrait contribuer à la meilleure protection des femmes vis-à-vis des formes sévères de l'infection par le SARS-CoV-2. De manière inattendue, nous avons observé une très bonne corrélation entre la réponse IFN-I induite par cGAMP et le nombre de monocytes circulants. Nous avons mis en évidence que les monocytes représentent la principale source cellulaire d'IFN- α lors de la stimulation de la voie STING dans les cellules mononuclées circulantes sans biais de sexe évident. Ces derniers résultats suggèrent que les ligands STING peuvent être utiles pour la conception de vaccins chez les personnes âgées des deux sexes (Congy-Jolivet *et al.* : 2022).

En lien avec l'objectif 3, nous avons montré que la maturation fonctionnelle de TLR7 nécessite un pH acide dans les endosomes et est inhibée par l'hydroxychloroquine (HCQ). Cela représente probablement le mécanisme majeur d'action de l'HCQ qui bloque l'activation des pDCs humaines par des ligands de TLR7 comme les virus à ARN tels que l'influenza et le SARS-CoV-2. Nous avons montré que l'activation des pDCs et la production d'IFN- α par le SARS-CoV-2 inactivé passe exclusivement par TLR7 (Cenac : 2022).

— Production scientifique et valorisation

Cenac C., *et al.* (2022) Hydroxychloroquine inhibits proteolytic processing of endogenous TLR7 protein in human primary plasmacytoid dendritic cells, *European Journal of Immunology*, 52(1), pp. 54-61. <https://doi.org/10.1002/eji.202149361>.

Congy-Jolivet N., *et al.* (2022) Monocytes are the main source of STING-mediated IFN- α production, *eBioMedicine*, 80. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104047>.

Inserm (2022) Mieux comprendre les différences d'immunité entre les femmes et les hommes face à la Covid-19. Communiqué [en ligne]. <https://presse.inserm.fr/mieux-comprendre-les-differences-dimmunit-e-entre-les-femmes-et-les-hommes-face-a-la-covid-19/45595/>.

Gaubert C., (2022) Pourquoi les femmes, même âgées, se défendent mieux que les hommes contre le Covid-19, *Sciences et Avenir* [en ligne]. https://www.sciencesetavenir.fr/sante/pourquoi-les-femmes-se-defendent-mieux-que-les-hommes-contre-le-covid-19_164955.

Durée : 18 mois | Financement : 73 440 €

Partenaires

UMR 1225, École nationale vétérinaire de Toulouse

Coordination

Jean-Charles Guéry | jean-charles.guery@inserm.fr
UMR 1291, UMR 5051, équipe Différences liées au sexe dans l'immunité : mécanismes et physiopathologie, Institut Toulousain des Maladies Infectieuses et Inflammatoires (Infinity)

RA-Covid-19 – Vague 11 | 2020

AABIFNCOV Bases génétiques et immunologiques des auto-anticorps contre les interférons de type I prédisposant aux formes sévères de la Covid-19

— Objectifs

La variabilité interindividuelle de réponse à l'infection par le SARS-CoV-2 est considérable, allant de formes asymptomatiques à des formes sévères engageant le pronostic vital. Le principal facteur de risque épidémiologique de développer une forme sévère de la Covid-19 est l'âge. Cependant, il subsiste une énorme variabilité clinique dans chaque catégorie démographique. Nous avons récemment découvert qu'au moins 14 % des patients présentant des formes sévères de la Covid-19 ont un défaut de production ou d'activité des interférons (IFN) de type I, dû à des erreurs innées de l'immunité (3,5%) ou à des auto-anticorps préexistants neutralisant des doses supraphysiologiques d'IFN de type I (auto-Abs, 10,2 %). Nous avons émis l'hypothèse que : 1) une proportion plus élevée de patients atteints de formes sévères de Covid-19 peut avoir des auto-Abs, mais neutralisant des doses plus faibles et plus physiologiques d'IFN de type I ; 2) que la présence d'auto-Abs est d'origine génétique. Les objectifs du projet étaient de : 1) rechercher des auto-Abs dirigés contre les IFN de type I en utilisant des tests plus sensibles dans de grands échantillons de patients atteints de Covid-19 et d'individus de la population générale ; 2) rechercher par séquençage de l'exome/génome des variants génétiques candidats.

— Résultats majeurs

Nous avons enrôlé >5 000 patients atteints de Covid-19 avec différents degrés de sévérité, notamment via le consortium international Covidhge (www.covidhge.com), et >30 000 individus de la population générale échantillonnés avant la pandémie. Nous avons mis en place des tests sensibles et robustes pour la détection d'auto-Abs circulants neutralisant des concentrations 100 fois plus faibles, plus physiologiques, d'IFN de type I. Nous avons testé ~3 600 patients non vaccinés avec une forme critique de pneumonie Covid-19, dont 374 patients âgés de plus de 80 ans et 1 100 patients décédés, ainsi que 1 600 patients avec une infection asymptomatique et 34 000 individus de la population générale. Nous avons détecté des auto-Abs neutralisant des concentrations plus faibles d'IFN de type I chez 13,6 % des patients non vaccinés avec pneumonie Covid-19 engageant le pronostic vital, et 18 % des patients décédés par Covid-19 (Bastard et al. : 2021). La prévalence de ces auto-Abs en population générale non infectée par le SARS-CoV-2 augmente avec l'âge, passant de 1 % chez les individus âgés de 18 à 69 ans à 6,3 % chez les personnes âgées de plus de 80 ans (Bastard et al. : 2021). Ces auto-Abs sont un facteur de risque majeur de décès par Covid-19 et ils augmentent le taux de létalité de l'infection dans toutes les tranches d'âge (Manry et al. : 2022). Enfin, nous avons détecté ces auto-Abs chez 24 % (10 sur 48 testés) de patients entièrement vaccinés et ayant développé une forme sévère de pneumonie Covid-19 (Bastard et al. : 2022), soulignant la grande vulnérabilité des patients porteurs d'auto-Abs et justifiant la recherche de ces auto-Abs dans la population générale. Ces découvertes ouvrent de nouvelles voies de traitement basées sur l'IFN de type I non ciblé par les auto-Abs comme l'IFN- β . Nous poursuivons la recherche d'erreurs innées d'immunité sous-jacentes à la présence d'auto-Abs anti-IFN de type I dans le cadre du projet.

— Production scientifique et valorisation

Bastard P., et al. (2021) Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4 % of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20 % of COVID-19 deaths, *Science Immunology*, 6(62), p. eabl4340.

<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abl4340>.

Bastard P., et al. (2021) Preexisting autoantibodies to type I IFNs underlie critical COVID-19 pneumonia in patients with APS-1, *The Journal of Experimental Medicine*, 218(7), p. e20210554.

<https://doi.org/10.1084/jem.20210554>.

Chauvineau-Grenier A., et al. (2022) Autoantibodies Neutralizing Type I Interferons in 20 % of COVID-19 Deaths in a French Hospital, *Journal of Clinical Immunology*, 42(3), pp. 459-470.

<https://doi.org/10.1007/s10875-021-01203-3>.

Lopez J., et al. (2021) Early nasal type I IFN immunity against SARS-CoV-2 is compromised in patients with autoantibodies against type I IFNs, *The Journal of Experimental Medicine*, 218(10), p. e20211211.

<https://doi.org/10.1084/jem.20211211>.

Bastard P., et al. (2022) Vaccine breakthrough hypoxemic COVID-19 pneumonia in patients with auto-Abs neutralizing type I IFNs, *Science Immunology*.

<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abp8966>.

Manry J., et al. (2022) The risk of COVID-19 death is much greater and age dependent with type I IFN autoantibodies, *PNAS*, 119(21), p. e2200413119

<https://doi.org/10.1073/pnas.2200413119>.

Albert H. (2021) Sussing Out COVID-19 Severity, *Inside precision medicine*, 8 (3) [en ligne].

<https://www.insideprecisionmedicine.com/magazine-editions/volume-8-issue-no-3-may-june-2021/sussing-out-covid-19-severity/>.

Durée : 16 mois | Financement : 149 850 €

Coordination

Aurélië Cobat | aurelie.cobat@inserm.fr

UMR_S 1163, Génétique humaine des maladies

infectieuses : prédisposition complexe, IHU Imagine,

Paris

RA-Covid-19 – Vague 12 | 2021

SirocCo Séquençage global et en cellules uniques du répertoire TCR dans la Covid-19

— Objectifs

Le projet SirocCo visait à établir le profil des récepteurs des cellules T (TCR) du sang périphérique et des lavages broncho-alvéolaires (LBA) chez les patients atteints de Covid-19 par séquençage TCR. Nous avons étudié le répertoire et la spécificité des TCR en combinant trois approches complémentaires : 1) l'analyse du TCR sur des sous-ensembles de cellules T du sang triés en vrac, afin d'identifier les signatures TCR parmi différentes populations de cellules T fonctionnelles par une approche innovante en apprentissage profond ; 2) l'analyse du TCR à l'échelle de la cellule unique sur des cellules T enrichies en LBA, ce qui permettra d'identifier l'expansion clonale au site d'inflammation ; et 3) l'exploitation de données TCR publiquement disponibles pour confirmer, valider et augmenter la puissance de nos observations. Pour cela, l'essai clinique CovRep (NCT04379466) observationnel a été mis en œuvre et a permis le recrutement de 44 patients.

— Résultats majeurs

Dans le cadre de l'essai CovRep (NCT04379466), nous avons recrutés 44 patients, 11 femmes et 33 hommes, d'âge médian de respectivement 48 ans et 67 ans, parmi lesquels 37 patients hospitalisés en soins intensifs. À partir de prélèvements de sang périphérique, nous avons trié les lymphocytes T CD4 effecteurs (Teff) et régulateurs (Treg) ainsi que les lymphocytes T CD8. En utilisant une méthode de préparation de banques de TCR à partir des transcrits, validée au préalable, nous avons généré les répertoires des TCR pour les chaînes α et β sur 123 échantillons par séquençage massif de nouvelle génération. L'analyse des séquences TCR générées à partir des Teff et des Treg a montré une diminution de la diversité du répertoire de ces deux populations chez les patients en comparaison avec des volontaires sains. Cette diminution de la diversité est associée à la présence d'expansions chez les patients. En utilisant une approche d'apprentissage machine, nous avons par ailleurs identifié des signatures de TCR au sein

des Teff et des Treg permettant de classifier les patients Covid-19 par rapport aux volontaires sains. L'application de cette même stratégie à des jeux de données publiques a permis d'identifier des signatures TCR prédisant la sévérité de la pathologie, enrichie en TCR spécifiques d'épitopes de SARS-CoV-2 chez les patients développant les formes les moins graves. L'analyse des prélèvements de lavages broncho-alvéolaires (LBA) de sept patients hospitalisés en soins intensifs a montré un recrutement de lymphocytes T CD4 (incluant Teff et Treg) et CD8, caractérisés par des expansions représentant 2 à 5 % des répertoires de chaque prélèvement. Ayant mené une analyse fine de répertoire des lymphocytes T par l'enrichissement de ces populations à partir des prélèvements obtenus, l'exploitation de ces résultats devrait permettre d'identifier des signatures TCR pathologiques et protectrices.

— Production scientifique et valorisation

Moreews M., et al. (2021) Polyclonal expansion of TCR Vbeta 21.3+ CD4+ and CD8+ T cells is a hallmark of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, *Science Immunology*, 6(59), p. eabh1516.

<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abh1516>.

Gupta N., et al. (2022) Single-Cell Analysis and Tracking of Antigen-Specific T Cells: Integrating Paired Chain AIRR-Seq and Transcriptome Sequencing: A Method by the AIRR Community, *Methods in molecular biology*, 2453, pp. 379-421.

https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2115-8_20.

Quiniou V., et al. (2022) Human thymopoiesis produces polyspecific CD8+ α / β T cells responding to multiple viral antigens, *bioRxiv* [preprint].

<https://doi.org/10.1101/2020.07.27.223354>.

Durée : 12 mois | Financement : 114 536 €

Coordination

Encarnita Mariotti |

encarnita.mariotti@sorbonne-universite.fr

UMR_S 959, Immunologie Immunopathologie

Immunothérapeutique, Sorbonne Université

RA-Covid-19 – Vague 14 | 2021

COVID-19-POPCELL Facteurs génétiques et infectieux à l'origine de la variabilité populationnelle de la réponse immunitaire à l'infection par le SARS-CoV-2**Objectifs**

Ce projet vise à caractériser la variabilité de la réponse immunitaire humaine à l'infection par le SARS-CoV-2 afin de mieux comprendre comment des altérations de la réponse immunitaire contribuent aux inégalités observées entre individus et populations, tant dans la susceptibilité à la Covid-19 que dans la sévérité de ses symptômes. Nous avons ainsi utilisé des technologies de *single-cell sequencing* pour : 1) analyser la variabilité de la réponse immunitaire à l'infection par le SARS-CoV-2 chez des individus d'origines africaine, européenne et asiatique ; 2) identifier des régions régulatrices dont l'activité reflète les expositions passées à des pathogènes et qui altèrent l'état d'activation du système immunitaire ; et 3) évaluer la contribution de la génétique de l'hôte à la régulation de la réponse immunitaire au SARS-CoV-2, en cartographiant les déterminants génétiques de l'expression génique (eQTLs) dans les cellules mononuclées du sang périphérique d'individus sains.

Résultats majeurs

Nous avons procédé au séquençage, par *single-cell sequencing*, de cellules mononucléaires du sang périphérique provenant de 222 donneurs sains de diverses origines (Afrique, Europe et Asie), stimulées par le SARS-CoV-2 ou, en guise de comparaison, le virus de la grippe A (IAV). En analysant plus d'un million de cellules regroupées en 22 types cellulaires, nous avons mis en évidence une activation plus faible, mais plus variable, des gènes stimulés par l'interféron (ou ISGs) suite à la stimulation par le SARS-CoV-2, par rapport à l'IAV. En outre, nous avons identifié une réponse myéloïde spécifique au SARS-CoV-2, principalement caractérisée par des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL1B ou le CXCL8. Fait important, nous avons identifié plus de 1500 gènes qui répondent différemment au SARS-CoV-2 entre populations humaines (ex. IFNG, IL6 et IL12B). Toutefois, environ 65 % de ces différences sont expliquées par la variabilité populationnelle en composition cellulaire, en partie due à une prévalence plus élevée de l'infection latente par le cytomégalovirus chez les Africains. Afin de mieux comprendre comment la génétique des individus influence également la variabilité de la réponse

transcriptionnelle au SARS-CoV-2, nous avons cartographié des loci d'expression quantitative (eQTLs). Ce faisant, nous avons identifié entre 1 200 et 4 500 eQTLs, qui sont enrichis en ISGs et en gènes associés à la susceptibilité au SARS-CoV-2. Après ajustement pour les différences populationnelles de composition cellulaire, nous avons identifié 467 gènes dont les différences d'expression entre populations sont sous contrôle génétique. Nos résultats suggèrent que, si les différences de composition cellulaire dues à l'environnement expliquent une grande partie des différences populationnelles, la diversité génétique de l'hôte a également joué un rôle important dans la différenciation des réponses immunitaires au SARS-CoV-2 observée entre populations humaines.

Production scientifique et valorisation

Rotival M., et al. (2021) Towards a functional understanding of adaptive phenotypes in humans, *Journal of Anthropological Sciences*, 99, pp. 171-174.

<https://doi.org/10.4436/JASS.99006>.

Kerner G., et al. (2021) New insights into human immunity from ancient genomics, *Current Opinion in Immunology*, 72, pp. 116-125.

<https://doi.org/10.1016/j.coi.2021.04.006>.

Kerner G., et al. (2022) The genetic and evolutionary determinants of COVID-19 susceptibility, *European Journal of Human Genetics*, 30, pp. 915-921.

<https://doi.org/10.1038/s41431-022-01141-7>.

Durée : 15 mois | Financement : 154 784 €

Partenaires

Cytométrie et Biomarqueurs (UTechS CB), Institut Pasteur, Paris | UMR_S 1163, IHU Imagine

Coordination

Lluís Quintana-Murci | quintana@pasteur.fr
Institut Pasteur, Paris - CNRS UMR 2000

RA-Covid-19 – Vague 1 | 2020

CHIP-COVID-19 Étude du rôle de l'hématopoïèse clonale comme facteur de susceptibilité à l'infection par Covid-19**— Objectifs**

Notre hypothèse est que la prévalence de CH est plus élevée chez les patients atteints de Covid-19 sévère (patients décédés de Covid-19 ou ayant nécessité une hospitalisation en unité de soins intensifs) par rapport aux patients dont la maladie est modérée, appariée sur l'âge et le sexe.

Des échantillons d'ADN sanguin (500 ng) seront séquencés en utilisant notre approche bien établie de séquençage ciblé (41 gènes impliqués dans l'hématopoïèse clonale) et l'analyse bioinformatique qui y est liée. Illumina HiSeq2500 utilise un protocole à paires de 75 pb pour obtenir une couverture moyenne >1500x, et les données seront analysées à l'aide de notre pipeline interne pour identifier les mutations avec VAF \geq 1 %.

— Résultats majeurs

Nous avons étudié 568 patients âgés de 50 à 90 ans (âge médian 64), dont 120 personnes non hospitalisées asymptomatiques ou symptomatologie légère, 241 patients hospitalisés ne nécessitant pas de soins intensifs, et 207 patients gravement malades qui ont dû être admis dans une unité de soins intensifs ou bénéficier d'une ventilation mécanique ou qui sont décédés.

Nos résultats indiquent que l'hématopoïèse clonale n'est pas associée à la sévérité de la maladie.

— Production scientifique et valorisation

Zhou Y., et al. (2022) Clonal Hematopoiesis Is Not Significantly Associated with Covid-19 Disease Severity, *Blood*, 140(14), pp. 1650-1655.

<https://doi.org/10.1182/blood.2022015721>.

Durée : 10 mois | Financement : 59 000 €

Partenaires

University of Cambridge, Royaume-Uni

Coordination

Ziad Mallat | ziad.mallat@inserm.fr

UMR 970, Paris Centre de recherche cardiovasculaire, Immunité innée et adaptative dans les pathologies vasculaires, Université Paris Descartes

Flash Covid-19 | 2020

MEMO-COV-2 Lymphocytes B et T CD4 mémoires spécifiques du virus chez les patients guéris de la Covid-19**Objectifs**

Le contrôle d'un agent pathogène implique une réponse immunitaire innée et une réponse immunitaire adaptative médiée par les lymphocytes B et les lymphocytes T. Ces derniers ont souvent un rôle primordial, et contribuent de manière unique à la protection d'un individu déjà exposé contre une seconde infection par le même pathogène, grâce à la formation d'une mémoire immunitaire spécifique. Au début de la Covid-19, il était donc essentiel de déterminer la réponse des cellules T CD4 et des cellules B au SARS-CoV-2. Le projet MEMO-COV-2 s'est employé à cette tâche en analysant la réponse des lymphocytes spécifiques du virus au cours de l'infection et après sa résolution, durant la phase mémoire. Ceci a été rendu possible grâce à la mise en place de nouvelles technologies pour caractériser le phénotype et quantifier les lymphocytes spécifiques du virus.

Résultats majeurs

Le projet a permis de démontrer que le SARS-CoV-2 induisait une mémoire immunitaire spécifique impliquant à la fois les cellules B et les cellules T CD4. La mise en place d'une mémoire immunitaire indique celle d'une meilleure protection contre une réinfection, ce qui correspond aux données issues d'études épidémiologiques indépendantes. Le projet a permis de nouveaux développements sur la comparaison de la mémoire immunitaire induite par un vaccin ARN *versus* une infection naturelle. Enfin, cela a débouché sur une étude comparative de la mise en place des réponses T et B mémoires chez les enfants en comparaison aux adultes, en collaboration avec la professeure Isabelle Sermet-Gaudelus. Ceci a abouti à la mise en évidence de différences jusqu'alors non connues dans l'immunité adaptative chez les enfants. Les travaux menés au cours de ce projet ont ainsi permis la mise en place de nouvelles technologies pour l'étude du système immunitaire chez l'homme. Ceci sera à présent utilisé dans d'autres contextes de maladies infectieuses.

Production scientifique et valorisation

Reynaud C.-A., et al. (2021) Mémoire immunitaire contre le SARS-CoV-2 – Des anticorps contre l'infection initiale et des lymphocytes B à mémoire contre les infections futures, *médecine/sciences*, 37(8-9), pp. 722-725.
<https://doi.org/10.1051/medsci/2021122>.

Sokal A., et al. (2021) Maturation and persistence of the anti-SARS-CoV-2 memory B cell response, *Cell*, 184(5), pp. 1201-1213.e14.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.050>.

Sokal A., et al. (2021) mRNA vaccination of naive and COVID-19-recovered individuals elicits potent memory B cells that recognize SARS-CoV-2 variants, *Immunity* [preprint], 54(12), pp. 2893-2912.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.09.011>.

Durée : 18 mois | Financement : 169 560 €

Coordination

Simon Fillatreau | simon.fillatreau@inserm.fr
Immunologie, Infectiologie et Hématologie (I2H),
Institut Necker
DMU AP-HP Mondor – Institut Mondor
de Recherche Biomédicale

RA-Covid-19 – Vague 12 | 2021

PEDIMMCO Comparaison des réponses immunes effectrices humorales et cellulaire T mémoires anti-SARS-CoV-2 chez des enfants présentant différents niveaux d'immunodépression : une étude cas-contrôles

— Objectifs

Les réponses immunes adaptatives sont essentielles pour éliminer ou contrôler les infections virales, et la persistance de cellules mémoire spécifiques du virus est nécessaire pour une immunité à long terme. Toutefois, on ne sait toujours pas si les réponses immunitaires adaptatives au SARS-CoV-2 sont protectrices chez les enfants, en particuliers chez ceux présentant un déficit immunitaire. Ces connaissances présentent un intérêt direct, puisqu'elles permettront de mieux comprendre l'immunité contre l'infection au SARS-CoV-2, et donc de définir de futures stratégies d'immunisation. Une étude spécifique des réponses immunes spécifiques mises en place contre le SARS-CoV-2 au sein de la population pédiatrique est donc nécessaire, afin de déterminer leur capacité de protection individuelle et collective. C'est encore plus nécessaire pour les enfants immunodéprimés, qui peuvent présenter des formes graves de la maladie, avec une réplication virale prolongée, et chez qui il est donc primordial de déterminer le degré de séroconversion, mais également la qualité et la durée des réponses immunitaires mémoires.

À cette fin, nous prévoyons d'analyser les réponses humorales et des lymphocytes T mémoires anti-SARS-CoV-2 dans différents groupes d'enfants immunodéprimés (c'est-à-dire présentant différents niveaux/types d'immunosuppression : VIH, greffe de cellules souches ou greffe rénale, traitement par anti-TNF ou méthotrexate) et de témoins sains dans quatre CHU, pour déterminer le nombre d'enfants avec des réponses immunitaires humorales spécifiques au SARS-CoV-2, leur capacité de protection, l'ampleur et la qualité des lymphocytes T mémoire, mais aussi leur persistance à long terme après un an.

— Résultats majeurs

Les inclusions ont débuté le 7 juin 2021 et se sont terminées le 7 décembre 2021. Le suivi est d'un an pour les enfants ayant des réponses immunes positives contre le SARS-CoV-2, ce qui terminera le protocole le 7 décembre 2022. 201 enfants ont été inclus, ce qui est moins que le total attendu. Ceci est en grande partie lié à la quasi-absence de recrutement dans deux groupes qui ont, de fait, été fermés : le groupe enfants atteints d'une hémopathie, greffés ou traités par chimiothérapie ; le groupe enfants atteints d'une arthrite juvénile chronique traitée par méthotrexate. Ceci n'impactera pas l'interprétation des résultats des autres groupes. Le détail des inclusions montre : le groupe enfants infectés par le VIH avec 48 patients inclus, le groupe des enfants traités par anti-TNF avec 41 inclus, le groupe enfants transplantés rénaux avec 37 inclus, le groupe enfants-contrôles non immunodéprimés avec 75 enfants inclus.

Sur le plan expérimental, les tests qui devaient être réalisés *ex vivo* l'ont été, la biothèque a été réalisée au niveau du CRB, et les recherches supplémentaires prévues sur cette biothèque sont en cours de mise au point. Sur le plan de la gestion locale du protocole, toutes les équipes ont travaillé en très bonne collaboration.

Les premiers résultats montrent une diminution significative des proportions d'enfants présentant des réponses humorales dirigées contre le SARS-CoV-2 dans les groupes enfants traités par anti-TNF et greffés rénaux, comparativement au groupe-contrôle enfants non immunodéprimés. Ceci est indépendant de l'exposition au virus SARS-CoV-2, qui est identique dans tous les groupes (objectivée par tests biologiques et interrogatoire clinique). À l'inverse, cette diminution de séroconversion n'est pas observée pour les enfants du groupe infectés par le VIH et traités par antirétroviraux. Des analyses immunologiques approfondies (phénotype détaillé des réponses immunes, quantification et fonctionnalité des réponses T anti-SARS-CoV-2, quantification des cellules T folliculaires *helpers*...) sont en cours pour comprendre les défauts immunitaires mis en jeu. Par ailleurs, l'évolution de ces réponses immunes à un an, avec ou sans vaccination intercurrente, sera analysée.

Tous ces résultats nous permettront de mieux comprendre les capacités de réponses immunes des enfants immunodéprimés contre le SARS-CoV-2, et de réfléchir à des modalités de renforcement de ces réponses si nécessaire.

Durée : 19 mois | Financement : 151 799 €

Partenaires

Hôpital Robert Debré, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris | UMR_S 944, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

Coordination

Guislaine Carcelain | guislaine.carcelain@aphp.fr
Hôpital Robert Debré, Service d'Immunologie Biologique, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

RA-Covid-19 – Vague 14 | 2021

COVIC Durabilité des réponses immunitaires protectrices déclenchées par la primo-infection au SARS-CoV-2 chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de spondyloarthrite – Impact des traitements immunosuppresseurs

Objectifs

L'impact des traitements immunomodulateurs utilisés dans les rhumatismes inflammatoires chroniques sur la réponse humorale anti-SARS-CoV-2 et sur la persistance virale dans la sphère naso-pharyngée (NP), les selles et le sang a été peu étudié à ce jour. L'objectif était de caractériser la réponse humorale anti-SARS-CoV-2 ainsi que la persistance virale NP, sérique et fécale, de patients sous immunomodulateurs (DMARDs) pour un rhumatisme inflammatoire chronique, comparativement à une population témoin sans rhumatisme inflammatoire chronique et non immunodéprimée. Nous utilisons une étude longitudinale prospective (inclusions de juin 2020 à maintenant) de patients sous DMARDs synthétiques et/ou biologiques pour une spondyloarthrite (SpA) ou une polyarthrite rhumatoïde (PR). Les titres d'Ac anti-Spike (S) et anti-Nucleocapside (N) en IgG et IgA ont été déterminés dans le sérum et sur l'écouvillonnage NP. La persistance virale NP, fécale et sérique, a été déterminée par RT-PCR. L'ARNémie plasmatique du SARS-CoV-2 a été déterminée par RT-PCR numérique ultrasensible sur gouttelettes (BioRad®).

Résultats majeurs

Ce sont 96 patients (50 SpA et 46 PR) d'âge moyen 53 ± 14 ans qui ont été inclus dans l'étude COVIC après une infection confirmée à SARS-CoV-2 (RT-PCR et/ou sérologie positive et/ou tomographie (TDM) thoracique compatible). Et 20 témoins (âge moyen 49 ± 16 ans) correspondant à des collatéraux de ces patients (conjoints, enfants majeurs) vivant sous le même toit et infectés au même moment ont été inclus comme population contrôle. Les réponses immunes ont été analysées selon six groupes de traitement : méthotrexate (MTX)/salazopyrine (SLZ) monothérapie (n=17/2) ; anti-TNF monothérapie (n=24), anti-TNF + MTX (n=23) ; rituximab (RTX) (N=11) ; traitements ciblant la voie IL17/23 (n=8) ; autres (n=11). Les visites étaient effectuées à un mois (29 ± 13 jours ; n=18), trois mois (110 ± 23 jours ; n=67), six mois (231 ± 35 jours ; n=48) et douze mois (368 ± 19 jours ; n=19) après l'infection. Aucune des visites n'était post-vaccinale. La distribution des titres

d'Ac IgG anti-S et anti-N n'était pas significativement différente dans les six groupes de traitement et la population témoin à trois mois. En revanche, on notait une diminution significative des IgA anti-S dans les groupes de traitement par RTX (p=0.007) et par molécules ciblant la voie IL17/23 (p=0.007). On observait une tendance similaire, mais non significative, dans ces mêmes groupes de traitement pour les IgA anti-N (p=0.07) dans le sérum et pour la quantification des IgA anti-S anti-SARS-CoV-2 dans les prélèvements NP du groupe RTX comparativement aux témoins (p=0.07). Les titres des Ac anti-SARS-CoV-2 à M3, quel que soit leur sous-type, ne conditionnaient pas la sévérité de l'infection Covid-19. La détection de l'ARN SARS-CoV-2 dans les selles et le sérum était négative pour l'ensemble des prélèvements réalisés à un mois et trois mois. Quatre patients (2 PR ; traitement par abatacept (ABA)/RTX ; 2 SpA traitement par ADA/sécukinumab) avaient une RT-PCR NP positive avec charge virale faible à très faible à la visite d'un mois (Ct moyen 36). Aucun de ces quatre patients n'avaient eu une forme sévère d'infection Covid-19. Les traitements analysés dans cette étude n'ont pas eu d'impact significatif sur les titres d'IgG anti-N et anti-S. En revanche, les traitements par RTX et ceux ciblant la voie IL17/23 semblent impacter la réponse humorale IgA, mais sans lien avec la sévérité de l'infection dans la population étudiée. Les différents traitements analysés n'induisaient pas de persistance virale sérique ou dans les selles.

Durée : 12 mois | Financement : 61 995 €

Partenaires

U 1222, Institut Pasteur, Paris | UMR 1223, Institut Pasteur, Paris | UMR 3569, Institut Pasteur, Paris | UMR_S 1163, IHU Imagine

Coordination

Corinne Miceli | corinne.miceli@aphp.fr
Hôpital Cochin, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

Résilience Covid-19 | 2021

PRECOV_ Immunité naturelle prépandémique contre le SARS-CoV-2 en Afrique et en Asie du Sud-Est

— Objectifs

Plus de deux ans après l'émergence de la Covid-19, des différences régionales significatives en termes de morbidité persistent. Ces différences montrent clairement des taux d'incidence plus faibles dans plusieurs régions des continents africain et asiatique. Ce projet visait à tester l'hypothèse d'une immunité naturelle prépandémique acquise par certaines populations humaines d'Afrique et d'Asie du Sud-Est, qui poserait donc l'hypothèse d'une immunité naturelle prépandémique acquise avec un pathogène antigéniquement proche du SARS-CoV-2. Des échantillons de sérum prélevés avant l'émergence de la Covid-19 ont ainsi été testés afin de détecter la présence d'anticorps IgG réagissant contre les protéines du SARS-CoV-2 d'importance majeure (N, S1, S2, RBD, NTD). Les résultats montrent une différence significative de la prévalence des anticorps entre les échantillons collectés en Afrique et en Asie, et les échantillons de contrôle collectés en France.

— Résultats majeurs

Nous avons déjà testé plus de 2 400 sérums prélevés avant la pandémie de Covid-19 et conservés dans des sérothèques, dont 2095 en Afrique (RDC, Congo, Cameroun, Sénégal, Ouganda) et 360 en Asie du Sud-Est (Thaïlande). D'autres analyses doivent être effectuées en Ouganda et en Thaïlande, ainsi qu'au Tchad où une nouvelle collaboration a été récemment mise en place.

Les résultats obtenus montrent une grande cohérence entre les différents pays : on y trouve au moins 30 % de sérums réagissant à l'un des antigènes du SARS-CoV-2 que nous avons testés (N, S1, S2, S1-RBD, S1-NTD). Les analyses concernant le pouvoir neutralisant de ces anticorps sont en cours.

— Production scientifique et valorisation

Souris M., et al. (2021) Pre-Pandemic SARS-CoV-2 Potential Natural Immunity Among Population of Central Africa, *Research Square* [en ligne].
<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-588697/v1>.

Souris M., et al. (2021) Suspected SARS-Cov-2 Original Antigenic Sin among Central and West African Populations, *Virology: Current Research*, 5(6), p. 5.
<https://www.hilarispublisher.com/open-access/suspected-sars-cov2-original-antigenic-sin-among-central-and-west-african-populations-84154.html>.

Durée : 24 mois | Financement : 78 999 €

Coordination

Marc Souris | Marc.Souris@ird.fr

U 1207 – Unité des virus émergents, Institut de recherche pour le développement, UMR 190, Marseille

Résilience | 2021

COVIDIgS Comparaison du rôle des anticorps IgA/IgM systémiques et muqueux dans la physiopathologie et la sévérité de la Covid-19

— Objectifs

Le projet COVIDIgS vise à comparer les réponses IgA, IgG et IgM muqueuses et systémiques dans une cohorte prospective de personnes infectées et vaccinées. Cette étude évaluera l'impact de différents critères cliniques sur la réponse muqueuse. L'existence d'une immunité muqueuse antérieure contre les coronavirus saisonniers sera également étudiée afin d'évaluer son effet sur l'induction d'une réponse spécifique contre la souche européenne du SARS-CoV-2 et ses variantes britannique et sud-africaine, ainsi que son impact sur la sévérité de la maladie Covid-19.

Un deuxième objectif du projet COVIDIgS est de comparer l'impact des différentes isoformes et isotypes d'IgA dans l'évolution de la maladie. L'activité fonctionnelle de ces différentes formes d'IgA sera également caractérisée par des tests de neutralisation dans des modèles d'infections *in vitro* afin d'établir une éventuelle corrélation avec l'évolution de la maladie ou le statut vaccinal.

— Résultats majeurs

Nous avons pu mettre en place une cohorte de suivi de patients infectés par le SARS-CoV-2, vaccinés, ou les deux. Nous disposons de prélèvements longitudinaux pour ces différentes catégories de patients, et en particulier de prélèvements muqueux (salives, BAL et selles).

Nous avons pu montrer que la réponse muqueuse, et en particulier IgA, survient très tôt au cours de l'infection, et qu'elle est plutôt associée à des formes plus sévères de la maladie. Un rôle facilitant de la réponse IgA a cependant été écarté. Le rôle fonctionnel de la réponse IgA est en cours d'analyse, et en particulier son activité neutralisante et ADCC. Nous avons pu montrer que la réponse muqueuse est très faiblement induite au cours de la vaccination, mais qu'elle est « boostée » dans un contexte de pré-infection par le SARS-CoV-2. Cette immunité dite hybride semble bien plus efficace pour bloquer précocement l'infection.

— Production scientifique et valorisation

Pozzetto B., *et al.* (2021) Immunogenicity and efficacy of heterologous ChAdOx1-BNT162b2 vaccination, *Nature*, 600(7890), pp. 701-706.

<https://doi.org/10.1038/s41586-021-04120-y>.

Saade C., *et al.* (2021) Live virus neutralization testing in convalescent patients and subjects vaccinated against 19A, 20B, 201/501Y.V1 and 20H/501Y.V2 isolates of SARS-CoV-2, *Emerging Microbes & Infections*, 10(1), pp. 1499-1502.

<https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1945423>.

Saker K., *et al.* (2022) Evaluation of Commercial Anti-SARS-CoV-2 Antibody Assays and Comparison of Standardized Titers in Vaccinated Health Care Workers, *Journal of Clinical Microbiology*, 60(1), p. e0174621.

<https://doi.org/10.1128/JCM.01746-21>.

Yaugel-Novoa M., *et al.* (2022) Role of the humoral immune response during COVID-19: guilty or not guilty?, *Mucosal Immunology* [preprint].

<https://doi.org/10.1038/s41385-022-00569-w>.

Vogrig M., *et al.* (2022) Monitoring of Both Humoral and Cellular Immunities Could Early Predict COVID-19 Vaccine Efficacy Against the Different SARS-CoV2 Variants, *Journal of Clinical Immunology*, 25, pp. 1-15.

<https://doi.org/10.1007/s10875-022-01354-x>.

Molino D., *et al.* (2022) A comparison of Sars-Cov-2 vaccine platforms: the CoviCompare project, *Nature Medicine*, 28, pp. 882-884.

<https://doi.org/10.1038/s41591-022-01785-4>.

Durée : 16 mois | Financement : 79 468 €

Partenaires

U 1111, Centre international de recherche en infectiologie

Coordination

Stéphane Paul | stephane.paul@chu-st-etienne.fr

U 1111, Centre international de recherche en infectiologie, Laboratoire des pathogènes émergents

Résilience Covid-19 | 2021

MUCOSA Étude comparative des réponses anticorps muqueuses et systémiques contre le SARS-CoV-2

— Objectifs

La relation entre la réponse des anticorps de la muqueuse nasale et la réponse dans le sang au cours de l'infection par le SARS-CoV-2, et le rôle respectif de chaque réponse dans la protection contre la maladie, sont peu connus. Sur la base de la cohorte Curiosa d'environ 1 900 employés de l'Institut Curie, suivis par quatre prélèvements dans le temps après le début de la première vague et pendant la deuxième vague d'infection, nous avons comparé les taux des anticorps dirigés contre les protéines du virus, et la capacité de pseudo-neutralisation du virus par ceux-ci dans la muqueuse et dans le sang, et avons recherché des associations avec les variables cliniques. Notre analyse montre une dissociation entre la réponse systémique et la réponse locale. Les données générées ont été transmises à Santé publique France qui, en collaboration avec l'ANSES, a réalisé la construction d'un modèle prédictif du statut vaccinal et/ou infectieux par apprentissage par machine. Le modèle sélectionné a montré une bonne performance.

— Résultats majeurs

Cette étude a été un succès car de nombreux échantillons ont été obtenus dans le sang et le naso-pharynx. Cela conduit à deux résultats majeurs : l'un par Santé publique France, qui sera finalisé en septembre, sur la modélisation de la réponse sérologique spontanée *versus* vaccinale, le second sur la comparaison de la réponse locale *versus* systémique. L'étude a été limitée par le manque de personnel infirmier et de personnel qualifié habilité à effectuer des prélèvements naso-pharyngés, ce qui a empêché une véritable étude longitudinale. Le nombre d'échantillons répétés était également limité en raison du taux d'abandon élevé dû à la perte d'enthousiasme des volontaires sains inclus dans l'étude. Pour cette raison, l'étude a dû être fermée juste avant la vague Delta de l'épidémie, ce qui a empêché l'analyse de l'interaction entre les variants, la vaccination et la réponse immunitaire.

— Production scientifique et valorisation

Anna F., et al. (2021) High seroprevalence but short-lived immune response to SARS-CoV-2 infection in Paris, *European journal of immunology*, 51(1), pp. 180-190. <https://doi.org/10.1002/eji.202049058>

Un article est en cours d'écriture sur le modèle mathématique prédictif.

Un article est en cours d'écriture pour les résultats montrant une dissociation entre les réponses systémique et locale.

Durée : 12 mois | Financement : 79 968 €

Partenaires

Groupe Networks and Signaling, Institut Pasteur, Paris | UMR 1223, Institut Pasteur, Paris

Coordination

Olivier Lantz | olivier.lantz@curie.fr
Immunité et Cancer, équipe Lymphocytes CD4+, lymphocytes T innés et cancer, Institut Curie

Résilience | 2021

MUCOVID Évaluation de la capacité neutralisante des IgA contre les variants du SARS-CoV-2

— Objectifs

Notre objectif principal est de déterminer rapidement dans quelle mesure les variants de SARS-CoV-2 pourraient échapper à l'immunité de la muqueuse établie chez les patients ayant déjà été infectés et chez les personnes vaccinées. L'objectif général de ce projet de recherche est donc d'explorer la capacité neutralisante des IgA, les principaux anticorps au niveau des surfaces muqueuses, contre les variants de SARS-CoV-2. Nous aborderons cette question en évaluant la capacité neutralisante du virus des IgA sériques et des IgA sécrétoires induites après une infection naturelle ou une vaccination. L'amélioration des interactions entre les variants de SARS-CoV-2 et les anticorps muqueux contribuera à la mise au point des doses de rappel appropriées et de nouveaux anticorps monoclonaux puissants capables de protéger contre les variants existants et émergents du SARS-CoV-2.

— Résultats majeurs

À partir des échantillons sanguins et des liquides de lavage bronchoalvéolaires récoltés, nous avons pu mettre en évidence une meilleure capacité neutralisante des IgA dimériques vis-à-vis des variants du SARS-CoV-2 comparativement aux IgA sériques monomériques et aux IgG sériques, suggérant que l'avidité des IgA leur confère une moins grande sensibilité aux événements mutationnels viraux. Ce travail met en évidence le caractère puissamment protecteur de l'IgA et pose la question du rôle possible de l'IgA sécrétoire dans la limitation de la transmission des variants viraux chez les sujets infectés.

— Production scientifique et valorisation

Moyon Q., et al. (2022) BNT162b2 vaccine-induced humoral and cellular responses against SARS-CoV-2 variants in systemic lupus erythematosus, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 81(4), pp. 575-583.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221097>.

Durée : 6 mois | Financement : 48 600 €

Coordination

Delphine Sterlin | delphine.sterlin@aphp.fr
 UMR 1135, Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses, Inserm, Sorbonne Université

RA-Covid-19 – Vague 6 | 2020

CoviNK Utilisation de cellules tueuses naturelles (NK) portant un mAb anti-Spike comme thérapie Covid-19

— Objectifs

Le projet CoviNK utilise une stratégie brevetée et déjà utilisée par l'équipe chez des patients cancéreux, qui consiste à apporter aux patients des cellules NK allogéniques de donneurs sains équipées avec une capacité cytolytique élevée. Une autre approche basée sur l'expression des anticorps monoclonaux dans la membrane de cellules NK permettra de fabriquer des cellules NK (de type CAR) avec des anticorps contre la protéine Spike-CoV-2 pour reconnaître et tuer spécifiquement les cellules infectées.

— Production scientifique et valorisation

Belkahla S., et al. (2022) The metabolism of cells regulates their sensitivity to NK cells depending on p53 status, *Scientific Reports*, 12(1), p. 3234.
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-07281-6>.

Durée : 12 mois | Financement : 145 800 €

Partenaires

U 1194, Université de Montpellier | UMS 3725,
Université de Montpellier

Coordination

Martin Villalba | martin.villalba@inserm.fr
U 1183, Unité d'immunologie clinique et thérapeutique,
Université de Montpellier

RA-Covid-19 – Vague 3 | 2020

NANO-SARS-CoV-2 Vaccin à base de nanoparticules / SARS-CoV-2**— Objectifs**

L'objectif du projet était de développer un candidat vaccin anti-SARS-CoV-2 à administration par voie nasale constitué des antigènes S et N encapsulés dans des nanoparticules lipidées de maltodextrine, afin d'induire des réponses immunitaires humorales et cellulaires protectrices aux niveaux muqueux et systémique. Une version soluble trimérique de la protéine S a été obtenue en cellules de mammifères, et une version de la protéine N obtenue en système procaryote dans le cadre d'une collaboration. Des essais vaccinaux dans un modèle préclinique de souris BALB/C ont montré l'induction d'une réponse immunitaire cellulaire et humorale mesurée, mais spécifique de la protéine N et de la protéine S de SARS-CoV-2 au niveau des compartiments systémique et muqueux. Ensuite, l'efficacité vaccinale a été testée dans un modèle préclinique de souris C57/BL6 K18 après challenge infectieux. Les résultats de protection n'ont pas permis de valider la plus-value du candidat vaccin en comparaison de la protéine S seule.

— Résultats majeurs

Le projet NANO-SARS-CoV-2 tel que défini dans notre réponse à l'AAP ANR RA-COVID-10 a été mené selon les objectifs définis. Les résultats obtenus n'ont pas permis de montrer une réelle plus-value de l'utilisation des antigènes S et N encapsulés dans les nanoparticules de maltodextrine lipidées. Depuis, l'équipe BioMAP s'est engagée dans la mise au point d'un autre vaccin à administration par voie nasale, dont l'efficacité en modèle préclinique a permis d'obtenir le soutien financier du MESRI ainsi que de l'ANRS IMIE permettant d'initier le développement GMP de celui-ci avec une programmation des premières phases cliniques en 2023.

— Production scientifique et valorisation

INRAE Institutionnel (2021) Un vaccin 100 % français administrable par voie nasale, contre la Covid-19 ? : résultats précliniques positifs [en ligne].

<https://www.inrae.fr/actualites/vaccin-100-francais-administrable-voie-nasale-contre-covid-19-resultats-pre-cliniques-positifs>.

Durée : 15 mois | Financement : 149 580 €

Partenaires

UMR 1282, Infectiologie et santé publique | UR 4294, Université de Picardie Jules-Verne, Amiens | Vaxinano

Coordination

Isabelle Dimier-Poisson | isabelle.poisson@univ-tours.fr
Bio3 Institute, Université de Tours

RA-Covid-19 – Vague 6 | 2020

DC-CoVaC Développement de vaccins anti-SARS-CoV-2

— Objectifs

Dans cette étude, nous proposons de tester l'immunogénicité et l'effet préventif d'une combinaison de deux plateformes vaccinales contre le virus SARS-CoV-2 en phase 1 à 3 de développement clinique ; soit la plateforme DREP (*DNA-derived DREP platform*) et la plateforme DC, qui permet d'apporter des épitopes viraux directement aux cellules présentatrices d'antigènes et de favoriser l'endocytose de ces antigènes viraux (*DC-based vaccine platform*). Un large éventail de données a montré que ce type de vaccins, administré seul ou en association, déclenche de fortes et durables réponses immunitaires cellulaires et humorales contre des agents infectieux. Nous développons ici une stratégie originale visant à induire une réponse des cellules T et B poly-épitopiques. L'immunogénicité et l'efficacité de ces vaccins sont évaluées dans trois modèles précliniques complémentaires afin de sélectionner, dans un délai de 12 mois, le(s) vaccin(s) qui sera(seront) utilisé(s) dans le cadre d'un développement clinique.

— Résultats majeurs

L'objectif de cette étude était de tester l'immunogénicité et l'efficacité de vaccins protéiques anti-SARS-CoV-2 ciblant le récepteur CD40 exprimé par les cellules présentatrices d'antigènes. Nous avons évalué un premier vaccin composé d'un anticorps humanisé anti-CD40, dont les parties constantes des chaînes lourdes sont associées à la protéine RBD (CD40. RBD). Nous avons montré que ce vaccin est immunogène chez des souris humanisées, et qu'il protège les singes convalescents contre une réinfection à SARS-CoV-2 (Marlin *et al.* : 2021). Après cette première étape et l'émergence des VOCs/VOIs, nous avons développé un vaccin panSARbecovirus anti-CD40 de deuxième génération (CD40.CoV2). Deux autres peptides de la protéine Spike ont été ajoutés dans les régions constantes des chaînes légères, ainsi qu'un peptide issu de la nucléocapside (N). L'évaluation préclinique du vaccin CD40.CoV2 dans trois modèles différents a confirmé l'induction : 1) de réponses immunitaires B et T polyfonctionnelles et poly-épitopiques (anti-spike et anti-N) ; 2) de réponses anticorps comparables au vaccin BNT162b2 (Pfizer) ; et 3) une protection des animaux infectés (100 % des animaux vaccinés avec le CD40.CoV2 étaient protégés contre le SARS-CoV2, contre 0 % dans le groupe non vaccinés) (Coléon *et al.* : 2022).

Ces travaux ont été réalisés au sein du VRI (UPEC/Inserm-IMRB, Créteil) en collaboration avec le Centre d'Immunophénomique (CIPHE, Aix-Marseille Université, Inserm, CNRS, CELPHEDIA, PHENOMIN, Marseille), le Baylor Scott and White Research Institute (Dallas), le laboratoire IMVA-HB/IDMIT (Université Paris-Saclay, Inserm, CEA, Fontenay-aux-Roses), et le Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology (Karolinska Institutet, Stockholm).

— Production scientifique et valorisation

Marlin R., *et al.* (2021) Targeting SARS-CoV-2 receptor-binding domain to cells expressing CD40 improves protection to infection in convalescent macaques, *Nature Communications*, 12(1), p. 5215.

<https://doi.org/10.1038/s41467-021-25382-0>.

Coléon S., *et al.* (2022) Design, immunogenicity, and efficacy of a pan-sarbecovirus dendritic-cell targeting vaccine, *EBioMedicine*, 80, p. 104062.

<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104062>.

Deux brevets ont été déposés.

Durée : 15 mois | Financement : 149 904 €

Partenaires

Karolinska Institutet, Stockholm (Suède) |
US12, UMS 3367, Centre d'ImmunoPHÉnomique
(PHENOMIN-CIPHE), Aix-Marseille Université

Coordination

Véronique Godot | veronique.godot@gmail.com
U 955, Institut Mondor de Recherche Biomédicale

RA-Covid-19 – Vague 15 | 2021

S-VLP Vaccination avec des particules lipidiques synthétiques recouvertes de glycoprotéine d'enveloppe trimérique S du SARS-CoV-2

— Objectifs

Les vaccins actuels contre le SARS-CoV-2 ne confèrent pas d'immunité stérilisante, et n'offrent qu'une protection limitée contre les variants du virus apparaissant en permanence, les VOC (*variants of concern*). Il est donc important de développer un vaccin à large spectre contre le SARS-CoV-2 qui générerait une protection contre les VOCs. Nous avons développé des particules synthétiques de type viral (VLP), recouvertes de glycoprotéines S stabilisées par pontage chimique avec du formaldéhyde. Nous avons utilisé la vaccination de macaques cynomolgus pour évaluer les réponses immunitaires, notamment les titres d'anticorps et la neutralisation de la souche vaccinale ainsi que des VOC. Étant donné que de nombreuses mutations dans les VOC se produisent au sein du domaine RBD, ce qui entraîne une évasion immunitaire, nous avons développé un candidat vaccin de nouvelle génération de SΔRBD-VLP décorés avec la protéine S sans RBD, afin de rediriger la réponse immunitaire vers des épitopes plus conservés au sein de S1 et S2. Les SΔRBD-VLP sont actuellement testés dans le cadre d'un protocole de vaccination de macaques, comme rappel en combinaison avec des vaccins commerciaux à ARNm, afin d'évaluer la neutralisation des VOCs.

— Résultats majeurs

Nous avons produit et caractérisé des vésicules lipidiques synthétiques recouvertes de glycoprotéine S du SARS-CoV-2 qui ressemblent à des particules virales. Les trimères solubles de la glycoprotéine S ont été stabilisés par réticulation au formaldéhyde. La détermination de la structure par cryomicroscopie électronique de la S réticulée a permis d'identifier deux liaisons transversales inter-protomères majeures, qui maintiennent tous les domaines de liaison aux récepteurs dans la conformation « basse ». L'immunisation de macaques cynomolgus avec des S-VLP a induit des titres élevés d'anticorps avec une puissante activité neutralisante contre la souche vaccinale, les variantes Alpha, Beta et Gamma, ainsi que des réponses de cellules T *helper* (Th)1 CD4+. Nous montrons que les deux premières immunisations ont induit principalement des réponses d'anticorps spécifiques au domaine de liaison des récepteurs (RBD), tandis que la troisième immunisation a stimulé une production d'anticorps significative, mais pas contre le RBD. L'infection des animaux vaccinés avec le SARS-CoV-2 a montré une protection complète par une immunité stérilisante, qui était corrélée à la présence de titres élevés d'immunoglobuline G (IgG) et d'IgA anti-S nasopharyngés.

Sur la base de ces résultats, nous avons développé une deuxième génération de S-VLP. Nous avons produit des trimères SΔRBD (trimères S dont le RBD a été supprimé) dans le but de rediriger la réponse immunitaire vers des épitopes potentiellement plus conservés. SΔRBD a été stabilisé par réticulation au formaldéhyde, et nous avons confirmé l'état natif de S par la détermination de la structure SΔRBD en cryomicroscopie électronique. De plus, nous avons développé un mutant de cystéine qui stabilise SΔRBD, via la formation d'un pont disulfure. Nous avons testé l'immunogénicité de SΔRBD et trouvé une réactivité significative des anticorps avec les sérums humains convalescents et les sérums de notre vaccin S-VLP, confirmant ainsi la conformation native de SΔRBD. Les VLP de SΔRBD sont utilisées dans un protocole de vaccination de macaques avec deux doses de vaccins commerciaux à ARNm suivies par un boost de SΔRBD-VLP. Le groupe témoin est vacciné trois fois avec des vaccins à ARNm. Cela permettra de montrer si l'approche SΔRBD (un boost avec SΔRBD-VLP), offre une meilleure protection contre les coronavirus/COV.

— Production scientifique et valorisation

Sulbaran G., *et al.* (2022) Immunization with synthetic SARS-CoV-2 S glycoprotein virus-like particles protects Macaques from infection, *Cell Reports Medicine*, 3(2) p.100528. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100528>.

Dépôt de brevet États-Unis: EFS ID 46080173 : Proteoliposomes Comprising a SARS-CoV-2 S Glycoprotein Ectodomain and their Use As a Vaccine. Application N° 2022-095715.

Durée : 18 mois | Financement 154 983 €

Partenaires

Département Infectious Disease Models and Innovative Therapies, CEA | UMR 5075, Institut de Biologie Structurale, Grenoble

Coordination

Winfried Weissenhorn | winfried.weissenhorn@ibs.fr
UMR 5075, Groupe Entrée et bourgeonnement des virus enveloppés, Institut de Biologie Structurale, Grenoble

Résilience Covid-19 | 2021

COVALUS Réponse humorale et cellulaire à la vaccination anti-SARS-CoV-2 chez les patients suivis pour un lupus systémique

— Objectifs

Le projet COVALUS étudie la réponse immunologique humorale et cellulaire faisant suite à la vaccination anti-SARS-CoV-2 chez les patients lupiques traités par immunosuppresseur. L'analyse de la réponse vaccinale induite par la vaccination anti-Covid-19 des patients recevant un traitement immunosuppresseur pour une maladie auto-immune systémique est essentielle au contrôle de l'épidémie dans cette population.

— Production scientifique et valorisation

Mageau A., *et al.* (2021) Systemic lupus erythematosus flare following SARS-CoV-2 infection: the implication of IFN α and anti-IFN α autoantibodies, *Clinical and Experimental Rheumatology* [preprint], 40(7).

<https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/5pubx8>.

Goulenok T., *et al.* (2022) Pre-exposure anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies in severely immunocompromised patients with immune-mediated inflammatory diseases, *The Lancet Rheumatology*, 4(7), pp. E468-461.

[https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(22\)00099-6](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(22)00099-6).

Mageau A., *et al.* (2022) Severely impaired humoral response against SARS-CoV-2 variants of concern following two doses of BNT162b2 vaccine in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), *Annals of the Rheumatic Diseases*, 81(8), pp. 1194-1196.

<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-222498>.

Beydon M., *et al.* (2022) Autoantibodies against IFN α in patients with systemic lupus erythematosus and susceptibility for infection: a retrospective case-control study, *Scientific Reports*, 12, p. 11244.

<https://doi.org/10.1038/s41598-022-15508-9>.

Durée : 18 mois | Financement : 71 064 €

Partenaires

UMR_S 1149, Université Paris-Cité

Coordination

Karim Sacre | karim.sacre@aphp.fr

UMR_S 1149, Centre de recherche sur l'inflammation, Néphrologie, Immunologie et Hématologie, Université de Paris

Résilience Covid-19 | 2021

CovidEP-Immuno

Caractérisation immunitaire au cours d'un traitement par échange plasmatique lors d'infections sévères à la Covid-19

— Objectifs

Des améliorations au protocole d'étude ont été réalisées.

Comme décrit dans le bilan à six mois, l'étude de réponse immunitaire spécifique d'antigène a été améliorée avec stimulation des lymphocytes T (LT) par un pool de peptides restreints aux déterminants HLA les plus fréquents, permettant une étude précise et appropriée de la réponse lymphocytaire T (méthode décrite dans Pozetto : 2021).

Pour l'analyse des phénotypes lymphocytaires par cytométrie de masse, la technique de *barcoding* a été mise en place, permettant la normalisation de différents prélèvements et résultats en évitant les variations liées aux passages sur le cytomètre de masse.

Des analyses de donneurs sains (ayant signé un consentement) ont été ajoutées, ce qui permettra de renforcer l'analyse biostatistique.

Des marqueurs supplémentaires de LT CD8+ suppresseurs (KIRs) ont été ajoutés car cette population joue un rôle important dans l'infection à la Covid (Li : 2022).

— Résultats majeurs

Pas de nouvelles collaborations.

L'analyse des résultats est en cours. Leur interprétation finale sera effectuée dans les prochains mois après l'analyse biostatistique.

Cette analyse permettra de répondre aux questions scientifiques dans le cadre de notre étude. Elle permettra également d'apporter des arguments sur des questions pratiques (nombre optimal de séances de traitement par échange plasmatique, cinétique d'étude de la réponse immunitaire...) ou sur des questionnements plus fondamentaux (intérêt d'améliorer la reconstitution immunitaire vers des lymphocytes plus effecteurs et moins éreintés ou hypofonctionnels, intérêt d'enlever les auto-anticorps anti-IFN...) que nous nous sommes posés au fur et à mesure du déroulement des inclusions et de l'évolution de la pandémie.

— Production scientifique et valorisation

Pozetto B., *et al.* (2021) Immunogenicity and efficacy of heterologous ChAdOx1-BNT162b2 vaccination, *Nature*, 600, pp. 701-706.

<https://doi.org/10.1038/s41586-021-04120-y>.

Li J., *et al.* (2022) KIR+ CD8+ T cells suppress pathogenic T cells and are active in autoimmune diseases and COVID-19, *Science*, 376(6590).

<https://doi.org/10.1126/science.abi9591>.

Article en cours d'écriture.

Durée : 12 mois | Financement : 79 487 €

Partenaires

U 1059, Université Jean Monnet, Saint-Étienne |
UMR_S 1163, IHU Imagine

Coordination

Olivier Héquet | olivier.hequet@efs.sante.fr
U 1111, Centre international de recherche en infectiologie,
Immunologie de l'allergie cutanée et vaccination

Résilience | 2021

ALLCOV Allergies aux vaccins Covid-19

Objectifs

Le but du projet ALLCOV est de combiner une triple expertise clinique, biologique et chimique pour déterminer les mécanismes impliqués dans les réactions sévères aux vaccins anti-Covid-19, et identifier les allergènes responsables. Nous mesurerons les marqueurs d'activation cellulaire et les médiateurs potentiels dans les prélèvements réalisés lors de la réaction aiguë. Lors d'une consultation d'allergologie post-réaction, nous identifierons les allergènes en cause par une combinaison de tests cutanés et de restimulations *ex vivo*. Enfin, nous développerons des tests diagnostiques innovants pour détecter les anticorps et les lymphocytes T, mémoires spécifiques de ces allergènes. Ces connaissances nous permettront de proposer des alternatives sûres pour les patients ayant présenté une réaction, et d'évaluer le risque chez les patients avec antécédents allergiques. Ce projet multidisciplinaire permettra de contribuer au contrôle de l'épidémie en permettant la vaccination du plus grand nombre.

Production scientifique et valorisation

De Chaisemartin L., *et al.* (2022) Immune parameters during anaphylaxis to messenger RNA coronavirus disease 2019 vaccines, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 128(3), pp. 338-339.
<https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.11.012>.

Caractérisation de la réponse immunitaire chez les patients infectés par le SARS-CoV-2

Durée : 15 mois | Financement : 79 220 €

Partenaires

Service de dermatologie, allergologie et médecine vasculaire, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris | UMR 8076, Université Paris-Saclay

Coordination

Luc de Chaisemartin | luc.dechaisemartin@pasteur.fr
 U 1222, Antibodies in Therapy and Pathology, Institut Pasteur, Paris

Développement de tests diagnostiques

La capacité de tester en masse et rapidement la population est un élément clé de la stratégie pour contrôler la diffusion du virus. Les tests diagnostiques qui utilisent la technologie de RT-PCR ont été rapidement mis en place, mais ils nécessitent un équipement particulier et une procédure qui limite leur utilisation aux laboratoires d'analyse équipés pour ces tests. Afin de rendre ces tests diagnostiques plus simples et moins coûteux, onze projets de recherche proposent d'adapter des technologies existantes ou de développer de nouvelles technologies afin de détecter le génome viral ou les protéines spécifiques du virus (tests immunologiques). Ces projets présentent une forte composante interdisciplinaire, faisant souvent intervenir des équipes de virologues, de physiciens ou de chimistes, ainsi que des partenariats avec des entreprises privées.

La technologie LAMP (*Loop-mediated isothermal amplification*) est au cœur de trois projets permettant une détection rapide du génome viral en moins de 30 minutes au plus près des patients. Des technologies innovantes issues de la physique (plasmons, biocapteurs acoustiques) sont à la base de trois autres projets. Un dernier projet utilisera des billes micrométriques fonctionnalisées pour la détection du génome viral.

Le ciblage des protéines N et S du virus est au centre des tests antigéniques utilisant la technique d'immunochromatographie ou d'hémagglutination. Plus en amont, les recherches des épitopes antigéniques pourraient servir à développer de nouveaux tests antigéniques.

La détection de composés organiques volatiles dans l'air expiré des patients ouvre des perspectives pour le dépistage des porteurs du virus grâce à un nez électronique.

P. 202

DÉTECTION DU GÉNOME VIRAL

- P. 202 | W-COVID
- P. 203 | COVIDISC
- P. 204 | SALFastCov
- P. 205 | DRD-19
- P. 206 | AcOstoVie
- P. 207 | ViRNASens
- P. 208 | ARISE
- P. 209 | FindCov

P. 210

TESTS IMMUNOLOGIQUES

- P. 210 | CORaDiag
- P. 211 | RapidCovDiag
- P. 212 | HAT-FIELD
- P. 213 | proteoCOVID
- P. 214 | SeroCov
- P. 215 | COVIDIAG

P. 216

ANALYSE DE L'AIR EXPIRÉ

P. 216 | COVINose

P. 217

STRATÉGIES DE DÉPISTAGE

P. 217 | COSCREEN

Flash Covid-19 | 2020

W-COVID

Système automatisé, simple, économique et robuste permettant le diagnostic de la Covid-19 à domicile ou dans un service médical, par un opérateur non spécialiste, à partir d'un échantillon de salive

— Objectifs

L'industrialisation d'un procédé de biologie moléculaire est un véritable défi. En effet, les réactions d'amplification d'acides nucléiques sont très sensibles aux changements, même mineurs, et un protocole extrêmement détaillé doit donc être transmis afin de limiter au maximum la variabilité entre les opérateurs. Afin de simplifier au maximum le protocole, plusieurs étapes ont été optimisées sur la cartouche :

- 1) Le prétraitement des disques.
- 2) La découpe des disques.
- 3) Le volume de réactifs sur les disques.
- 4) La taille et le choix de matériaux de la membrane de capture.
- 5) Le choix du scotch PCR.
- 6) La réaction d'amplification génique.
- 7) Le kit de prélèvement (*lysis buffer*).

En parallèle, des tests de vieillissement et de transport ont été menés afin de s'assurer que la cartouche soit suffisamment robuste.

— Résultats majeurs

Aujourd'hui, les trois principaux résultats du projet sont :

- 1) La cartouche microfluidique permettant d'extraire les acides nucléiques d'un échantillon lysé.
- 2) La station d'analyse permettant le fonctionnement de la cartouche microfluidique.
- 3) Les disques papier permettant l'amplification génique d'ARN cible.

Une collaboration avec l'Institut Pasteur nous a permis d'évaluer les performances analytiques de notre système ainsi que l'efficacité du kit de prélèvement.

Pour nous, le plus gros défi a été et demeure l'industrialisation d'un procédé de biologie moléculaire.

— Production scientifique et valorisation

Garneret P., et al. (2021) Performing point-of-care molecular testing for SARS-CoV-2 with RNA extraction and isothermal amplification, *PlosOne* [en ligne]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243712>.

Deux brevets ont été déposés.

Durée : 6 mois | Financement : 199 211 €

Coordination

Mathilde Dacunto | mathilde.dacunto@withings.com
WITHINGS

Flash Covid-19 | 2020

COVIDISC Diagnostic rapide et portable de la Covid-19 basé sur les acides nucléiques

— Objectifs

Les tests de détection du Covid comprennent deux approches : PCR et antigènes. Le test PCR implique des cycles thermiques et est bien adapté pour des tests centralisés. Ils sont très spécifiques et sensibles, ils représentent une référence. Depuis 2000, d'autres méthodes de détection d'acides nucléiques ont émergé, plus simples, notamment isothermes, comme la LAMP (*Loop-mediated isothermal amplification*). C'est cette méthode que nous avons développée, en compétition avec la PCR, de manière à réduire les coûts et la portabilité, tout en garantissant une qualité de détection comparable à la PCR. Le système COVIDISC que nous avons mis au point est un dispositif incluant deux disques ; il effectue l'ensemble des opérations nécessaires pour le test : extraction, amplification et détection. L'originalité du COVIDISC est de tout faire sur le même disque.

— Résultats majeurs

Nous avons donc, après une série d'optimisations, produit plusieurs centaines de COVIDISC, environ 500, au laboratoire. Les études de coût et de fabrication en série conduisent à un coût de production inférieur à 5 €. Les performances, sur 100 échantillons cliniques, ont conduit à 97 % de sensibilité et 100 % de spécificité, sur un échantillon très large en termes de charge virale.

Rappelons que les tests antigéniques affichent des performances typiquement en sensibilité de 60 %. Commercialement, des chiffres plus élevés apparaissent, ils sont liés au choix des types d'échantillon, sélectionnés pour leurs charges élevées. Il reste que les tests antigéniques sont très utiles, la démonstration n'est plus à faire ; la question pour le COVIDISC est plus un positionnement commercial que technique.

— Production scientifique et valorisation

Coz E., *et al.* (2021) Clinical evaluation of a RT-LAMP SARS-CoV-2 test for the Point-Of-Care, rapid, low-cost, integrating sample solid phase extraction and on which reagents are lyophilized, *medRxiv* [preprint].

<https://doi.org/10.1101/2021.10.03.21264480>.

Garneret P., *et al.* (2021) Performing point-of-care molecular testing for SARS-CoV-2 with RNA extraction and isothermal amplification, *Plos One*, 16(1), p. e0243712.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243712>.

Tabeling P., Coz E., Garneret P., Martin E., Brevet COVIDISC (en cours de commercialisation ESPCI Paris – PSL)

<https://www.espci.psl.eu/fr/actualites/2020/une-nouvelle-generation-de-tests-moleculaires-de>

Durée : 18 mois | Financement : 194 400 €

Partenaires

Centre national de Référence des virus influenza et virus respiratoires, Institut Pasteur, Paris | Pasteur Business Development Team, Institut Pasteur, Paris | Pasteur Innovation Office, Institut Pasteur, Paris

Coordination

Patrick Tabeling | patrick.tabeling@espci.fr
UMR 8231 Chimie, Biologie, Innovation, École Supérieure physique chimie industrielle Paris – The Microfluidics, MEMs and Nanostructures Group, Institut Pierre-Gilles de Gennes

RA-Covid-19 – Vague 14 | 2021

SALFastCov Détection salivaire rapide du SARS-CoV-2 responsable de la Covid-19

— Objectifs

En 2020 et 2021, le nombre de personnes contaminées par le SARS-CoV-2 à travers le monde n'a cessé de croître, entraînant l'émergence incessante de nouveaux variants. Une des premières armes pour ralentir la propagation du virus est le dépistage massif de la population, permettant un isolement des patients contaminés et ainsi une rupture des chaînes de transmission. Pour qu'un nombre très important de tests puissent être réalisés, il est nécessaire que la méthode de détection réponde à plusieurs critères : fiabilité (pas de faux positifs ni de faux négatifs), sensibilité, rapidité, facilité de réalisation et acceptabilité pour les patients. L'objectif de notre projet était donc de mettre au point un nouveau test de détection du SARS-CoV-2 répondant à tous ces critères. Ainsi, le projet SALFastCov a conduit à l'élaboration d'un test non invasif utilisant des prélèvements salivaires, rapide (réalisé en 50 minutes), très fiable et réalisable facilement (sans aucun appareillage complexe).

— Résultats majeurs

Les tests de détection nasopharyngés basés sur la RT-PCR sont très sensibles, mais complexes à réaliser et nécessitent des infrastructures spécifiques. Les tests antigéniques, quant à eux, sont très simples d'utilisation, mais ont une sensibilité limitée, en particulier pour la détection des nouveaux variants. Grâce à un partenariat entre notre laboratoire de l'ENS-Paris-Saclay, l'Hôpital Bichat Claude Bernard et la société BIOTEM, nous avons développé un nouveau test rapide, sensible et fiable de détection du génome viral dans des échantillons nasopharyngés. Ce test est basé sur une technologie innovante utilisant un tampon de lyse performant associé à une amplification isotherme de l'ARN viral par la technologie LAMP. Il est commercialisé par la société BIOTEM (AmpliFlow® SARS-CoV-2), se réalise en 40 minutes et est très simple,

très sensible et très spécifique (évaluation disponible sur le site <https://covid-19.sante.gouv.fr/tests>). Cependant, le prélèvement nasopharyngé reste contraignant à réaliser. Grâce au projet SALFastCov, nous avons pu aboutir à une nouvelle version du test AmpliFlow® qui utilise des prélèvements salivaires. À cette fin, nous avons redéveloppé un nouveau tampon de lyse permettant de travailler directement sur la salive, et optimisé la réaction d'amplification du génome viral par la technologie LAMP. Pour finir, nous avons mis au point une nouvelle méthode de révélation du résultat par colorimétrie afin de rendre la lecture encore plus rapide et simple. Ainsi, nous avons abouti à un protocole de test qui a été évalué par des organismes extérieurs : l'Institut d'innovation technologique en microbiologie BIOASTER et le Centre National de Référence (CNR) des virus des infections respiratoires, ainsi que par une étude clinique réalisée avec notre partenaire de l'Hôpital Bichat Claude Bernard. Les résultats de ces évaluations montrent que notre test permet de détecter, de manière très rapide et très simple, la présence du SARS-CoV-2 dans des échantillons salivaires.

— Production scientifique et valorisation

Compte rendu d'évaluation de BIOASTER et du CNR.
Dépôt d'un projet de prématuration à l'INSB pour le développement d'un autotest.

Durée : 12 mois | Financement : 113 736 €

Partenaires

BIOTEM | UMR 1137, équipe Decision science in infectious disease prevention control and care, Laboratoire IAME

Coordination

Clemence Richetta | clemence.richetta@ens-paris-saclay.fr
UMR 8113, Laboratoire de biologie et pharmacologie appliquée, Université Paris-Saclay

Flash Covid-19 | 2020

DRD-19 Dépistage rapide et décentralisé de la Covid-19 par capteur plasmonique portable à amplification isotherme

— Objectifs

Le projet DRD-19 visait à développer une solution technologique décentralisée de dépistage rapide de type individuel, c'est-à-dire adaptée à la médecine de ville ou aux centres de soins. Pour adresser l'objet du projet, la méthode visée consiste en une détection optique de type plasmonique dite SPR, avec détection ellipsométrique pour améliorer la sensibilité (détection en phase) à partir de brevets UTT (Université de Technologie de Troyes).

— Résultats majeurs

Un prototype SPR compact (USB) adapté au projet à été réalisé, avec des consommables à coût relativement bas. L'appareil est toujours en test à l'Institut Pasteur pour un usage de type POCT (*point of care testing*). Une version améliorée du prototype est aujourd'hui développée et produite par la start-up PhaseLab Instrument, issue de l'UTT.

— Production scientifique et valorisation

Wu T.-H. *et al.* (2021) Multi-Layer Reflectivity Calculation Based Meta-Modeling of the Phase Mapping Function for Highly Reproducible Surface Plasmon Resonance Biosensing, *Biosensors*, 11(3), p. 95.

<https://doi.org/10.3390/bios11030095>.

Zakirov N., *et al.* (2022) Sensitivity Enhancement of Hybrid Two-Dimensional Nanomaterials-Based Surface Plasmon Resonance Biosensor, *Biosensors*, 12(10) p. 810.

<https://doi.org/10.3390/bios12100810>.

Beydoun N., *et al.* Stabilization and functionalization of the Cu biochips for bio sensing application. Article soumis.

Brevet déposé à l'INPI.

Citation dans un média taiwanais :

<https://newtalk.tw/news/view/2021-07-30/612694>

Lien établi entre la société PhaseLab Instrument et Horiba pour une diffusion à plus large échelle de la technologie développée.

Renforcement de contacts avec des start-up et acteurs du domaine.

Durée : 12 mois | Financement : 172 120 €

Partenaires

National Taiwan University

Coordination

Aurélien Bruyant | aurelien.bruyant@utt.fr

Ln2, Lumière, nanomatériaux, nanotechnologies, Université de Technologie de Troyes

Flash Covid-19 | 2020

AcOstoVie Biocapteurs acoustique et optique pour le diagnostic rapide de la Covid-19 sans marquage

— Objectifs

Une microbalance à cristal de quartz (QCM pour *Quartz Crystal Microbalance*) est une technologie sensible à la masse, qui peut être utilisée pour la détection d'analytes en absence de marquage. Le dépôt d'un analyte, ou l'interaction d'un analyte avec son récepteur lié de façon covalente au biocapteur quartz, induit un changement direct de fréquence du quartz qui peut être mesuré. Le biocapteur de surface, s'il est recouvert d'un appât sélectif (protéine, anticorps ou oligonucléotide), est donc capable de se lier spécifiquement à sa proie (respectivement anticorps, antigène ou acide nucléique). La conception du capteur QCM est composée d'un mince résonateur à quartz à coupe AT ayant des électrodes en or sur les côtés opposés, connectées à un circuit oscillateur qui fait résonner le quartz de la microbalance QCM à une fréquence caractéristique. Dans le projet AcOstoVie, nous avons proposé d'appliquer cette technologie à la détection : 1) des antigènes SARS-CoV-2 comme la glycoprotéine d'enveloppe Spike/S ou la protéine de Nucléocapside/N (test antigénique); et 2) des anticorps circulants dirigés contre les antigènes viraux présents dans le liquide du patient (sang) en réponse à l'infection virale ou à une vaccination (test sérologique).

— Résultats majeurs

Le défi initial était de proposer un nouveau système basé sur une technologie de microbalance à quartz permettant une détection rapide, sensible et spécifique de l'antigène SARS-CoV-2 Spike dans un échantillon biologique. Au cours de ce projet, nous avons réussi à identifier et à mettre en place : 1) les outils biologiques SARS-CoV-2 (identification des anticorps anti-Spike; production et purification de protéine Spike recombinante en cellules humaines; particules virales pseudotypées avec la glycoprotéine d'enveloppe Spike pour challenger la microbalance Spike); 2) la production de résonateurs à quartz-titane-or hautement sensibles de 5MHz, adaptables aux microbalances commerciales Open QCM; 3) une fonctionnalisation efficace des surfaces du résonateur titane-or avec l'anticorps anti-Spike CR3022 capable de détecter, en 10-15 minutes, une gamme dynamique de protéine recombinante SARS-CoV-2 Spike (de 400 ng/mL à 4 fg/mL). Nous avons atteint un niveau de recherche technologique de rang 5-6 au lieu de 7 comme prévu initialement. Nous avons été confrontés à des verrous techniques que nous n'avons pas pu résoudre dans les derniers mois du projet. Nous avons réussi à obtenir une surface de quartz fonctionnalisée avec l'anti-Spike CR3022 que nous avons efficacement challengé avec une protéine Spike produite et purifiée au laboratoire.

À l'inverse, nous n'avons pas réussi à confirmer ces données en utilisant un lot de protéine Spike recombinante commerciale. Dans le même temps, Forinova *et al.* (ACS Appl. Mater. Interfaces : 2021) ont publié une étude dans laquelle une microbalance à cristal de quartz fonctionnalisée avec un anticorps anti-SARS-CoV-2-Nucléocapside pouvait améliorer la sensibilité du test standard qRT-PCR dans un temps de détection de 20 minutes. L'ensemble de ces résultats est prometteur, mais il nous faudra résoudre certains verrous techniques pour pouvoir mettre en place cette stratégie. De nouveaux résonateurs ultrasensibles (de l'ordre du GHz) sont aujourd'hui disponibles (Dr Carretero, CNRS; IES-Montpellier; projet SEN-SiSOFT-ERC). Cela ouvre de nouvelles perspectives pour l'utilisation future des microbalances à cristal de quartz dans le domaine du diagnostic et/ou du suivi thérapeutique, par exemple.

— Production scientifique et valorisation

Wang P., *et al.* (2021) Chemosensing on Miniaturized Plasmonic Substrates, *Micromachines*, 12(3), p. 275.

<https://doi.org/10.3390/mi12030275>.

Wang P., *et al.* (2021) Glucose sensing on reproducible and tunable plasmonic nanostructures formed on annealed coverslips coated with thin layers of gold and indium tin oxide, *Sensors and Actuators A: Physical*, 318, p. 112510.

<https://doi.org/10.1016/j.sna.2020.112510>.

Zhou L., *et al.* (2020) Influence of Saline Buffers over the Stability of High-Annealed Gold Nanoparticles Formed on Coverslips for Biological and Chemosensing Applications, *Bioengineering*, 7(3), p. 68.

<https://doi.org/10.3390/bioengineering7030068>.

Production de résonateurs quartz 5Mhz.

Fonctionnalisation des résonateurs quartz avec anticorps anti-Spike SARS-CoV-2.

Valorisation et principe de la microbalance à quartz appliqué au domaine médical (détection/diagnostic/monitoring).

Durée : 24 mois | Financement : 199 680 €

Partenaires

Ln2, Lumière, nanomatériaux, nanotechnologies, Université de Technologie de Troyes

Coordination

Pascal Leblanc
pascal.leblanc@univ-lyon1.fr | Institut NeuroMyoGène
 INMG, Université Claude Bernard, Lyon

Résilience Covid-19 | 2021

ViRNASens Détection rapide de l'ARN de SARS-CoV-2 et de leurs mutants par nanoparticules fluorescentes ultra-lumineuses

— Objectifs

La crise épidémique Covid-19 a mis en évidence la nécessité de nouveaux outils diagnostiques fiables et rapides pour, plus particulièrement, détecter l'ARN du SARS-CoV-2 et identifier ses variants. Actuellement, les étalons de référence sont, respectivement, la RT-PCR et le séquençage. Cependant, ces deux techniques sont assez peu rapides et onéreuses, et peuvent rapidement être limitées pour le criblage massif à l'échelle d'une population entière. Dans ce projet, nous avons proposé d'utiliser une nouvelle technique ne nécessitant pas d'étape enzymatique pour la détection rapide de l'ARN de SARS-CoV-2 et l'identification de formes mutées. Cette technique est basée sur notre découverte récente de nanoparticules polymériques ultra-brillantes fonctionnalisées avec des acides nucléiques. Grâce à leur forte brillance, ces nanosondes sont capables de détecter l'ADN et l'ARN cible en solution et sans enzyme avec un seuil de détection dans les picomolaires.

— Résultats majeurs

Le projet a été divisé en trois étapes de travail. Premièrement, l'établissement d'un protocole simple utilisant les nanosondes et permettant la détection hautement sensible, reproductible et quantitative de l'ARN viral, comme la détection de mutations. Deuxièmement, l'évaluation des nanosondes sur la détection d'ARN viraux à partir d'ARN totaux extraits de cellules infectées par SARS-CoV-2 ou l'un de ses variants. Troisièmement, la validation de la détection dans des échantillons cliniques.

Nous avons optimisé nos nanosondes et développé une méthode capable de détecter des cibles d'ARN viral de taille variable (40 à 1000 nucléotides) avec une haute sensibilité et un seuil de détection dans les femtomolaires. Nous avons mis en œuvre une nouvelle méthode capable de détecter la présence du virus du SARS-CoV-2 dans des échantillons biologiques contenant de l'ARN viral sans étape d'extraction spécifique de l'ARN. Cette détection simple est compatible avec une mesure sur un lecteur de plaques. Les premiers essais sur

des échantillons cliniques ont été réalisés et ils sont prometteurs. Cependant, ces résultats devront encore être confirmés dans le cadre de validation du caractère quantitatif de notre méthode. En utilisant la méthode développée, nous vérifierons prochainement sa capacité à distinguer les différentes mutations dans les régions variables de l'ARN de SARS-CoV-2. Grâce à ce projet, la collaboration entre une équipe en chimie (resp. A. Klymchenko) et deux équipes en virologie (resp. S. Pfeffer et S. Fafi-Kremer) a été établie.

Enfin, ce projet a permis le développement d'une nouvelle technologie innovante qui va prochainement être protégée par un nouveau brevet en complément des trois précédents et publiée (un article en préparation). Nous espérons que notre technologie pourrait être adaptée à des kits qui seront une solution complémentaire à la RT-PCR et au séquençage, afin d'accélérer le diagnostic des biomarqueurs d'ARN tels que la Covid-19.

— Production scientifique et valorisation

Brevet sur une nouvelle méthode de détection d'ARN à base de nanoparticules fluorescentes ultra-brillantes. À déposer prochainement (phase finale).

Une start-up BrightSens Diagnostics a été créée en 2022, qui prévoit d'acheter la licence sur cette technologie.

Durée : 12 mois | Financement : 80 000 €

Partenaires

Institut de biologie moléculaire et cellulaire,
Université de Strasbourg

Coordination

Andrey Klymchenko | andrey.klymchenko@unistra.fr
UMR 7021, Laboratoire de bioimagerie et pathologies,
Université de Strasbourg

Flash Covid-19 | 2020

ARISE Détection dans l'air de la présence du coronavirus (SARS-CoV-2) dans les zones à risque

— Objectifs

Le virus SARS-CoV-2 responsable de la Covid-19 s'est répandu très rapidement au sein de la population mondiale, selon des modalités de contamination qui n'ont pas été claires pendant de nombreux mois. Les virus respiratoires peuvent être transmis par plusieurs voies, par ex. contacts directs avec les surfaces infectées, mais aussi dans les gouttelettes et les aérosols formés de sécrétions respiratoires. Par conséquent, le virus du SARS-CoV-2 devait être recherché chez les patients, sur les surfaces, mais aussi dans l'air pour mieux comprendre les voies de transmission.

Dans ce contexte, le projet ARISE proposait le développement d'une chaîne analytique automatisée pour la surveillance de l'air des zones à risque. Le développement technique proposé devait permettre d'élucider les questions portant sur la présence de virus dans l'air, de mieux comprendre les mécanismes de transmission et de disposer d'un moyen d'alerte si la transmission aérienne s'avérait confirmée.

— Résultats majeurs

Le projet a contribué à mettre en place une collaboration entre les laboratoires LSMB du CEA et la CIBU de l'Institut Pasteur, dont a résulté le développement de réactifs pour la détection du virus avec un seuil de sensibilité le plus bas possible et en moins de 15 minutes ; d'une nouvelle approche pour la détection en temps réel de virus dans l'air fondée sur une cartouche consommable qui intègre un collecteur d'aérosols, un circuit microfluidique de transfert d'échantillons et les réactifs nécessaires à l'identification des virus par amplification biomoléculaire. Cette cartouche est mise en œuvre par un instrument portable et très compact. Dès mars 2020, le projet ARISE avait pour objectif le développement d'un analyseur d'air équipé de capacités de détection pour la surveillance du SARS-CoV-2 sous forme aéroportée pour contrôler les environnements confinés ; à ce moment, le risque de transmission aéroportée du virus était une hypothèse. Depuis, le contrôle de l'air est devenu un enjeu majeur et le développement mené dans le cadre du projet s'est trouvé conforté.

— Production scientifique et valorisation

Blaire G., *et al.* (2020) A microfluidic cartridge to sample and analyze airborne virus in high risk areas, 5th Int. Conference CBRNE – Research&Innovation.

<https://www.medicalps.eu/2020/06/09/les-equipes-du-cea-letti-mobilises-pour-le-projet-arise/>

Durée : 18 mois | Financement : 198 903 €

Partenaires

Viral Identification Team, Institut Pasteur, Paris

Coordination

Jean-Maxime Roux | jean-maxime.roux@cea.fr
Microtechnology and microfluidics specialists – LETI – CEA, Grenoble

Flash Covid-19 | 2020

FindCov Détection rapide, simple et sans enzymes de SARS-CoV-2

— Objectifs

Le projet FindCov propose d'adapter une technologie habituellement utilisée dans des essais immunologiques. Des billes micrométriques sont décorées de séquences complémentaires au génome viral. La présence de séquences virales dans un échantillon provoque un regroupement de ces billes micrométriques qui sont alors détectables à l'aide d'un équipement très simple (smartphone ou microscope optique). L'avantage de cette technologie est la simplicité, la rapidité de la réaction et de sa lecture (30 minutes). Elle permet un dépistage de masse complémentaire aux tests PCR classiques.

— Résultats majeurs

Ce projet explore la détection d'ADN ou RNA sans enzymes. Il se base sur l'utilisation de phénomènes physiques et de capteurs CMOS pour détecter la présence d'ARN virale.

— Production scientifique et valorisation

Ce projet se continue dans le cadre de la Prématuration CNRS Findit. Ceci explique aussi pourquoi nous n'avons pas encore publié (pour breveter).

Durée : 18 mois | Financement : 199 999 €

Partenaires

GULLIVER, ESPCI École supérieure de physique et de chimie industrielles, Paris | Hospices Civils de Lyon, CHU de Lyon | UMR_S 615 LMI, Université de Lyon | University of Tokyo

Coordination

Anthony Genot | genot@iis.u-tokyo.ac.jp
LIMMS Laboratory for Integrated Micro Mechatronics Systems – CNRS, Tokyo

Flash Covid-19 | 2020

CORaDiag Test rapide de diagnostic de la Covid-19 (développement et validation clinique en sept semaines)

— Objectifs

La Covid-19 est une pathologie respiratoire sévère causée par un nouveau coronavirus nommé SARS-CoV-2, déclarée pandémie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) depuis le 11 mars 2020. Un diagnostic précoce est particulièrement important dans ce contexte. Un test de dépistage complémentaire à la RT-PCR et utilisable à large échelle est nécessaire, en particulier en période de fin de confinement des populations, ainsi que pour le personnel soignant prenant en charge les malades atteints de Covid-19. L'objectif de ce projet était la mise au point d'un test antigénique rapide, facile d'utilisation et coût-efficace basé sur la détection de deux composants protéiques du virus. Le test développé est nommé COVID-19Speed-Antigen. La mise au point et l'évaluation des performances de ce test ont été réalisées à partir de cultures virales et de prélèvements nasopharyngés de patients infectés. Les résultats ont été comparés à ceux obtenus par un test de RT-PCR (SARS-COV-2 R-GENE®, bioMérieux).

— Résultats majeurs

Les résultats obtenus avec le prototype final retenu montrent une très bonne performance du test en termes de sensibilité (capacité à détecter le virus SARS-CoV-2) et spécificité (pas de réactions dites « croisées » avec d'autres virus). Il est particulièrement adapté pour le dépistage rapide de personnes présentant de très fortes charges virales, dites « supercontamineurs », et devant faire l'objet d'un isolement strict. Ce test a obtenu un marquage CE, et la demande FDA permettant sa commercialisation est en cours. La production est réalisée au niveau régional (Delpharm, Lyon ; distribution par DTF Medical). Un brevet a également été déposé dans l'objectif d'utiliser des prélèvements moins invasifs que l'écouvillonnage nasopharyngé permettant de positionner le test dans le cadre de campagnes de dépistage massif et d'utilisation en auto-prélèvements.

Ce projet financé par l'ANR a également permis de mieux comprendre l'évolution de la maladie et l'intérêt des tests de PCR et antigéniques dans son dépistage. Le test a notamment été utilisé lors de la campagne de dépistage massif de la ville de Saint-Étienne en février 2021. Les résultats ont été publiés dans *The Journal of Infection* (Gagnaire : 2022).

— Production scientifique et valorisation

Pozzetto B., et al., (2021) Les tests de diagnostic virologique de la Covid-19, *Revue de Biologie Médicale*, 359, p. 12.

https://www.revuebibiomedicale.fr/images/ok-RBM359_VIROLOGIE-TESTCOVID.pdf

Gagnaire J., et al. (2022) SARS-CoV-2 rapid test versus RT-qPCR on noninvasive respiratory self-samples during a city mass testing campaign, *The Journal of Infection*, 85(1), pp. 90-122.

<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.04.001>.

Brevet : Procédé de prélèvement non invasif couple à un test immunochromatographique pour le diagnostic rapide. N° de dépôt : FR2101445. Février 2021.

Marquage CE

Marquage FDA

Durée : 6 mois | Financement : 100 764 €

Partenaires

BioSpeedia

Coordination

Thomas Bourlet | thomas.bourlet@chu-st-etienne.fr
GIMAP Team 15, Centre International de Recherche en Infectiologie INSERM U 1111/CNRS – UMR 5308, Université Jean Monnet/Université de Lyon

RA-Covid-19 – Vague 4 | 2020

RapidCovDiag Détection sensible et sélective des antigènes du SARS-CoV-2 pour un diagnostic rapide et fiable de la Covid-19

— Objectifs

Le projet RapidCovDiag visait à développer un test diagnostique immunochromatographique (aussi connu sous le nom de « test rapide ») permettant la détection sensible et rapide d'antigènes viraux (en moins de 20 minutes), ainsi qu'une analyse quantitative de la charge virale.

L'innovation du test RapidCovDiag est double : 1) les *nanobodies* développés par l'Institut Pasteur, un savoir-faire unique dans le développement de ligands innovants, spécifiques et très stables, permettant de fiabiliser les résultats du test diagnostique ; 2) la chimie de surface K-One, optimisée pour la biodétection (développée à l'ENS Paris-Saclay et valorisée par la start-up Kimialys) est une technologie de rupture qui optimise l'immobilisation des ligands (VHH) sur les nanoparticules d'or, permettant la détection visuelle et sensible de la maladie. La mise en commun de ces savoir-faire a abouti à une preuve de concept (POC) d'un test diagnostique sensible, spécifique et rapide.

— Résultats majeurs

Le projet RapidCovDiag a réuni un consortium d'experts pluridisciplinaires : le consortium RapidCovDiag comprenait trois partenaires de recherche académique, l'ENS Paris-Saclay, l'AP-HP Hôpital Bichat et l'Institut Pasteur, et une société privée, Lumedix S.A.S. Leur complémentarité, leur savoir-faire éprouvé, et leur expertise internationalement reconnue, ont été déterminants dans la réussite du développement rapide d'une POC d'un test pour répondre au besoin urgent de dépistage à grande échelle de la population. Les résultats après optimisation ont démontré la pertinence de lier la chimie de surface développée au LBPA et les VHHs-Fc développés à l'Institut Pasteur. Les performances des tests de la POC sont comparables aux tests commerciaux.

Néanmoins, il nous a été impossible de trouver les leviers nécessaires pour passer de l'échelle du laboratoire à l'échelle pré-industrielle et confronter le test avec la réalité du terrain.

Durée : 9 mois | Financement : 148 462 €

Partenaires

Lumedix, Université Paris-Saclay | UMR 1137, Laboratoire IAME | UMR 3528, Ingénierie des Anticorps, Institut Pasteur, Paris

Coordination

Claude Nogues | claudio.nogues@ens-cachan.fr
UMR 8113, Laboratoire de biologie et pharmacologie appliquée, Université Paris-Saclay

RA-Covid-19 – Vague 13 | 2021

HAT-FIELD Validation du test HAT-COVID-19
comme test de terrain**Objectifs**

En collaboration étroite avec le laboratoire d'Alain Townsend à Oxford, nous avons mis au point un test sérologique extrêmement simple et très peu coûteux, qui permet de détecter les anticorps dirigés contre le domaine RBD du virus SARS-CoV-2 grâce à une réaction d'hémagglutination détectable à l'œil nu. Les performances de ce test, appelé HAT, avaient été documentées sur des banques de sérum, et avaient montré une sensibilité supérieure à 90 % et une spécificité de 99 %.

Pour ce projet, nous avons mis au point et validé un protocole de terrain, qui peut être pratiqué n'importe où, sur du sang capillaire prélevé au bout du doigt, sans aucun matériel spécialisé. Notre but était de pouvoir rendre le test HAT disponible à tous les laboratoires qui souhaiteraient l'utiliser, et éventuellement aux agences sanitaires qui seraient intéressées.

Résultats majeurs

Sans doute parce qu'il est tellement simple et peu coûteux, nous n'avons réussi à intéresser personne pour sa distribution et son utilisation à large échelle.

Production scientifique et valorisation

Joly E., et al. (2022) HAT-field: a cheap, robust and quantitative point-of-care serological test for Covid-19, *Biology Methods and Protocols*, p. bpac026.

<https://doi.org/10.1093/biomethods/bpac026>.

Maurel Ribes A., et al. (2021) A simple, sensitive and quantitative FACS-based test for SARS-CoV-2 serology in humans and animals, *medRxiv* [preprint].

<https://doi.org/10.1101/2021.09.06.21262027>.

Townsend A., et al. (2021) A haemagglutination test for rapid detection of antibodies to SARS-CoV-2, *Nature Communications*, 12(1), p. 1951.

<https://doi.org/10.1038/s41467-021-22045-y>.

Bessière P., et al. (2022) SARS-CoV-2 Infection in Companion Animals: Prospective Serological Survey and Risk Factor Analysis in France, *Viruses*, 14(6), p. 1178.

<https://doi.org/10.3390/v14061178>.

Durée : 12 mois | Financement : 20 160 €

Partenaires

UMR 1291, UMR 5051, équipe Infection virale : persistance, réponse de l'hôte et physiopathologie - Institut Toulousain des Maladies Infectieuses et Inflammatoires (Infinity)

Coordination

Étienne Joly | joly@ipbs.fr
UMR 5089 Institut de pharmacologie et de biologie structurale, Université de Toulouse

Flash Covid-19 | 2020**proteoCOVID** Protéomique clinique de la protéine SARS-CoV-2 Spike pour optimiser sa détection et le développement de tests sérologiques**— Objectifs**

Ce projet collaboratif tire parti de l'expertise complémentaire d'équipes reconnues et d'un partenaire industriel, qui partagent tous des ressources et des technologies pertinentes, notamment : la production *in vitro* de SARS-CoV-2 et de virus apparentés, des échantillons biologiques de patients, la production de protéines recombinantes, la production d'anticorps, d'immunoassay (ELISA) et de la protéomique clinique. Cette dernière approche est au cœur de notre projet, et le moteur de son aspect innovant. Nous allons en effet réaliser la caractérisation en protéomique clinique de la protéine SARS-CoV-2 Spike (S) qui joue un rôle important dans l'entrée et la pathogénèse du virus, tout en portant des épitopes antigéniques qui pourraient être à la base de stratégies thérapeutiques ciblées et de tests sérologiques. Cet objectif est d'autant plus important avec l'apparition des variants.

— Résultats majeurs

La protéine Spike a été identifiée dans quatre types d'échantillons : des protéines recombinantes (forme trimérique et région RBD), des pseudoparticules virales (ppS), des virus et des écouvillons nasopharyngés positifs. Pour l'ensemble des échantillons, une bonne couverture de séquence a été observée, et peu de différences de distribution des peptides détectés sont notées. Sur les 22 sites de N-glycosylation décrits dans la littérature, 16 sites ont été détectés. De plus, la composition glycanique (simple ou complexe) a été identifiée. Une méthode ciblée a été développée pour l'analyse d'une cohorte d'écouvillons nasopharyngés (40 positifs et 10 négatifs), et les résultats montrent une bonne corrélation avec le résultat diagnostique du test RT-PCR.

— Production scientifique et valorisation

Fichter L., *et al.* (2020) Clinical proteomic characterization of the SARS-CoV-2 Spike protein to optimize its detection and the development of serological assays, *FPS (French Proteomic Society) Le Mag*, 82, p. 11.

https://cdn.eu.yapla.com/company/CPYQhkogq2S13FywIL-VKvjdrA/asset/files/mags/LeMag_FPS_82_Automne_Hiver_2020.pdf

Lehmann S., *et al.* (en préparation) Set up and validation of a new proteomics workflow compatible with the *in vitro* and *in vivo* analysis of the SARS-Cov-2 spike protein.

Durée : 25 mois | Financement : 98 740 €

Partenaires

Innovative Diagnostics/IDvet (entreprise) |
U 1019, Institut Pasteur, Lille

Coordination

Sylvain Lehmann | s-lehmann@chu-montpellier.fr
Laboratory of Biochemistry - Clinical Proteomic,
CHU Montpellier

Flash Covid-19 | 2020**SeroCov** Mise au point d'un test rapide d'évaluation et de caractérisation de la réponse immune spécifiquement dirigée contre le Sars-Cov-2**— Objectifs**

L'étude de la réponse anticorps dirigée contre un agent pathogène, comme le SARS-CoV-2, reste déterminante parmi l'ensemble des mécanismes de lutte mis en place par l'organisme. En particulier, ces études permettent souvent de mieux comprendre comment des variations d'intensité et de qualité de la réponse humorale peuvent influencer sur le devenir de l'infection et du suivi clinique des patients. Bien que cette réponse ne constitue qu'une partie de l'ensemble des mécanismes immunitaires, elle n'en demeure pas moins une réponse essentielle, notamment neutralisante contre l'attachement et l'entrée des virus. Comprendre finement les caractéristiques de cette immunité humorale par la détermination des épitopes immuno-dominants constitue une approche pour le design d'outils diagnostiques et/ou pronostiques, mais aussi potentiellement pour le design de candidats vaccins. Ainsi, l'objectif de ce projet était d'identifier les épitopes linéaires majoritaires parmi les protéines virales S (Spike), N (nucléocapside), M (membrane) et ORF8 (protéine non structurale), et de corrélater la réponse à ces épitopes à la sévérité de l'infection, dans un objectif pronostique de stratification et de prédiction de l'évolution clinique des patients.

— Résultats majeurs

Dans ce travail, plutôt que de cibler l'utilisation de protéines virales natives produites *in vitro*, et ne permettant que l'étude d'une réponse immunitaire globale, nous nous sommes focalisés sur une stratégie peptides de synthèse chevauchants, plus opérante pour déterminer les domaines les plus immunogènes de protéines structurales et non structurales du

SARS-CoV-2. Ce sont 213 sérums ou plasmas de patients infectés qui ont été ainsi évalués en ELISA à l'aide de ces peptides comme cible. Ceci a permis de montrer que les quatre protéines testées induisaient une réponse anticorps significative, et en identifiant un nombre limité de régions peptidiques (ex : une seule région de la protéine S). À l'image d'autres travaux publiés sur le sujet, aucune réactivité n'était retrouvée dans la région du RBD (*Receptor Binding Domain*) de la protéine S, ce défaut de réactivité étant à rapprocher de la structure tridimensionnelle complexe identifiée pour ce domaine, notre stratégie n'étant pas adaptée à la détection des épitopes conformationnels. Toutefois, parmi les peptides générant une réponse anticorps élevée, trois d'entre eux (un dans S, un dans M, et un dans N) présentaient une réactivité de quatre à sept fois supérieure dans le cas des infections à pronostic sévère, montrant leurs caractères prédictifs significatifs dans la stratification pour un suivi personnalisé des patients à risque. L'ensemble de ces travaux montrent finalement que l'étude de la réponse humorale basée sur une approche peptide de synthèse permet d'apporter un focus fin et très précis sur la détermination des domaines protéiques induisant la production d'anticorps spécifiques, potentiellement exploitable pour prévoir et stratifier l'évolution clinique consécutive à une infection par le SARS-CoV-2.

— Production scientifique et valorisation

Herrscher C., *et al.* (2022) ELISA-Based Analysis Reveals an Anti-SARS-CoV-2 Protein Immune Response Profile Associated with Disease Severity, *Clinical Medicine*, 11(2), p. 405. <https://doi.org/10.3390/jcm11020405>.

Durée : 18 mois | Financement : 30 000 €**Coordination**Christophe Hourieux | hourieux@med.univ-tours.fr
Unité INSERM U1259 / CHU de Tours

Flash Covid-19 | 2020

COVIDIAG Développement de tests pour le diagnostic de la Covid-19

— Objectifs

Grâce à notre expérience sur d'autres virus, combinant différentes approches, nous développons des *virus-like particles* (VLP), qui sont des composés mimant la structure du virus sans son génome, et donc sans caractère infectieux. Cet outil doit permettre : d'évaluer la réponse immunitaire chez les patients infectés avec une approche totalement différente des fournisseurs de diagnostic *in vitro* ; sur le plus long terme, de proposer un potentiel candidat vaccin à l'image des vaccins contre l'hépatite B et le papillomavirus qui adoptent ces mêmes stratégies.

— Production scientifique et valorisation

Brochot E., et al. (2020) Anti-spike, Anti-nucleocapsid and Neutralizing Antibodies in SARS-CoV-2 Inpatients and Asymptomatic Individuals, *Frontiers in Microbiology*, 11, p. 584251. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.584251>.

Helle F., et al. (2021) Humoral anti-SARS-CoV-2 immune response after two doses of Comirnaty vaccine in nursing home residents by previous infection status, *Vaccine*, 40(3), pp. 531-535. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.11.086>.

Licence avec la société Theradiag pour un test sérologique anti-SARS-CoV-2.

Les protéines synthétisées ont servi au tout début du projet vaccin nasal de Tours.

Durée : 12 mois | Financement : 30 000 €

Partenaires

ISP UMR INRAE 1282, Infectiologie et santé publique

Coordination

Étienne Brochot | etienne.brochot@u-picardie.fr
ACIR Agents infectieux, résistance et chimiothérapie,
Université de Picardie Jules-Verne

RA-Covid-19 – Vague 12 | 2021

COVINose Développement et caractérisation de nez électroniques pour la détection rapide de la COVID-19 dans l'air expiré

— Objectifs

Le diagnostic précoce, facile et rapide de la Covid-19 demeure un enjeu majeur. L'analyse de l'air expiré est une technique innovante, non invasive, en temps réel, qui permet de détecter les composés organiques volatils (COV) dans l'air expiré et qui peut être utilisée pour le diagnostic et le dépistage à grande échelle. Notre consortium avait précédemment montré par des techniques de spectrométrie de masse que les patients atteints de Covid-19 sévère avaient une signature de COVs caractéristique dans l'air expiré. Les nez électroniques sont des appareils portables d'analyse de l'air expiré constitués d'un ensemble de capteurs et d'un algorithme de traitement du signal qui sont déjà très employés dans des études cliniques à visée diagnostique en infectiologie. Ce projet avait pour objectif la caractérisation de cette signature et l'étude approfondie des performances de différents nez électroniques et capteurs pour la sélection des plus performants pour le diagnostic de la Covid-19.

— Résultats majeurs

Ce projet a, en premier lieu, permis de réunir un consortium d'experts multidisciplinaire (chimistes, médecins, experts en sciences des données, etc.) et pluri-institutionnel pour répondre à un enjeu de santé publique, à la fois en consolidant des collaborations anciennes et en permettant d'en initier de nouvelles. Au plan scientifique, des avancées ont d'abord été réalisées sur la caractérisation moléculaire de la signature de COVs. Ensuite, les performances de nez électroniques et leur capacité de détection de certains COVs ont pu être évaluées sur un banc d'essai expérimental. Ces expériences ont permis d'optimiser le protocole d'échantillonnage et de mettre en évidence la capacité des capteurs à distinguer de faibles concentrations de trois COVs distincts en matrice synthétique et en air expiré surchargé, et également d'identifier les principaux facteurs susceptibles d'interférer avec la détection des composés, notamment le degré d'humidité de l'air expiré. Nous avons également pu développer un outil logi-

ciel d'analyse des données permettant une automatisation des différentes étapes de traitement du signal. Enfin, les nez électroniques ont pu être utilisés dans le cadre d'une étude clinique visant à évaluer l'intérêt de l'analyse de l'air expiré pour le diagnostic de la Covid-19, dont les résultats sont en cours d'interprétation. Dans leur ensemble, les résultats de cette étude ont permis de générer de la connaissance sur les performances des dispositifs actuels et de contribuer à déterminer la stratégie analytique pour laquelle les développements devaient être poursuivis pour la détection de la Covid-19 dans l'air expiré.

— Production scientifique et valorisation

Grassin-Delye S., *et al.* (2021) Metabolomics of exhaled breath in critically ill COVID-19 patients: A pilot study, *Research Papers*, 63, p. 103154. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103154>.

Ronquencourt C., Grassin-Delye S., Annane D., Thévenot E., A method for analysing a breath sample for screening, diagnosis or monitoring of SARS-CoV-2 carriage or infection (COVID-19) on humans. Brevet WO 2022/058796 (2022).

Durée : 12 mois | Financement : 94 348 €

Partenaires

Hôpital Raymond-Poincaré, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris | Laboratoire d'intégration des systèmes et des technologies, MetaboHUB, CEA – Saclay | Pneumologie, Hôpital Foch, Suresnes

Coordination

Stanislas Grassin-Delye | stanislas.grassin-delye@uvsq.fr
UMR 1173, Laboratoire Infection et Inflammation,
Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines

RA-Covid-19 – Vague 16 | 2021

COSCREEN Définition et évaluation de stratégies de dépistage du Covid screening dans des contextes variés, à partir de données de contact empiriques

— Objectifs

Le projet COSCREEN répond au besoin urgent de concevoir, valider et optimiser de nouvelles stratégies permettant la répétition des dépistages, par exemple dans les écoles, les entreprises, les universités. Des modèles mathématiques capables de quantifier la pertinence des stratégies en fonction du contexte épidémique, des mesures mises en œuvre, de la taille, de la structure et des contacts de la population seront développés. L'impact de chaque stratégie sur la propagation sera évalué, en mettant l'accent sur 1) l'adhésion aux stratégies de test ; 2) la sensibilité des tests ; et 3) le délai entre les tests et leurs résultats. Le projet fournira des rapports aux autorités de santé publique qui pourraient être diffusés auprès des écoles et des entreprises pour les aider à optimiser leurs stratégies de dépistage.

— Résultats majeurs

Nous avons construit un modèle de propagation du SARS-Cov-2 dans les écoles, en utilisant des données préexistantes décrivant de manière détaillée les contacts entre élèves dans divers contextes scolaires, et en faisant une revue de la littérature concernant les paramètres de propagation, les caractéristiques des tests et des vaccins. Avec ce modèle, en ajustant les paramètres aux données de prévalence de la vague alpha en France dans les écoles, nous avons d'abord évalué le R0 des variants Alpha et Delta dans les écoles, montrant qu'il était plus élevé que dans la population générale. Nous avons ensuite examiné plusieurs protocoles, en particulier la fermeture réactive de classes lors de la découverte de cas (comme implémentée en France) et le dépistage systématique, en variant fréquence et adhésion. Nous avons montré qu'un dépistage systématique aurait été plus efficace que la fermeture de classes, en diminuant le nombre de cas tout en limitant le nombre de jours de classe perdus, à condition que l'adhésion soit suffisante. En effet, le caractère répétitif des tests permet de détecter les cas avant que les symptômes apparaissent, alors que toute mesure réactive est dépendante de la détection des symptômes : la transmission présymptomatique et asymptomatique rend ces mesures inefficaces. Nous avons aussi montré que la vaccination des élèves permettrait de limiter la propagation. Ces résultats sont robustes par rapport aux variations des paramètres de transmission, ainsi que du type d'école considérée.

Nos résultats et le type d'outil numérique utilisé nous ont également suggéré une question théorique mais d'importance pratique : est-il nécessaire d'utiliser des données aussi détaillées concernant les contacts ? Nous avons montré que des données moins détaillées permettent quand même de déterminer quel est le meilleur protocole, mais peuvent donner des estimations différentes de leur impact.

— Production scientifique et valorisation

Colosi E., et al. (2022) Screening and vaccination against Covid-19 to minimise school closure: a modelling study, *The Lancet Infectious Diseases*, 22(7), pp.977-989.

[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00138-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00138-4).

Contreras D.A., et al. (2022) Impact of contact data resolution on the evaluation of interventions in mathematical models of infectious diseases, *Journal of the Royal Society Interface*, 19(191).

<https://doi.org/10.1098/rsif.2022.0164>.

Avis du Conseil scientifique Covid-19 (2021) *Les autotests : une opportunité de santé publiques*. Publié le 19 avril.

<https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/279618.pdf>.

Note d'alerte du Conseil scientifique (2021) *Fin de la période estivale et pass sanitaire. Rentré de septembre 2021*. Publié le 20 août.

<https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/281331.pdf>.

Conseil scientifique Covid-19, Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale (2021) *Enjeux de la rentrée scolaire*. Publié le 13 septembre.

https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_conseil_scientifique_conseil_d_orientation_de_la_strategie_vaccinale_13_septembre_2021.pdf.

Colizza V., Barrat A. (2021) Covid-19 et écoles : comment tester plus efficacement pour éviter les fermetures de classes. *The Conversation* [en ligne].

<https://theconversation.com/covid-19-et-ecoles-comment-tester-plus-efficacement-pour-eviter-les-fermetures-de-classes-167020>.

Roucaute D., et al. (2021) Le variant Delta provoque des craintes pour la rentrée scolaire, *Le Monde*, 26 août.

https://www.lemonde.fr/planete/article/2021/08/26/variant-delta-inquietudes-autour-d-une-rentree-scolaire-a-risque_6092366_3244.html.

Durée : 24 mois | Financement : 145 600 €

Partenaires

UMR_S 1136, Institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique

Coordination

Alain Barrat | Alain.Barrat@cpt.univ-mrs.fr
UMR 7332, Centre de Physique théorique, équipe Physique statistique et systèmes complexes, Aix-Marseille Université

Recherche de molécules antivirales



La recherche de molécules antivirales s'appuie sur le repositionnement de molécules ou l'identification de nouvelles molécules, grâce aux techniques de criblage à haut débit. Deux étapes de l'infection sont principalement visées : l'entrée du virus dans les cellules cibles ou l'étape de réplication virale.

Le repositionnement de molécules déjà approuvées pour diverses applications thérapeutiques, autres que les infections virales respiratoires, est une stratégie de recherche importante pour identifier des inhibiteurs de l'infection du SARS-CoV-2 qui pourraient rapidement être utilisés en clinique. L'identification de nouvelles molécules antivirales spécifiques du SARS-CoV-2 s'appuient sur le criblage à haut débit de molécules à partir de chimiothèques de petites molécules ou d'extraits de substances naturelles (plantes halophytes, venins).

Ces criblages à haut débit font appel à différentes approches : un modèle cellulaire qui sera adapté, de la bio-informatique structurale et de la chimio-informatique pour identifier, par criblage virtuel, les molécules ciblant des protéines clés du virus (polymérase, protéine S) avant de les tester *in vitro*.

Des criblages par fragment, utilisant la résonance magnétique nucléaire, ou des stratégies d'oligonucléotides antisens, de nanoligands, de petites protéines d'affinités artificielles ou encore de peptides seront réalisés.

L'utilisation de nanoparticules constitue une alternative possible pour l'élaboration de stratégies antivirales. En effet, l'état nanoparticulaire, qui favorise la stabilité d'une molécule, permet leur vectorisation et leur ciblage, ainsi que l'administration sous forme d'aérosol.

Des analogues de nucléosides souvent utilisés comme molécules antivirales sont étudiés comme inhibiteur spécifique de la polymérase du SARS-CoV-2 et de la guanine-N7-méthyltransférase.

Les interactions ARN-protéines jouent un rôle important dans le cycle viral. Parmi les études conduites, on peut citer l'identification des molécules qui vont inhiber certaines de ces interactions, ou des petites molécules à activité antivirale qui ciblent des protéines cellulaires. Différents types de cribles génétiques sont développés pour identifier les facteurs cellulaires impliqués dans l'infection.

P. 222

REPOSITIONNEMENT DES MOLÉCULES

- P. 222 | ANTI-CoV
- P. 223 | CYCLO-CoV
- P. 224 | COVID-I2A therapy
- P. 225 | COVERAGE
- P. 226 | LYSOSOMOTROP
- P. 227 | Vigi-Drugs COVID-19

P. 228

CRIBLAGE À HAUT DÉBIT DE MOLÉCULES

- P. 228 | Alpha-COV
- P. 229 | HT-COVID
- P. 230 | ACE2-S-Cov
- P. 231 | TAMAC
- P. 232 | PullCoVapart
- P. 233 | NMR-SARS-CoV-2-ORF8
- P. 234 | CoV2-E-TARGET
- P. 235 | FlavoCOV

P. 236

STRATÉGIES UTILISANT DES NANOPARTICULES

- P. 236 | CovidNanoMed

P. 237

DES ANALOGUES DE NUCLÉOSIDES

- P. 237 | PHOTONS
- P. 238 | NucleoCov2
- P. 239 | MetInCoV

P. 240

DES ACIDES NUCLÉIQUES

P. 240 | SUD-COVID-G4

P. 241 | NAT_DHX9

P. 242

LES CRIBLES GÉNÉTIQUES

P. 242 | CRISPR-TARGET-CoV

P. 243 | IDISCOVR

P. 244 | DARK-COVID

P. 245

STRATÉGIE ANTISENS

P. 245 | SARS-CoV2 ASO

P. 246

**LES DIFFÉRENTES APPROCHES
POUR CONTRÔLER L'ENTRÉE DU
VIRUS DANS LES CELLULES**

P. 246 | SARS2BlockEntry

P. 247 | COVAFFIT

P. 248 | COVENTRY

P. 249 | COERENT

P. 250 | TargEnt-Covid-19

P. 251 | CoronaPepStop

Flash Covid-19 | 2020

ANTI-CoV Approche antivirale contre le coronavirus SARS-CoV-2**Objectifs**

Le projet ANTI-CoV criblera sur le SARS-CoV-2 des chimiothèques de composés pharmaceutiques disponibles dans le commerce par une approche à haut débit. Les composés montrant la plus forte activité antivirale seront validés dans un modèle *in vitro* préclinique (épithélium respiratoire humain reconstitué MucilAir™) en monothérapie et/ou en combinaison avec des antiviraux connus utilisés en essais cliniques (remdesivir et lopinavir). Les composés les plus puissants seront testés dans des études pilotes sur un modèle animal approprié. Ce projet a pour ambition de proposer rapidement un nouveau traitement en monothérapie et/ou en bithérapie pouvant être évalué dans le cadre d'un essai clinique multicentrique.

Production scientifique et valorisation

Belouzard S., *et al.* (2021) Clofoctol inhibits SARS-CoV-2 replication and reduces lung pathology in mice, *bioRxiv* [preprint], 450483.

<https://doi.org/10.1101/2021.06.30.450483>.

Brochot E., *et al.* (2020) Anti-spike, Anti-nucleocapsid and Neutralizing Antibodies in SARS-CoV-2 Inpatients and Asymptomatic Individuals, *Frontiers in Microbiology*, 11, p. 584251.

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.584251>.

Eymieux S., *et al.* (2021) Ultrastructural modifications induced by SARS-CoV-2 in Vero cells: a kinetic analysis of viral factory formation, viral particle morphogenesis and virion release, *Cellular and Molecular Life Sciences*, 78(7), pp. 3565-3576.

<https://doi.org/10.1007/s00018-020-03745-y>

Maisonnasse P., *et al.* (2020) Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates, *Nature*, 585(7826), pp. 584-587.

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2558-4>.

Pizzorno A., *et al.* (2020) Characterization and Treatment of SARS-CoV-2 in Nasal and Bronchial Human Airway Epithelia, *Cell Reports Medicine*, 1(4), p. 100059.

<https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100059>.

Beghyn T., *et al.* Compound and method for the treatment of coronavirus. Brevet EP20305633.8 (10/06/2020).

Durée : 12 mois | Financement : 199 657 €

Partenaires

IDMIT, CEA/Fontenay-aux-Roses | CIRI, Université Claude Bernard Lyon 1

Coordination

Jean Michel Dubuisson | jean.dubuisson@ibl.cnrs.fr
U 1019, Centre d'Infection et d'Immunité, Virologie moléculaire et cellulaire, Institut Pasteur, Lille

Flash Covid-19 | 2020

CYCLO-CoV Repositionnement d'un puissant inhibiteur de cyclophiline, l'alisporivir (DEBIO-025), pour le traitement antiviral des infections à SARS-CoV-2

— Objectifs

Les objectifs de ce projet étaient : 1) d'évaluer et de caractériser l'effet anti-SARS-CoV-2 de l'alisporivir, un inhibiteur macrocyclique non immunosuppresseur de la cyclophiline ; 2) de comprendre les mécanismes moléculaires expliquant l'effet antiviral de l'alisporivir contre le SARS-CoV-2 ; 3) d'apporter la preuve de concept de l'effet antiviral à large spectre d'une famille d'inhibiteurs de cyclophiline non peptidiques développée au laboratoire.

— Résultats majeurs

Nous avons ainsi pu montrer que l'alisporivir réduit la production d'ARN du SARS-CoV-2 en culture cellulaire de manière dose dépendante. L'efficacité anti-SARS-CoV-2 de l'alisporivir a été confirmée par immunofluorescence, avec une inhibition complète atteinte à la concentration de 10 micromolaires. Nos résultats suggèrent que l'alisporivir inhibe une étape post-entrée du cycle viral du SARS-CoV-2. Nous avons par ailleurs conçu une nouvelle famille d'inhibiteurs non peptidiques de la cyclophiline, sans rapport structural avec l'alisporivir. Leur efficacité contre le SARS-CoV-2 en culture cellulaire est élevée, avec une diminution maximale de l'ARN de 1000 fois à la concentration de 25 micromolaires. Ces molécules sont également actives contre l'ensemble des coronavirus humains testés, et notamment le HCoV-229E, OC43 et le MERS-CoV. Nos résultats indiquent donc que notre nouvelle famille d'inhibiteurs de cyclophiline pourrait représenter une alternative pour le traitement antiviral des infections aux coronavirus dans le cadre de la lutte contre une nouvelle pandémie.

L'ensemble de ces résultats nous a permis d'initier un essai de validation de concept de phase 2 pour évaluer l'efficacité antivirale et clinique et l'innocuité de l'alisporivir chez des patients atteints de Covid-19 nécessitant une hospitalisation. L'essai clinique est actuellement terminé et les résultats sont en cours d'analyse.

Les résultats de ces travaux ont fait l'objet de deux publications.

— Production scientifique et valorisation

Pawlotsky J.-M. (2020) COVID-19 Pandemic: Time to Revive the Cyclophilin Inhibitor Alisporivir, *Clinical Infectious Diseases*, 71(16), pp. 2191-2194.

<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa587>.

Softic L., et al. (2020) Inhibition of SARS-CoV-2 Infection by the Cyclophilin Inhibitor Alisporivir (Debio 025), *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(7), p. e00876-20.

<https://doi.org/10.1128/AAC.00876-20>.

Durée : 12 mois | Financement : 99 360 €

Coordination

Jean-Michel Pawlotsky | jean-michel.pawlotsky@aphp.fr
U 955, Virus, Hépatologie, Cancer, Institut Mondor de Recherche Biomédicale

Flash Covid-19 | 2020

COVID-12A therapy Approche thérapeutique

— Objectifs

La maladie à Coronavirus 19 (Covid-19) provoque des symptômes ressemblant à ceux de la grippe et de la pneumonie chez les patients infectés, qui peuvent conduire à une insuffisance respiratoire fatale chez certains individus. L'infection des cellules épithéliales contribue à l'inflammation et aux dommages tissulaires observés. En effet, dans le cadre des précédentes épidémies (MERS et SARS), une inflammation plus importante et une faible réponse à l'interféron de type I permettaient de prévoir une pneumopathie grave. En outre, une lymphopénie est observée, associée aux formes graves. Ainsi, une stratégie visant à réduire l'inflammation et les dommages tissulaires et à améliorer l'immunité acquise pourrait améliorer la survie des patients souffrant de Covid-19. Dans ce contexte, nous avons organisé un consortium international, disposant d'une expertise complémentaire comprenant des cliniciens, des virologues et des immunologistes. Ainsi, nous identifions de nouveaux marqueurs biologiques chez les patients prédictifs d'une inflammation sévère et des dommages lymphocytaires. L'objectif principal de ce projet est de fournir de nouvelles pistes dédiées au contrôle de la pathologie Covid-19.

— Résultats majeurs

Nous montrons que l'apoptose des lymphocytes T est un élément clef associé à la pathogenèse et la gravité de la Covid-19. Nous montrons également une augmentation de l'expression de la molécule Fas (CD95) à la surface des lymphocytes T, ainsi que la présence de son ligand soluble FasL dans le plasma des personnes infectées par SARS-CoV-2. Ces deux facteurs sont associés à la survenue de l'apoptose des lymphocytes T (Li *et al.* : 2022). En lien avec l'inflammation, cette apoptose corrèle avec l'augmentation de la concentration plasmatique en CXC chimiokines comme CXCL10, ainsi que la présence accrue de l'angiotensine II qui provoque une augmentation de la production de ROS par les monocytes. Ceux-ci entraînent une augmentation de Fas et un dommage de l'ADN des lymphocytes conduisant à une apoptose (Kundura *et al.* : 2022). En outre du fait de l'importance des lymphocytes T dans la réponse humorale, nous montrons une corrélation entre l'apoptose des lymphocytes T CD4 et un délai dans la genèse d'une réponse humorale dirigée contre la protéine d'enveloppe de SARS-CoV-2 (Spike). De même, plus le niveau de sFasL est élevé et moins la réponse anti-S est importante, voire absente, chez les personnes décédées (André *et al.* : 2022). Cette immunodéficiência de la réponse lymphocytaire au cours de l'infection par SARS-CoV-2 s'apparente à celle observée précocement au cours du sida. Nos données récentes montrent également une immunodéficiência des lymphocytes T CD8 effecteurs cytotoxiques au cours de la primo-infection qui est associée à une persistance des symptômes chez les personnes infectées (Kundura *et al.*). Ainsi, l'ensemble de nos données démontre l'importance de l'immunodéficiência lymphocytaire au cours de la Covid-19, en lien avec une mort exacerbée par apoptose de ces cellules.

— Production scientifique et valorisation

André, S., *et al.* (2022) T-cell apoptosis characterizes severe Covid-19 disease, *Cell Death & Differentiation* (29), pp. 1486-1499. <https://doi.org/10.1038/s41418-022-00936-x>.

Li Q., *et al.* (2022) Immune response in COVID-19: what is next? *Cell Death & Differentiation*, 29, pp. 1107-1122.

<https://doi.org/10.1038/s41418-022-01015-x>.

Kundura L., *et al.* (2022) Angiotensin II induces reactive oxygen species, DNA damage, and T cell apoptosis in severe COVID-19, *The Journal of Allergy Clinical Immunology*, 150(3), pp. 594-603.e2.

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.06.020>.

André S., *et al.* (2022) Low quantity and quality of anti-spike humoral response is linked to CD4 T-cell apoptosis in COVID-19 patients, *Cell Death & Disease*, 13, p. 741.

<https://doi.org/10.1038/s41419-022-05190-0>.

Kundura L., *et al.* (2022) Low perforin expression in CD8+ T lymphocytes during the acute phase of severe SARS-CoV-2 infection predicts long COVID, *Frontiers in Immunology*, 13, p. 1029006.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1029006>.

Mammano F., Corbeau P., Estaquier J., Blocking death for preventing fatal outcome in covid-19 patient. BIO20529, 2020.

Mammano F., Corbeau P., Estaquier J., Use of ifn-alpha polypeptides for the treatment of coronavirus infections. BIO20529, 2020.

Corbeau P., Estaquier J., Inhibiteurs des récepteurs et de la signalisation inflammatoire pour l'infection par SARS-CoV-2. NIMES 2022.

Durée : 12 mois | Financement : 199 999 €

Partenaires

Microbiologie-immunologie et infectiologie, Université de Laval | Centre international de recherche en infectiologie | Domiciliation, activation immunitaire et infection (Pierre Corbeau), Institut de génétique humaine

Coordination

Jérôme Estaquier | estaquier@yahoo.fr
UP-T3S Toxicité environnementale, cibles thérapeutiques, signalisation cellulaire, Université de Paris

Flash Covid-19 | 2020

COVERAGE Traitement à domicile des personnes infectées par le SARS-CoV-2 sans signe de gravité, mais à risque de complications : un essai randomisé à plusieurs bras et en plusieurs étapes (MAMS) pour évaluer l'efficacité de plusieurs antiviraux

— Objectifs

L'ambition du projet COVERAGE est d'identifier rapidement des traitements utilisables à domicile en phase précoce de Covid-19 pour prévenir efficacement l'hospitalisation, la mise sous oxygène ou le décès chez des personnes présentant des facteurs de risque.

L'enjeu est double : améliorer le pronostic individuel et diminuer la charge pesant sur le système hospitalier. Pour parvenir à cet objectif, l'essai doit fédérer les acteurs des soins primaires, dont les médecins généralistes, afin d'identifier le plus précocement possible les personnes éligibles pour y participer.

Par cette approche, l'essai COVERAGE participe à l'effort de structuration de la recherche médicale en médecine générale en France, et contribue à imaginer des solutions pratiques pour la conduite de telles études au plus proche du lieu de vie des participants, en partenariat avec le médecin traitant.

— Résultats majeurs

L'essai COVERAGE a permis d'écartier une option thérapeutique initialement séduisante, car déjà largement utilisée dans le traitement de l'asthme, bien tolérée et facile d'administration. Le bras ciclesonide (un corticoïde inhalé) a ainsi été interrompu pour futilité sur la recommandation du Comité de surveillance indépendant de l'essai COVERAGE après une centaine d'inclusions.

D'autres options thérapeutiques ont été écartées plus précocement, soit avant même que des participants ne les reçoivent (hydroxychloroquine, favipiravir), soit après un nombre très faible d'inclusions (imatinib). Une collaboration étroite entre l'essai COVERAGE et plusieurs groupes de chercheurs précliniciens français a en effet permis un échange rapide d'informations concernant l'absence d'efficacité de ces molécules dans des modèles animaux de Covid-19. Ceci a permis d'éviter l'exposition inutile de participants à des candidats traitements devenus sans intérêt.

D'un point de vue organisationnel, l'essai COVERAGE a permis de fédérer des acteurs de la recherche hospitalo-universitaire traditionnelle avec des acteurs de la médecine générale universitaire. Cette collaboration entre deux mondes peu habitués à travailler ensemble sur des travaux de recherche clinique fut effective dès la phase de conception de l'essai et s'est densifiée par la suite avec l'ouverture de nouveaux sites investigateurs. Le Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE) a de ce point de vue joué un rôle moteur dans la structuration du réseau d'investigation.

— Production scientifique et valorisation

Duvignaud A., *et al.* (2020) Home Treatment of Older People with Symptomatic SARS-CoV-2 Infection (COVID-19): A structured Summary of a Study Protocol for a Multi-Arm Multi-Stage (MAMS) Randomized Trial to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Several Experimental Treatments to Reduce the Risk of Hospitalisation or Death in outpatients aged 65 years or older (COVERAGE trial), *BMC*, 21(1), p. 846.

<https://doi.org/10.1186/s13063-020-04619-1>.

Lhomme E., *et al.* (2021) Plateforme COVERAGE France : un essai clinique randomisé multicentrique utilisant un schéma adaptatif multi-bras multi-étape (MAMS) pour évaluer plusieurs traitements expérimentaux de la Covid-19 en ambulatoire, *Revue d'Épidémiologie et de Santé publique*, 69(1), p. S6.

<https://doi.org/10.1016/j.respe.2021.04.005>.

Duvignaud A., *et al.* (2022) Inhaled ciclesonide for outpatient treatment of Covid-19 in adults at risk of adverse outcomes: a randomised controlled trial (COVERAGE), *Clinical Microbiology and Infection*, 28(7), pp. 1010-1016.

<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.02.031>.

Gnanenthiran S. R., *et al.* (2022) Renin-Angiotensin System Inhibitors in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Led by the International Society of Hypertension, *Journal of the American Heart Association*, 11(17), p. e026143.

<https://doi.org/10.1161/JAHA.122.026143>.

Onaisi R., *et al.* (2021) Essai randomisé pour évaluer l'efficacité et la sécurité de traitements chez des patients ambulatoires atteints de Covid-19 ayant des facteurs de risque. Essai COVERAGE France : présentation du protocole, *Exercer*, 178, pp. 451-458.

https://www.exercer.fr/full_article/1838.

Lhomme E., *et al.* (2021) 15^e Conférence francophone d'épidémiologie clinique (EPICLIN 2021), Marseille. Présentation orale.

Anglaret X., *et al.* (2021) L'expérience de l'essai thérapeutique « Coverage France », 20^e congrès national CNGE, Bordeaux. Présentation orale.

Grenier C., *et al.* (2021) 26th WONCA Europe Conference. Poster. Duvignaud A., *et al.* (2022) Late-breaking research from CMI. 32nd ECCMID, Lisbonne, Portugal, 23-26 avril. Présentation orale.

Lhomme E., *et al.* (2022) 9th International Meeting on Statistical Methods in Biopharmacy, Paris, 23-26 sept. Poster.

Durée : 12 mois | Financement : 199 917 €

Partenaires

UMR 1137, Laboratoire IAME (Infection, Antimicrobials, Modelling, Evolution) | University and Treichville University Hospital, Abidjan, Côte d'Ivoire, the PACCI/ CERMIPA team, NGO ALIMA | CHU de Bordeaux

Coordination

Denis Malvy | denis.malvy@chu-bordeaux.fr
ADERA, Université de Bordeaux

Flash Covid-19 | 2020**LYSOSOMOTROP** Des agents lysosomotropiques pour le traitement de Covid-19 : azithromycine, chloroquine et hydroxychloroquine**— Objectifs**

En nous basant sur notre expérience dans l'élucidation de voie de signalisation du stress et de la mort cellulaire, ainsi que sur nos connaissances en immunopharmacologie, nous proposons d'investiguer les effets de chloroquine, hydroxychloroquine et azithromycine dans plusieurs essais *in vitro* et *in vivo* pour comprendre leurs effets cellulaires.

— Résultats majeurs

Nous avons démontré que la chloroquine, l'hydroxychloroquine et l'azithromycine induisent la « *integrated stress response* » (réponse intégrée au stress) consistant dans la phosphorylation de eukaryotic initiation factor 2 α (eIF2 α) sur le résidu sérique 51.

— Production scientifique et valorisation

Tian A.-L., *et al.* (2021) Lysosomotropic agents including azithromycin, chloroquine and hydroxychloroquine activate the integrated stress response, *Cell Death & Disease*, 12(1), p. 6. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03324-w>.

Durée : 18 mois | Financement : 30 000 €**Coordination**Guido Kroemer | kroemer@orange.fr
Centre de Recherche des Cordeliers, Paris

RA-Covid-19 – Vague 17 | 2021

Vigi-Drugs COVID-19 Identification précoce du risque associé aux médicaments utilisés dans le cadre de la Covid-19 : analyse des données mondiales de pharmacovigilance

— Objectifs

Dans le cadre de l'urgence sanitaire liée à la Covid-19, plusieurs médicaments (antiviraux, anticorps monoclonaux, vaccins) ont été testés ou utilisés pour le traitement des patients atteints de la Covid-19. Plusieurs données provenant d'essais cliniques permettent d'évaluer l'efficacité des médicaments. Or, les essais cliniques ne sont pas appropriés (effectifs trop faibles) pour mettre en évidence les risques (effets indésirables), rares ou très rares, mais potentiellement graves.

À travers des approches de disproportionnalité et en utilisant les données de pharmacovigilance mondiales, ce projet a permis de caractériser de manière précoce certains effets indésirables des médicaments (y compris des vaccins) utilisés dans le traitement de la Covid-19.

— Résultats majeurs

Nous avons pu caractériser de manière précoce certains effets indésirables, comme des hypertensions artérielles ou des thromboses atypiques. Nous avons été les premiers à publier sur le risque de myocardites associées à la vaccination contre la Covid-19 chez les adolescents. La recherche a pu aussi mettre en évidence des nouveaux signaux de risque avec les antiviraux, comme les bradycardies graves, les insuffisances rénales ou les atteintes hépatiques avec le remdesivir. Enfin, des travaux ont montré un risque de déclarations d'épisodes thrombotiques avec un anticorps indiqué de la Covid-19 (tixagévimab/cilgavimab EVUSHELD).

Les résultats issus de cette recherche ont permis par exemple à l'Agence européenne du médicament d'alerter sur les risques de bradycardies sévères avec le remdesivir. Les données rassurantes sur les profils d'effets indésirables de la vaccination chez les enfants avec Tozinameran (Pfizer) ont permis de soutenir la décision du Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale pour la vaccination de la population en pédiatrie (5-12 ans).

Le projet a intégré un volet de formation avec la réalisation d'un master 1 et d'un master 2-recherche, qui se sont notamment penchés sur la mise en évidence de l'insuffisance de l'évaluation des événements indésirables graves dans les essais cliniques des médicaments de la Covid-19. La mise en place de nouvelles modalités pédagogiques a permis de mieux sensibiliser les étudiants en médecine aux risques médicamenteux et à l'information sur les médicaments de la Covid-19.

Une approche pilote a été mise en place pour le développement d'une méthode d'intelligence artificielle en pharmacovigilance sur les données des vaccins contre la Covid-19, en partenariat avec les membres de l'Institut de Recherche en Informatique de Toulouse. Au cours de ce projet, une recherche en pharmacologie sociale a été réalisée, notamment sur les aspects de symbolique sociale du médicament et de la vaccination. L'ensemble du projet s'est appuyé sur des collaborations locales (avec les équipes médicales de cardiologie, thérapeutique, médecine du travail et épidémiologie, réanimation, neurologie du CHU de Toulouse) et nationales (avec les équipes de pharmacologie de Paris).

— Production scientifique et valorisation

Bouhanick B., et al. (2022) Blood pressure measurements after mRNA-SARS-CoV-2 tozinameran vaccination: a retrospective analysis in a university hospital in France, *Journal of Human Hypertension*, 36, pp. 580-581.

<https://doi.org/10.1038/s41371-021-00634-0>.

Geeraerts T., et al. Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine-induced cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia: A missed opportunity for a rapid return of experience, *Anaesthesia, Critical Care & Pain Medicine*, 40, p. 100889.

<https://doi.org/10.1016/j.accpm.2021.100889>.

Foltran D., et al. (2022) Myocarditis and pericarditis in adolescents after first and second doses of mRNA COVID-19 vaccines, *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*, 8(2), pp. 99-103.

Touafchia A., et al. (2021) Serious bradycardia and remdesivir for coronavirus 2019 (COVID-19): a new safety concerns, *Clinical Microbiology and Infection*, 27(5), pp. 791.e5-791.e8.

<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.02.013>.

Chouchana L., et al. (2019) Kidney disorders as serious adverse drug reactions of remdesivir in coronavirus disease 2019: a retrospective case-noncase study, *Kidney International*, 99(5), pp. 1235-1236. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.02.015>.

Montastruc F., et al. (2022) Increased Reporting of Venous and Arterial Thromboembolic events reported with Tixagévimab-Cilgavimab for COVID-19, *Clinical Microbiology and Infection* [en ligne]. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.11.026>.

Montastruc F., et al. (2022) Social pharmacology: The story of the Marseille Elixir and the King Louis XIV, *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 36, pp. 92-169. <https://doi.org/10.1111/fcp.12789>.

Montastruc F., et al. (2022) ABSTRACTS of ICPE 2022, the 38th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE), Copenhagen, 26-28 août, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 31(S2), pp. 3-628. <https://doi.org/10.1002/pds.5518>.

Montastruc F. (2021) Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale : Approche comparatives des effets indésirables du tozinameran chez les enfants 5-11 ans versus 12-18 ans.

https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cosv_-_avis_du_21_decembre_2021_-_lancement_de_la_campagne_de_vaccination_pediatrique.pdf

Montastruc F., et al. (2022) Teaching Pharmacovigilance to French Medical Students during the Covid-19 Pandemic: Interest of Distance Learning Clinical Reasoning Sessions. Article soumis.

Durée : 18 mois | Financement : 65 520 €

Coordination

François Montastruc | francois.montastruc@univ-tlse3.fr
Service de pharmacologie médicale et clinique,
CHU de Toulouse

Flash Covid-19 | 2020

Alpha-COV Mise en œuvre d'un test rapide et fiable pour le criblage à haut débit de molécules antivirales actives contre le SARS-CoV-2

— Objectifs

L'actuelle pandémie de SARS-CoV-2 a souligné l'urgence d'améliorer notre arsenal d'antiviraux qui peuvent être déployés lors de futures émergences virales. L'immunité innée est la première ligne de défense contre les pathogènes, et des molécules qui stimuleraient cette réponse constitueraient des antiviraux à large spectre. Dans ce projet, nous avons développé une technologie, désignée Alpha Centauri, qui permet de mesurer l'efficacité de la réponse antivirale innée. Elle repose sur la quantification de la translocation nucléaire des facteurs de transcription régulant la synthèse d'interféron, et est applicable au criblage à haut débit. Comme preuve de concept, nous avons criblé une banque d'inhibiteurs de kinase sur l'infection par le SARS-CoV-2 et identifié le Gilteritinib comme un puissant stimulateur de la réponse innée. Cette activité immuno-stimulatrice du Gilteritinib se traduit par une puissante activité antivirale contre le SARS-CoV-2, mais aussi contre des virus non apparentés.

— Résultats majeurs

Bien que les infections virales représentent un problème majeur de santé publique, notre arsenal thérapeutique est très limité. Malgré le succès des antiviraux à action directe contre le VIH ou le VHC, les virus échappent souvent aux molécules qui ciblent leur machinerie de réplication. Nous explorons un nouveau concept : les antiviraux à large spectre qui, au lieu de cibler le virus lui-même, bloquent la prolifération virale en stimulant les défenses cellulaires.

Nous avons conçu une série de tests basés sur la complémentation protéique, qui permettent de quantifier la translocation nucléaire des facteurs de transcription régulant la synthèse d'interféron, à savoir IRF1, IRF3, IRF5 et IRF7. Cette technologie permet de mesurer l'activation de l'immunité innée suite à toute infection virale, et est applicable au criblage haut-débit. Un brevet international relatif à cette technologie a été déposé en mars 2022. Avec l'aide de la SATT AxLR, une start-up est également en cours de création.

Nous avons identifié le Gilteritinib comme un antiviral puissant qui agit en inhibant la kinase cellulaire AXL et stimule la production d'interféron par les cellules infectées par le SARS-CoV-2. En raison de son activité immunostimulatrice, le Gilteritinib inhibe efficacement la réplication du SARS-CoV-2, mais aussi de virus à ARN non apparentés, tels que le virus West Nile (WNV), le virus de la grippe ou le VIH-1.

Nos travaux ont donc permis d'identifier une molécule antivirale à large spectre qui agit en stimulant les défenses antivirales cellulaires.

— Production scientifique et valorisation

Mac Kain A., et al. (2022) Identification of DAXX as a restriction factor of SARS-CoV-2 through a CRISPR/Cas9 screen, *Nature Communications*, 13(1), p. 2442.

<https://doi.org/10.1038/s41467-022-30134-9>.

Nisole S., et al. (2020) Syndrome respiratoire aigu sévère dû au coronavirus 2 (SRAS-CoV-2) : faut-il cibler le virus, la cellule ou la maladie ? *Virologie*, 24(3), pp. 135-141.

<https://doi.org/10.1684/vir.2020.0843>.

Rebendenne A., et al. (2021) SARS-CoV-2 Triggers an MDA-5-Dependent Interferon Response Which Is Unable To Control Replication in Lung Epithelial Cells, *Journal of Virology*, 95(8) p. JVI.02415-20.

<https://doi.org/10.1128/JVI.02415-20>.

Sa Ribero M., et al. (2020) Interplay between SARS-CoV-2 and the type I interferon response, *Plos Pathogens*, 16(7), p.1008737.

<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008737>.

Maarifi G., et al. (2022) Identifying enhancers of innate immune signaling as broad spectrum antivirals active against emerging viruses, *Cell Chemical Biology*, 29(7), pp. 1113-1125.e.

<https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2022.05.009>.

Brevet déposé.

Durée : 12 mois | Financement : 64 800 €

Partenaires

Dynamique Membranaire & Virus (MDV team),
Institut de recherche en infectiologie de Montpellier

Coordination

Sebastien Nisole | sebastien.nisole@irim.cnrs.fr
Viral Trafficking, Restriction and Innate Signaling,
Institut de recherche en infectiologie de Montpellier

Flash Covid-19 | 2020

HT-COVID Screening optimisé à très haut débit pour le développement de candidats médicaments antiviraux ciblant SARS-CoV-2

— Objectifs

Le projet HT-COVID s'est structuré sur la base de résultats très préliminaires obtenus dès début mars 2020 sur l'évaluation par *docking* inverse de substances naturelles sur des cibles protéiques du SARS-CoV-2. La mise en relation rapide de collègues impliqués dans la recherche de nouveaux antiviraux, dans le développement d'outils de *docking*, dans le développement d'outils HPC et d'IA, ou encore de médecins, sans oublier l'adhésion de ChemBioFrance et des principaux acteurs du calcul intensif français, a permis le montage du projet HT-COVID. Deux stratégies de criblage *in silico* ont été menées en parallèle. La première visait à dockner une bibliothèque virtuelle de composés renfermant environ 1,5 milliard de structures sur l'ARN polymérase du SARS-CoV-2. La seconde approche consistait à développer un outil de *docking* inverse à haut débit permettant de cribler *in silico* plusieurs centaines de milliers de substances naturelles sur une vingtaine de cibles stratégiques du SARS-CoV-2.

— Résultats majeurs

Deux axes principaux ont été développés dans ce projet. Le premier, pris en charge par le partenaire strasbourgeois (UMR 7200) se focalise sur le criblage de 1,5 milliard de structures chimiques virtuelles proposé au travers de la REAL database (<https://enamine.net/compound-collections/real-compounds/real-database>) sur une cible stratégique, l'ARN polymérase ARN-dépendante. Une sélection de 763 touches d'intérêt a été réalisée au moyen de différents filtres. La synthèse chimique des 763 molécules cibles a été confiée à la société Enamine qui a réussi, en l'espace de huit semaines, à en synthétiser 618. Ces dernières ont été testées par la plateforme AD2P du GIS ChemBioFrance. Aucun des composés testés n'a montré d'activité biologique *in vitro*, sans qu'une explication ait pu être apportée à ce stade.

Le second, porté principalement par les partenaires rémois (UMRs 7312 et 7369, LICIS et ROMEO), cherche à cribler 211 280 molécules appartenant à un espace chimique réel composé principalement de substances naturelles (<https://zenodo.org/record/3825257#.YzP9HexByi4>), ainsi que la chimiothèque nationale sur une vingtaine de cibles d'intérêt du SARS-CoV-2

à partir des structures disponibles sur la PDB, ainsi que de structures reconstruites par homologie. Cette approche de *docking* inverse à très haut débit a nécessité l'optimisation d'un logiciel de *docking* inverse développé à Reims (AMIDE V2, <https://doi.org/10.3390/ijms22147489>) pour permettre le calcul sur GPU et la soumission automatisée des ligands. À ce jour, le travail se focalise sur le développement d'une fonction de score permettant d'analyser les dizaines de millions de fichiers générés. Les résultats obtenus *in silico* et *in vitro* sur la chimiothèque nationale essentielle permettront de valider l'approche et d'ajuster la fonction de score développée. L'issue de ces deux approches sera ensuite l'obtention physique de ces molécules afin d'effectuer au moins un test *in vitro* sur la protéine virale d'intérêt ou sur le virus entier.

— Production scientifique et valorisation

Darme P., et al. (2021) AMIDE v2: High-Throughput Screening Based on AutoDock-GPU and Improved Workflow Leading to Better Performance and Reliability, *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14), p. 7489. <https://doi.org/10.3390/ijms22147489>.

ATOS (2020) L'université de Reims Champagne-Ardenne (URCA) utilise le supercalculateur d'Atos pour accélérer la recherche contre le COVID-19, Communiqué de presse, 17 juin. https://atos.net/fr/2020/communiqués-de-presse_2020_06_17/luniversite-de-reims-champagne-ardenne-urca-utilise-le-super-calculateur-datos-pour-accelerer.

Rangapanaiken J. (2020) COVID-19: 1.5 Billion Compounds to Undergo Virtual Screening, *CNRS News* [en ligne]. <https://news.cnrs.fr/articles/covid-19-15-billion-compounds-to-undergo-virtual-screening>.

Rangapanaiken J. (2020) Covid-19 : 1,5 milliard de molécules passées au criblage virtuel, *CNRS Le Journal* [en ligne]. <https://lejournal.cnrs.fr/ht-covid>.

Durée : 18 mois | Financement : 199 800 €

Partenaires

CARDIOVIR Centre hospitalier universitaire de Reims, CHU Reims | Chimie et Interdisciplinarité, Synthèse, Analyse, Modélisation – CEISAM, Nantes Université | Matrice Extracellulaire et DYNAMIQUE Cellulaire MEDyC, Université de Reims | UMR 7200, Université de Strasbourg

Coordination

Jean-Hugues Renault | jh.renault@univ-reims.fr
Institut de Chimie moléculaire de Reims, Université de Reims

RA-Covid-19 – Vague 7 | 2020

ACE2-S-Cov Inhibition de l'interaction SARS-CoV-2-S et ACE2

Objectifs

La Covid-19, causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), est devenue pandémique, en l'absence de traitement médicamenteux approuvé ou de vaccin prophylactique. La protéine du virus (S) est une cible attrayante pour le développement de molécules antivirales, et contient un domaine de liaison au récepteur (RBD) qui interagit spécifiquement avec l'ACE2, un composant essentiel du système rénine-angiotensine (SRA) qui est exprimé dans les cellules épithéliales alvéolaires pulmonaires de type II. Plusieurs études ont rapporté des résolutions de la structure du SARS-CoV-2-S complexé avec l'ACE2 humain, et les résidus impliqués dans ce complexe ont été cartographiés. Ces connaissances sont utiles pour la conception d'inhibiteurs. L'objectif de ce projet est d'évaluer l'effet d'une série de molécules brevetées ciblant l'interaction protéine SARS-CoV-2-S/ACE2. Il réunit des chercheurs ayant des compétences complémentaires en conception de médicaments (bio-informatique structurale et chimio-informatique), en chimie médicinale et en virologie.

Résultats majeurs

1) Étude du complexe ACE2/SARS-CoV-2 et développement du protocole de *docking*.

Nous avons utilisé trois méthodes et identifié deux régions à l'interface ACE2/SARS-CoV-2, à la surface de l'ACE2 où une petite molécule aurait le plus de chance de se fixer. 16 composés hétérocycliques, testés contre Ebola, et donc susceptibles d'inhiber l'ACE2, ont été fournis afin de les tester à la structure de l'ACE2. Ces molécules ont été préparées pour les étapes de *docking* à l'aide du programme GypsumDL, puis la pertinence des résultats obtenus a été challengée par trois logiciels différents. Ce protocole de *docking* a été adapté pour effectuer le criblage virtuel d'une bibliothèque chimique de plus de 10 000 composés spécifiquement conçus comme inhibiteurs d'interactions protéine-protéine, et 28 molécules supplémentaires ont été achetées auprès de Green Pharma. Ensemble, ces approches ont permis de générer 44 molécules.

2) Activité biologique des composés

Les composés ont été testés sur la lignée Vero (ATCC CCL-81). La cytotoxicité des composés a été évaluée à une concentration finale de 10 µM par un test colorimétrique (Kit *CellTiter 96 Aqueous One solution Cell proliferation assay*, Promega). Les molécules testées ne présentent pas d'effet cytotoxique significatif à cette concentration. Infection : les cellules sont mises en contact avec les molécules à une concentration finale de 1 ou 10 µM pendant 15 minutes, puis infectées par les différentes souches de SARS-CoV-2 (souche historique et Alpha) avec une MOI de 0,001. Le résultat du test à J5 a été lu par observation du tapis cellulaire car l'infection par le SARS-CoV-2 entraîne l'observation de plaques de cellules mortes. Les tests ont été répétés trois fois. Les 44 molécules testées n'ont pas montré d'effet antiviral contre la souche historique et la variante Alpha du SARS-CoV2 à 10 µM. Il reste à compléter une série de tests à une concentration de 50 µM pour tous les composés ne présentant pas de toxicité à cette concentration.

Durée : 18 mois | Financement : 93 074 €

Partenaires

UMR 7311, Université d'Orléans

Coordination

Hugues de Rocquigny | hderocquigny@univ-tours.fr
U 1259, Morphogenèse et Antigénicité du VIH et des Virus des Hépatites, Université de Tours

Flash Covid-19 | 2020

TAMAC Outils et modèles animaux pour des antiviraux contre le coronavirus

— Objectifs

L'émergence d'un nouveau coronavirus, le SARS-CoV-2 a déclenché une pandémie mondiale. Spécialistes des coronavirus depuis plus de 15 ans, nous avons très rapidement mis l'ensemble de nos capacités de recherche pour développer de nouveaux outils dédiés à l'identification de molécules chimiques inhibitrices d'activités enzymatiques du virus, et de potentiels antiviraux. Les trois partenaires impliqués dans ce projet de recherche, travaillent ensemble depuis de nombreuses années au sein de la plateforme Antiviral Drug Design Platform, membre fondateur de ChemBioScreen, une infrastructure de criblage française.

— Résultats majeurs

Les objectifs du projet, tels que précisés dans la demande de financement, étaient de : développer un essai enzymatique de criblage haut débit (HTS : robotisé, plaque 384, >10 000 molécules semaines) ; cribler une chimiothèque (collection de molécules chimiques) innovante : Fr-PPI-Chem ; développer des essais de criblage HTS sur cellules ; développer un modèle animal pertinent. Ces objectifs ont tous été atteints.

Plusieurs *hits* issus de nos criblages sont en cours de développement (TSA puis en CryoEM).

Nous avons contribué au MOA de molécule en Phase 3 contre la Covid-19.

Nous avons établi des modèles d'études (cellulaires et autres) de références dans la caractérisation d'antiviraux contre le SARS-CoV-2.

— Production scientifique et valorisation

Bosc N., *et al.* (2020) Fr-PPIChem: An Academic Compound Library Dedicated to Protein-Protein Interactions, *ACS Chemical Biology*, 15(6), pp. 1566-1574.

<https://doi.org/10.1021/acscchembio.0c00179>.

Driouich J.-S., *et al.* (2021) Favipiravir antiviral efficacy against SARS-CoV-2 in a hamster model, *Nature Communications*, 12(1), p. 1735.

<https://doi.org/10.1038/s41467-021-21992-w>.

Eydoux C., *et al.* (2021) A fluorescence-based high throughput-screening assay for the SARS-CoV RNA synthesis complex, *Journal of Virological Methods*, 288, p. 114013.

<https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2020.114013>.

Touret F., *et al.* (2020) *In vitro* screening of a FDA approved chemical library reveals potential inhibitors of SARS-CoV-2 replication, *Scientific Reports*, 10(1), p. 13093.

<https://doi.org/10.1038/s41598-020-70143-6>.

Touret F., *et al.* (2021) Preclinical evaluation of Imatinib does not support its use as an antiviral drug against SARS-CoV-2, *Antiviral Research*, 193, p. 105137.

<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2021.105137>.

Touret F., *et al.* (2021) Replicative Fitness of a SARS-CoV-2 201/501Y.V1 Variant from Lineage B.1.1.7 in Human Reconstituted Bronchial Epithelium, *mBio*, 12(4), pp. e00850-21.

<https://doi.org/10.1128/mBio.00850-21>.

Durée : 18 mois | Financement : 199 994 €

Partenaires

UMR 1068/UMR 7258, Centre de recherche en cancérologie de Marseille | Unité des virus émergents, Aix-Marseille Université

Coordination

Jean-Claude Guillemot |
jean-claude.guillemot@univ-amu.fr
Architecture et fonction des macromolécules biologiques, Aix-Marseille Université

Flash Covid-19 | 2020

PullCoVapart Neutraliser la Covid-19 en s'attaquant à son cœur catalytique pour sa réplication

— Objectifs

Les stratégies antivirales ciblant les machineries de réplication ont fait leurs preuves, avec comme bel exemple la guérison des patients infectés par le virus de l'hépatite C, ou bien encore les traitements anti-VIH permettant de réduire significativement la charge virale. Néanmoins, l'un des prérequis est une connaissance fine de la structure et de la fonction de ces complexes réplicatifs multiprotéiques. Le génome des coronavirus est un ARN simple brin de polarité (+), le plus long parmi les virus à ARN(+) (~30-kb) et, de façon paradoxale, avec une stabilité génétique supérieure aux autres virus. Il est maintenant établi que c'est l'activité 3'-5' exonucléase codée par les CoVs qui permet la correction des erreurs de synthèse. Cette activité de « relecture » explique, en partie, l'absence d'effet de la ribavirine sur les patients infectés par le SARS-CoV ou le MERS-CoV. Plus globalement, les futures stratégies anti-CoVs devront intégrer cette propriété unique pour des virus à ARN(+).

— Résultats majeurs

Le projet interdisciplinaire PullCoVapart s'est appuyé sur de solides résultats obtenus sur le SARS-CoV-2 et a combiné des méthodes en intelligence artificielle à la biochimie des protéines, afin de proposer des outils d'aide au développement d'options thérapeutiques. Afin de comprendre le fonctionnement de la machinerie de réplication du SARS-CoV-2 pour pouvoir ensuite l'enrayer, le projet avait trois objectifs :

1) Le partenaire biologiste a tout d'abord reconstitué *in vitro* le complexe protéique permettant la réplication du génome du SARS-CoV-2. Un test d'activité enzymatique (ARN polymérase) a ensuite été mis au point. Ce test d'activité est clé pour la réalisation des deux autres objectifs. En parallèle, les deux partenaires informaticiens ont : 2) modélisé *in silico* le cycle

infectieux du virus à l'échelle de la cellule unique, par le développement d'une ontologie OntoRepliCoV qui a été ensuite couplée à des modèles de simulation à événements discrets DEVS (*Discrete Event System Specification*). Le modèle DEVS conçu associe différents niveaux d'organisation, allant des différents compartiments cellulaires (membrane, cytoplasme...) aux entités moléculaires (ARN, protéines...). Ainsi, le modèle couplé apporte des informations temporelles, quantitatives et spatiales sur la propagation du virus. Une fois le modèle et les simulations enrichies par les données expérimentales (de l'objectif 1), nous nous placerons à l'échelle du tissu infecté et considérerons également la réponse immunitaire de l'hôte, par l'utilisation d'automates cellulaires (*Cell-DEVS*). Le dernier objectif a été de : 3) développer des molécules contre le complexe de réplication du SARS-CoV-2 afin de l'empêcher de fonctionner, comme « un grain de sable dans le rouage ». Plusieurs molécules générées se sont révélées actives *in vitro*.

— Production scientifique et valorisation

Ayadi A., *et al.* (2021) Combining Devs and Semantic Technologies for Modeling the SARS-CoV-2 Replication Machinery, *Annual Modeling and Simulation Conference (ANNSIM)*, pp. 1-12.

<https://doi.org/10.23919/ANNSIM52504.2021.9552040>.

Laddada W., *et al.* (2021) OntoRepliCov: an Ontology-Based Approach for Modeling the SARS-CoV-2 Replication Process, *Procedia Computer Science*, 192, pp. 487-496.

<https://doi.org/10.1016/j.procs.2021.08.050>.

Grellet E., *et al.* (2022) Replication of the coronavirus genome: A paradox among positive-strand RNA viruses, *The Journal of Biological Chemistry*, 298(5), p. 101923.

<https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101923>.

Durée : 24 mois | Financement : 198 720 €

Partenaires

Laboratoire d'Informatique et Systèmes, Aix-Marseille Université | MIND team, Laboratoire d'Informatique, du Traitement de l'Information et des Systèmes

Coordination

Isabelle Imbert | isabelle.imbert@univ-amu.fr
Architecture et fonction des macromolécules biologiques, Aix-Marseille Université

Flash Covid-19 | 2020

NMR-SARS-CoV-2-ORF8 Étude structurale de la protéine ORF8 du SARS-CoV-2 pour le développement d'inhibiteurs

— Objectifs

Nous nous intéressons aux protéines dites « accessoires » du SARS-CoV-2 (notamment ORF6, ORF7b, ORF8 et ORF9b). On soupçonne que ces protéines jouent un rôle central dans l'infection et la virulence du SARS-CoV-2 et les symptômes de la Covid-19. Ces protéines interfèrent fortement avec la réponse immunitaire de l'hôte, comme il a été montré notamment pour les protéines ORF6 et ORF8. Les fonctions et les structures de ces protéines n'étaient pas bien connues sur le SARS-CoV-1 en raison de la complexité de leur production et/ou de leur stabilité. Au laboratoire, nous utilisons un système de production acellulaire à base de germe de blé pour produire les protéines compliquées, notamment celles qui ont des parties membranaires, comme la plupart des protéines accessoires. Nous utilisons ensuite la RMN (résonance magnétique nucléaire) pour caractériser la structure et les interactions de ces protéines.

— Résultats majeurs

Dans ce contexte de pandémie mondiale, nous avons rejoint le consortium international COVID19-NMR, dont l'objectif est de partager et de combiner les connaissances et la force de travail d'un grand nombre de groupes RMN en vue de la détermination de la structure et des mesures de criblage de médicaments des ARN et des protéines du SARS-CoV-2.

Nous avons produit six des huit protéines accessoires à l'aide de notre système d'expression acellulaire, dont ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF9b et ORF14. Des spectres RMN en solution ont été enregistrés sur ces six protéines, en présence de détergents pour les solubiliser.

Nous nous sommes ensuite particulièrement intéressés à la protéine ORF6. ORF6 est entièrement soluble seulement en présence de détergents, ce qui indique qu'elle se comporte comme une protéine membranaire. Un premier spectre de RMN en solution a été enregistré et montre environ 25 % des signaux de résonance de la protéine qui ont été attribués aux résidus C-terminaux de ORF6. L'absence dans les spectres des 45 premiers résidus de la protéine indique que cette partie est impliquée dans la formation d'assemblages de haut poids moléculaire, probablement dus à des micelles détergentes. Nous avons ensuite reconstitué ORF6 en présence de lipides afin de mimer son environnement natif. Les protéoliposomes formés étant de très grande taille, ils sont analysés par RMN du solide. Des logiciels de prédictions de structure secondaire et structure 3D (AlphaFold) montrent que la protéine forme une hélice plus ou moins longue. Les spectres de RMN du solide sont en cours d'attribution et devraient permettre de confirmer la taille et la position de l'hélice. Enfin, des expériences de dynamique moléculaire montrent que ORF6 ne traverse pas la membrane, mais qu'elle se pose dessus et interagit avec les lipides.

— Production scientifique et valorisation

Altincekic N., et al. (2021) Large-Scale Recombinant Production of the SARS-CoV-2 Proteome for High-Throughput and Structural Biology Applications, *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8, p. 653148.

<https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.653148>.

Fogeron M.-L. et al., (2021) SARS-CoV-2 ORF7b: is a bat virus protein homologue a major cause of COVID-19 symptoms?, *bioRxiv* [preprint].

<https://doi.org/10.1101/2021.02.05.428650>.

Durée : 20 mois | Financement : 129 600 €

Coordination

Lauriane Lecoq | lauriane.lecoq@ibcp.fr
Microbiologie Moléculaire et Biochimie Structurale,
Université Claude Bernard Lyon 1

Flash Covid-19 | 2020

CoV2-E-TARGET Criblage d'inhibiteurs de la protéine E du SARS-CoV-2

— Objectifs

L'objectif initial du projet était de rechercher des inhibiteurs de l'activité canal de deux protéines de l'enveloppe du virus. Cet objectif était étayé par plusieurs publications faisant état d'une activité canal (viroporines) des protéines SARS-CoV-2 E et 3a. Lors de nos travaux, nous nous sommes rendus compte que ces activités canal étaient indirectes et liées à la mort cellulaire induite par ces protéines, compliquant grandement la tâche de criblage. Mais, de façon très intéressante, nous avons pu établir que la mort cellulaire induite était liée aux domaines de fixation de protéines PDZ situées dans la partie C-terminale de ces protéines virales.

— Résultats majeurs

En repositionnant le projet, nous avons démontré que les protéines virales E et 3a étaient capables d'induire des conductances endogènes aux cellules, conductances qui accompagnent la mort cellulaire. Il s'agit de courants pannexine qui sont bloqués par la carbénoxolone. Ce résultat explique les contradictions de la littérature sur les activités canal de ces protéines virales. Elles remettent en question l'idée que les protéines E et 3a sont des viroporines. En revanche, nos résultats ouvrent de nouvelles voies thérapeutiques ciblant les interactions entre ces protéines virales et les protéines de l'hôte contenant des domaines PDZ. Une observation faite est que ces protéines virales poussent les cellules à effectuer un remodelage de la forme cellulaire, sans doute en affectant les points d'ancrage à leur support.

— Production scientifique et valorisation

Montnach J., *et al.* (2021) Modelling sudden cardiac death risks factors in patients with coronavirus disease of 2019: the hydroxychloroquine and azithromycin case, *EP Europace*, 23(7), pp. 1124-1136.

<https://doi.org/10.1093/europace/euab043>.

Oliveira Mendes B., *et al.* (2022) SARS-CoV2 E and 3a proteins are inducers of pannexin currents, *bioRxiv* [preprint].

<https://doi.org/10.1101/2022.10.20.513002>.

Al-Thomali A.W., *et al.* (2022) Role of Neuropilin 1 in COVID-19 Patients with Acute Ischemic Stroke, *Biomedicines*, 10(8), p. 2032.

<https://doi.org/10.3390/biomedicines10082032>.

Alkazmi L., *et al.* (2022) Roxadustat for SARS-CoV-2 Infection: Old Signaling Raised New Hopes, *Drugs in R&D*, 22, p. 183-186.

<https://doi.org/10.1007/s40268-022-00397-0>.

Babalghith A.O., *et al.* (2022) The Potential Role of Growth Differentiation Factor 15 in COVID-19: A Corollary Subjective Effect or Not?, *Diagnostics*, 12(9), p. 2051.

<https://doi.org/10.3390/diagnostics12092051>.

Durée : 18 mois | Financement : 198 558 €

Partenaires

Respiratory viruses vaccines, Institut Pasteur, Paris

Coordination

Michel De Waard | michel.dewaard@univ-nantes.fr

Unité de recherche de l'Institut du thorax

Flash Covid-19 | 2020**FlavoCOV** Des flavones isolées de plantes halophytes et des analogues de synthèse pour lutter contre le SARS-CoV-2**— Objectifs**

La pandémie de Covid-19 démontre que les infections respiratoires virales constituent une menace permanente pour la santé mondiale. Notre objectif initial était de valider l'activité anti-SARS-CoV-2 de molécules isolées d'extraits de plantes actifs contre un coronavirus humain peu pathogène, le HCoV-229E. Des molécules naturelles ont été isolées de ces extraits et ont permis d'identifier plusieurs familles de molécules actives contre les deux virus, dont une très active contre le SARS-CoV-2. Ces molécules naturelles ont été synthétisées chimiquement afin de confirmer leur activité antivirale, mais aussi d'effectuer des modifications permettant d'améliorer leur efficacité. Ces molécules actives contre le SARS-CoV-2 peuvent servir de point de départ à la conception d'un nouveau médicament contre la Covid-19. Une déclaration d'invention a été déposée (SATT Conectus) et un projet de prématuration a été financé par CNRS Innovation, afin de consolider les résultats en vue d'un dépôt de brevet.

— Résultats majeurs

La pandémie de Covid-19 a démontré le manque de stratégie thérapeutique pour lutter contre les coronavirus humains. En testant l'efficacité antivirale des molécules contre plusieurs coronavirus humains tels que HCoV-229E et SARS-CoV-2, nous souhaitons identifier des composés capables non seulement d'être les précurseurs de traitements contre l'infection par le SARS-CoV-2, mais aussi contre tout autre coronavirus qui pourrait émerger dans le futur. Notre objectif initial était de valider l'activité anti-SARS-CoV-2 de molécules isolées d'extraits de plantes halophytes (qui poussent sur des milieux salins) actifs contre un coronavirus humain peu pathogène, le HCoV-229E.

Ces expériences ont permis de tester une quarantaine de molécules naturelles et d'identifier plusieurs familles de molécules actives contre les deux virus. Plusieurs familles de molécules ont retenu notre attention, et plus particulièrement une, très active contre le SARS-CoV-2. Les molécules de cette famille ont été synthétisées chimiquement afin de confirmer leur activité antivirale, mais aussi d'effectuer des modifications permettant d'améliorer leur efficacité, et qui pourraient être utilisées par la suite comme point de départ à l'élaboration d'un nouveau médicament. La toxicité de chaque molécule a également été testée *in vitro* sur des cellules en culture. Ces molécules pourront servir de point de départ à la conception d'un nouveau médicament contre la Covid-19. Ce consortium pluridisciplinaire composé de virologues, de phytochimistes et de chimistes a montré toute sa complémentarité au cours de ce projet, et la synergie entre les équipes a permis d'aboutir rapidement à des résultats très prometteurs. Une déclaration d'invention a été déposée à la SATT Conectus, et un projet de prématuration a été financé par CNRS Innovation (18 mois, 2022-2023) afin de consolider les premiers résultats obtenus en vue d'un dépôt de brevet.

— Production scientifique et valorisation

Déclaration d'invention (titre confidentiel), SATT Conectus, 2 février 2022.

Projet de prématuration, CNRS Innovation (18 mois, 2022-2023).

Durée : 18 mois | Financement : 198 180 €

Partenaires

BioEcoAgro UMR 1158 (ex Viollette), Institut de recherche en biotechnologie et agroalimentaire Charles Viollette, Université de Lille | UMR 7042, Laboratoire d'Innovation Moléculaire et Applications, Université de Strasbourg

Coordination

Karin Seron | karin.seron@ibl.cnrs.fr
U 1019, Centre d'Infection & d'Immunité, Virologie moléculaire et cellulaire, Institut Pasteur, Lille

Flash Covid-19 | 2020

CovidNanoMed Développement de nanoparticules contenant des candidats thérapeutiques contre SARS-CoV-2 destinés à la voie pulmonaire

— Objectifs

Les options thérapeutiques contre le SARS-CoV-2 restent encore trop limitées. Début 2020, nous avons souhaité repositionner certains antiviraux existants (contre le SARS-Cov-1, HIV-1, HCV). Afin d'améliorer leur efficacité tout en réduisant des effets secondaires, nous avons développé des formulations galéniques optimisées pour la voie pulmonaire (aérosols/sprays nasaux) en encapsulant des inhibiteurs de protéases dans des nanoparticules d'acide polylactique. Ce projet a suivi quatre étapes : 1) sélection des nanoformulations les plus efficaces (approche *in silico*, *in vitro*) et production de lots précliniques ; 2) analyse des capacités antivirales et de leur toxicité *in vitro* et *ex vivo* (culture interface air/liquide d'explants humains) ; 3) étude de leur biodistribution par imagerie corps entier après administration par voie nasale/pulmonaire de formulation fluorescente (souris et primate non humain) ; 4) analyse du relargage des drogues sélectionnées *in vitro* et *ex vivo*.

— Résultats majeurs

Ce projet a permis plusieurs avancées technologiques.

Le Camostat : nanomédicament thérapeutique

L'encapsulation du Camostat (inhibiteur d'entrée) dans des nanoparticules de l'acide polylactique augmente sa demi-vie et son efficacité *in vitro*. Une inhibition stérique de l'entrée virale par les nanoparticules potentialise cette efficacité. L'utilisation de souches fluorescentes (Wuhan - neoGreen ; mCherry - souche UK, Brésil, Afrique du Sud) permet un screening rapide d'antiviraux. Un procédé de production de Camostat encapsulé est disponible (société Adjuvatis), pour un développement pharmaceutique si les résultats *in vivo* confirment son efficacité après nébulisation/spray.

Importance des cultures d'explants pulmonaires (interface air/liquide) pour tester des activités antivirales

Le rôle des cellules ciliées et du mucus respiratoire humain est sous-estimé lors d'évaluation de candidats thérapeutiques, en modèles animaux, impactant les résultats transférables à l'homme. Nous avons dérivé des organoïdes pulmonaires mimant parfaitement ce tissu et screené des activités antivirales, en fonction des variants du SARS-Cov-2/donneurs d'explants. Cette approche s'inscrit dans la stratégie des 3R de l'expérimentation animale.

Nécessité d'étudier le parcours des nanomédicaments adressés par voie nasale et pulmonaire.

Le ciblage du tractus respiratoire pour délivrer des médicaments/vaccins par voie nasale/pulmonaire reste un défi à cause de la clairance mucociliaire. Nous développons des techniques d'imagerie (transparisation de l'arbre pulmonaire (souris), modélisation du tractus respiratoire (primate non humain)), pour analyser l'influence de la taille/charge des nanoparticules, vis-à-vis du ciblage pulmonaire/nasal d'un nanomédicament ou des souches SARS-CoV-2 fluorescentes. Ces plateformes technologiques ont renforcé nos collaborations : projet mucRNAVax (ANR-22-CE18-0038) pour développer des vaccins ARNm (SARS-CoV-2, Grippe et RSV) capables de traverser le mucus respiratoire.

— Production scientifique et valorisation

Archer F., *et al.* (2021) State of the art on lung organoids in mammals, *Veterinary Research*, 52(1), p. 77.

<https://doi.org/10.1186/s13567-021-00946-6>.

Jabeen M., *et al.* (2021) Seaweed Sulfated Polysaccharides against Respiratory Viral Infections, *Pharmaceutics*, 13(5), p. 733.

<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050733>.

Megy S., *et al.* (2020) Molecular Dynamics Studies of Poly(Lactic Acid) Nanoparticles and Their Interactions with Vitamin E and TLR Agonists Pam1CSK4 and Pam3CSK4, *Nanomaterials*, 10(11), p. 2209.

<https://doi.org/10.3390/nano10112209>.

Durée : 18 mois | Financement : 198 067 €

Partenaires

Département Infectious Disease Models and Innovative Therapies, CEA | Infections virales et Pathologie Comparée, Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement

Coordination

Bernard Verrier | bernard.verrier@ibcp.fr
UMR 5305 Vecteurs colloïdaux et transport tissulaire,
Université Claude Bernard Lyon 1

RA-Covid-19 – Vague 7 | 2020

PHOTONS Des outils de phosphorylation enzymatique pour comprendre le mode d'action des analogues de nucléotides anti-CoV-2

— Objectifs

Depuis 40 ans, les analogues nucléos(t)idiques (AN) sont les antiviraux les plus largement utilisés contre les virus à ADN et ARN, en bloquant la polymérase virale (une enzyme essentielle au cycle de vie du virus). La réussite du développement d'un AN antiviral tient à la compréhension de son mode d'action (terminateur, mutagène, etc.) et à ses limitations (résistance, excision, etc.). Cet éclairage requiert une disponibilité « rapide » des formes triphosphates des AN (ANTs) substrats des polymérases.

Le projet visait à donner un accès rapide aux ANTs par des méthodes enzymatiques innovantes. L'innovation résidait ici dans le choix d'un cocktail de phosphorylases pour conduire des réactions enzymatiques en cascade (ECR) sur les nucléosides naturels et à la validation des NAs d'intérêt pour lutter contre la polymérase nsp12 des coronavirus. Nous prévoyions également de transposer la méthode sur des enzymes immobilisées pour faciliter la purification du produit et le recyclage des enzymes.

— Résultats majeurs

Nous avons sélectionné et produit 12 phosphorylases, d'origine bactérienne ou humaine. Nous avons réalisé une étude biophysique (par DSF) de présélection (par élimination) de conditions expérimentales permettant d'optimiser la réaction de catalyse sur des substrats modèles (tampon, cofacteur, donneur de phosphate, durée, température, séquence/cascade). Un des points clés pour la réussite d'un tel développement est la méthode de suivi et d'analyse : elle doit être rapide et quantitative. Nous avons donc mis au point une méthode de suivi par HPLC analytique (temps d'analyse de 15 minutes), qui a ensuite été transposée en semi-préparatif pour la production des NTP. Nous avons couvert les trois étapes de phosphorylation, en séquentiel et/ou en cascade, et appliqué la méthode sur un analogue de nucléoside à large spectre, la ribavirine. Dans le cadre d'une collaboration avec la société ATEA Pharmaceuticals, un travail d'étude de métabolisation et phosphorylation du Bemnifosbivur, en phase clinique II contre le SARS-CoV-2, a été réalisé.

— Production scientifique et valorisation

Shannon A., *et al.* (2020) Remdesivir and SARS-CoV-2: Structural requirements at both nsp12 RdRp and nsp14 Exonuclease active-sites, *Antiviral Research*, 178, p. 104793. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104793>.

Durée : 18 mois | Financement : 89 208 €

Coordination

Karine Alvarez | karine.alvarez@univ-amu.fr
Architecture et fonction des macromolécules biologiques
UMR 7257, Réplicases Virales : Structure Mécanisme et Drug-Design, Aix-Marseille Université

RA-Covid-19 – Vague 2 | 2020

NucleoCov2 Analogues de nucléosides comme médicaments anti-CoV-2**Objectifs**

Ce projet de recherche a été consacré à la découverte d'analogues de nucléosides/nucléotides en tant qu'agents anti-SARS-CoV-2, agent étiologique de la Covid-19. À partir de la chimiothèque de notre équipe, des composés ont été sélectionnés ou synthétisés pour une évaluation en culture cellulaire (cellules Vero-E6) contre la réplication de SARS-CoV-2 (souche Wuhan, Institut Pasteur, Dr D. Muriaux, IRIM, CEMI-PAI). Une autre étape fut de mettre en place un protocole de *docking* moléculaire fiable et reproductible sur l'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp). Plusieurs logiciels (Gold, Autodock Vina et Smina) et algorithmes ou fonctions de score (PLP, Goldscore, vina) ont été testés. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec Smina (basé sur Autodock Vina) et vina comme fonction de score. Ce protocole a été établi avec le Remdesivir, utilisé ici comme composé de référence (contrôle positif dans les tests cellulaires) sur la structure RdRp.

Résultats majeurs

Sur la base des premières évaluations, il est ressorti que la cordycépine (3'-désoxyadénosine, nucléoside naturel D isolé de *Cordyceps militaris*) (*Journal of Biomolecular Structure Dynamics*, <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1850352>), et, dans une moindre mesure, l'énantiomère L-cordycépine, présentent une activité très modérée contre la prolifération virale comparativement au Remdesivir (prodrogue nucléotidique) utilisé comme référence lors de ces évaluations.

Durée : 20 mois | Financement : 117 802 €**Partenaires**

UMR 9004, Université de Montpellier

CoordinationChristophe Mathé | christophe.mathe@umontpellier.fr

UMR 5247, équipe Nucléosides & Effecteurs

Phosphorylés, Institut des Biomolécules Max-Mousseron

RA-Covid-19 – Vague 14 | 2021

MetInCoV Inhibiteurs de la N7-méthyltransférase du SARS-CoV-2 : une cible thérapeutique inhabituelle contre la Covid-19

— Objectifs

Début septembre 2022, il y avait plus de 600 millions de cas confirmés de Covid-19 et la pandémie a jusqu'à présent fait environ 6,5 millions de victimes. La vaccination a un impact important sur les hospitalisations et les décès dans un certain nombre de pays à revenu élevé, mais les limites de l'accès mondial aux vaccins signifient que de nombreuses populations restent vulnérables. Même chez les personnes vaccinées, des incertitudes demeurent quant à la durée de la protection et à l'efficacité des vaccins actuels contre les variants du SARS-CoV-2 émergents. C'est pourquoi, la découverte d'inhibiteurs antiviraux puissants et spécifiques pour lutter contre cette épidémie massive est une priorité de recherche urgente. Dans ce contexte, nous avons choisi de cibler une enzyme impliquée dans la mise en place de la coiffe de l'ARN, plus particulièrement la N7-méthyltransférase, qui a un rôle clé pour la synthèse des protéines virales.

— Résultats majeurs

En choisissant de développer de nouveaux inhibiteurs selon une approche rationnelle guidée par la structure de composés bisubstrats ciblant la N7-Méthyltransférase nsp14 du SARS-CoV-2, nous avons synthétisé 39 composés dérivés de la S-adénosyl méthionine avec une structure similaire, contenant une 5'-aminoadénosine liée à un cycle phényle disubstitué par l'intermédiaire d'un lien sulfonamide ou amide. Dans un essai biochimique, sept des 39 composés testés se sont révélés de puissants inhibiteurs de la N7-MTase nsp14, avec des IC50 allant de 19 à 80 nM. Les trois inhibiteurs les plus puissants sont des ligands très affins de la nsp14. Un des meilleurs inhibiteurs est sélectif de la N7-MTase nsp14 par rapport aux autres N7- ou 2'-O-MTases virales et, de manière intéressante, par rapport à la N7-MTase humaine (SI > 2 000). Des études de relations structure-activité cohérentes avec nos résultats de modélisation révèlent une structure de bisubstrat efficace : adénosine (occupant le site de fixation de la SAM) liée à un

groupe phényle disubstitué en para et meta positions (occupant le site de fixation de la coiffe de l'ARN) via un motif N-éthylsulfonamide. Ces résultats prometteurs ouvrent la voie au développement de nouveaux analogues de SAM bisubstrat contenant le motif N-arylsulfonamide. En effet, d'après les études de *docking*, nos inhibiteurs interagissent avec deux résidus conservés clés Arg310 et Phe426 dans la poche catalytique, qui ont été identifiés comme critiques pour l'activité de la N7-MTase nsp14, et par conséquent pour la réplication du SARS-CoV-2. Nos résultats renforcent le statut émergent de cette enzyme comme une cible valable pour les inhibiteurs antiviraux de conception rationnelle. D'autres optimisations sont en cours pour augmenter la perméabilité cellulaire de cette série d'inhibiteurs puissants de la nsp14 avec des propriétés physicochimiques adaptées à l'activité cellulaire, ce qui permettra de caractériser leur mode d'action.

— Production scientifique et valorisation

Ahmed-Belkacem R., *et al.* (2022) Bisubstrate Strategies to Target Methyltransferases, *European Journal of Organic Chemistry* [preprint].

<https://doi.org/10.1002/ejoc.202101481>.

Ahmed-Belkacem R., *et al.* (2022) Potent Inhibition of SARS-CoV-2 nsp14N7-Methyltransferase by Sulfonamide Based Bisubstrate Analogues, *Journal Medicine Chemical*, 65(8), pp. 6231-6249.

<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00120>.

Durée : 15 mois | Financement : 93 143 €

Partenaires

Architecture et fonction des macromolécules biologiques | UMR 7257, Aix-Marseille Université | Leiden University Medical Centre, Rotterdam | Unité virus émergents, Aix-Marseille Université, IRD, Inserm, IHU Méditerranée Infection

Coordination

Françoise Debart | francoise.debart@umontpellier.fr
Institut des Biomolécules Max-Mousseron – UMR 5247, Université de Montpellier, équipe ChemBioNAC

RA-Covid-19 – Vague 8 | 2020

SUD-COVID-G4 Interaction entre le domaine SUD de SARS-CoV-2 et des quadruplex de guanines (G4), criblage de ligands de G4 aux propriétés antivirales

— Objectifs

La protéine Nsp3 des coronavirus joue un rôle essentiel dans la réplication de ces virus. Plusieurs fonctions de cette protéine sont encore inconnues, et peuvent constituer des nouvelles cibles antivirales. Dans le cas du virus SARS-CoV-2, cette protéine contient un domaine unique (SUD) capable d'interagir avec des quadruplexes de guanine (G4). Ce domaine et son interaction avec les G4s sont essentiels à la réplication virale. Récemment, nous avons mis en évidence la présence d'un domaine SUD dans la protéine Nsp3 de SARS-CoV-2. Ce domaine est capable d'interagir avec des ARNs contenant des G4s, et certaines molécules inhibant cette interaction ont des propriétés antivirales. L'absence de G4 stable dans le génome de SARS-CoV-2 nous conduit à postuler l'existence d'interactions spécifiques entre le domaine SUD de Nsp3 et des G4s ARN présents dans les cellules infectées. Cette interaction pourrait participer à la réplication virale ainsi qu'à la réponse cellulaire à l'infection.

Ce projet cible l'interaction entre SUD de SARS-CoV-2 et des G4s ARN cellulaires. Nous rechercherons les ARNs cellulaires interagissant avec SUD dans des cellules infectées ou non infectées, et étudierons la présence de G4s dans ces ARNs. Nous caractériserons la capacité des G4s identifiés à interagir avec le domaine SUD de SARS-CoV-2. Ces structures G4 seront également utilisées pour cribler une large diversité de molécules chimiques pour leur capacité à inhiber l'interaction SUD/G4. Les molécules sélectionnées seront étudiées pour leurs propriétés antivirales.

— Résultats majeurs

Différentes formes de la région N-terminale de Nsp3 de SARS-CoV-2 (incluant le domaine SUD) ont été purifiées et étudiées pour leur interaction avec des G4s ARN. Cette étude, réalisée *in vitro* par HTRF (essai mis au point par notre consortium), montre que la région N-terminale de Nsp3 présente dans le cytoplasme des cellules infectées interagit avec les G4s, et que SUD constitue le domaine minimal de cette interaction.

En utilisant l'essai HTRF mis au point, nous avons étudié la capacité de plusieurs petites molécules hétérocycliques fixant les G4s (ligands de G4), à empêcher l'interaction SUD/G4. Certaines molécules empêchant l'interaction présentent une activité antivirale sur cellules A549-Ace2, à des concentrations inférieures au micromolaire. Ces molécules sont actuellement étudiées pour leurs propriétés pharmacodynamiques et antivirales dans des cellules primaires et dans un modèle animal d'infection par SARS-CoV-2.

Les méthodes de RIP et d'AP-MS ont été optimisées pour caractériser les partenaires ARN et protéique cellulaires du domaine SUD ou de formes plus longues de Nsp3 de SARS-CoV-2. Notre approche utilise des lignées cellulaires A549-Ace2 exprimant ces différentes régions de Nsp3 avec un épitope 3XFlag-HA. Cette stratégie nous a permis d'identifier différents partenaires ARN et protéique de SUD (et de Nsp3) dont nous sommes en train d'étudier le rôle au cours du processus d'infection.

Nous avons également démarré l'étude du rôle de l'interaction SUD/G4 dans la régulation de la traduction d'ARNs messagers contenant un G4 dans leurs régions non codantes. Les partenaires protéiques de SUD identifiés par notre approche pourraient en effet participer à cette régulation.

— Production scientifique et valorisation

Abiri A., et al. (2021) Unlocking G-Quadruplexes as Antiviral Targets, *Pharmacological Reviews*, 73(3), pp. 897-923. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000230>.

Lavigne M., et al. (2021) SARS-CoV-2 Nsp3 unique domain SUD interacts with guanine quadruplexes and G4-ligands inhibit this interaction, *Nucleic Acids Research*, 49(13), pp. 7695-7712. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab571>.

Brevet New 6-6 or 5-6 fused bicyclic compounds comprising Pyrimid. WO2022/129376 A1. 23/06/2022.

Durée : 19 mois | Financement : 149 580 €

Partenaires

U 1212/CNRS 5320, Université de Bordeaux | UMR 1182/UMR 7645, École Polytechnique | UMR 9187/U 1196, Institut Curie | UPR 8241, Université de Toulouse

Coordination

Marc Lavigne | marc.lavigne@pasteur.fr
UMR 3525, Chimie Biologique Épigénétique, Institut Pasteur, Paris

RA-Covid-19 – Vague 13 | 2021

NAT_DHX9 Nouvelle approche thérapeutique contre le SARS-CoV-2 ciblant un cofacteur essentiel l'ARN hélicase DHX9**Objectifs**

En collaboration avec plusieurs équipes de l'Institut de recherche en maladies infectieuses de Montpellier (IRIM), nous avons donc développé de petites molécules capables de se lier sur une hélicase cellulaire à ARN DHX9 et d'inhiber son activité. En mars dernier, au début de l'épidémie en France, nous avons réalisé une étude préliminaire, et nous avons pu montrer par immunoprécipitation que notre cible interagit avec plusieurs protéines du virus SARS-CoV-2 et que nos inhibiteurs ont des propriétés antivirales contre le SARS-CoV-2 dans le modèle A549-ACE2, sans effet cytotoxique majeur. Nous avons alors étudié les bases moléculaires des interactions des protéines virales du SARS-CoV-2 avec certaines hélicases cellulaires pour améliorer encore l'efficacité de nos molécules et la stabilité hépatique des molécules *lead* développées, ainsi que mesuré le spectre d'activité antivirale des composés optimisés *in vitro* et *in vivo*.

Résultats majeurs

En plus de l'interaction avec les protéines virales du SARS-CoV-2, l'une de nos hypothèses est que DHX9 pourrait interagir avec l'ARN génomique du SARS-CoV-2 et favoriser la traduction virale. Afin de la vérifier, nous avons construit un gène rapporteur comprenant la séquence cible potentielle de DHX9 (5'UTR de SARS-CoV-2) et la séquence codante pour un gène rapporteur (la nanoluciférase). Nous avons dans un premier temps mis au point un protocole pour transfecter efficacement la lignée A549. Après validation des clones, nous avons cotransfecté notre gène rapporteur 5'UTR-nanoLuc avec soit

DHX9, soit une autre hélicase DHX36 qui a 50 % d'homologie avec DHX9 dans des cellules de reins HEK293T et dans des cellules de poumons A549 (cellule cible du SARS-CoV-2). Nous avons observé que DHX9 n'active notre rapporteur que dans les cellules de poumon (A549) et pas dans les cellules de reins HEK293 qui sont souvent utilisées par d'autres équipes. Nos observations suggèrent qu'il pourrait exister une spécificité cellulaire pour les mécanismes entre DHX9 et l'activation du SARS-CoV-2. Afin de confirmer cette interaction entre DHX9 et le 5'UTR de SARS-CoV-2, nous avons effectué des expériences de RNA IP et nous avons également vu que DHX9 se fixe bien à l'ARN génomique de SARS-CoV-2. Dans un second temps, nous avons pu obtenir des données de stabilité métaboliques et de solubilité de nos composés, et en utilisant une approche d'optimisation raisonnée, nous avons conçu et fait synthétiser une vingtaine de nouveaux composés. Les analyses de ADEM-Tox de cette nouvelle génération de molécules montrent que certaines d'entre elles ont une plus grande demi-vie (en microsomes) et une meilleure solubilité. Nous avons testé leurs propriétés antivirales contre deux variants du SARS-CoV-2 (Bêta et Delta) et nous avons constaté que les nouvelles molécules étaient plus efficaces contre le variant Delta que contre le variant Bêta. Et nous planifions de les tester prochainement sur les variants Omicron.

Production scientifique et valorisation

Dépôt d'une demande d'invention auprès du CNRS. DI 12726-01 CNRS/SATT AxLR : Actions antivirales à large spectre contre les virus RHA.

Durée : 18 mois | Financement : 153 644 €

Partenaires

UMR 9004, Université de Montpellier

Coordination

Jean-Marie Peloponese |

jean-marie.peloponese@irim.cnrs.fr

UMR 9004 (IRIM), équipe Acteurs de la pathogénèse des infections rétrovirales, Université de Montpellier

RA-Covid-19 – Vague 6 | 2020

CRISPR-TARGET-CoV Cribles CRISPR à l'échelle du génome pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et inhiber la réplication du SARS-CoV-2

— Objectifs

Le SARS-CoV-2, agent étiologique de la pandémie de Covid-19, a causé la mort de plus de six millions de personnes. Malgré le développement rapide de vaccins, il existe un réel besoin d'apporter une meilleure compréhension des facteurs nécessaires à la réplication du SARS-CoV-2 au niveau cellulaire, notamment dans l'optique de développer des antiviraux.

Les cribles génétiques basés sur les « ciseaux génétiques » CRISPR sont des approches puissantes pour identifier les gènes cellulaires impliqués dans différents processus biologiques. Le projet CRISPR-TARGET-CoV a employé des cribles CRISPR à l'échelle du génome dans plusieurs modèles cellulaires, et identifié de nouveaux gènes humains régulant la réplication du SARS-CoV-2 et d'autres coronavirus, en étroite collaboration avec le Dr John Doench (Broad Institute, USA). Ce projet nous a permis d'établir une cartographie de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles qui pourraient être ciblées par des antiviraux.

— Résultats majeurs

Les cribles CRISPR ont été réalisés en collaboration étroite avec John Doench et la plateforme de perturbation génétique (GPP) du Broad Institute (USA), qui nous fournit les banques CRISPR ciblant le génome humain (et simien), et les banques secondaires établies sur la base de nos résultats de cribles à l'échelle du génome (cribles « primaires ») et des cribles de la littérature. GPP et John Doench ont également réalisé l'analyse bio-informatique de nos résultats, ainsi qu'une méta-analyse de ces derniers et de ceux de la littérature.

Ce projet a permis d'identifier de nouveaux gènes essentiels à la réplication du SARS-CoV-2, également importants pour des coronavirus humains saisonniers responsables de rhumes chaque hiver (HCoV-229E, HCoV-NL63) et le coronavirus hautement pathogène MERS-CoV. Cette dernière étude, sur le MERS-CoV, a été réalisée dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe de Jean Dubuisson à l'institut Pasteur de Lille (Sandrine Belouzard, Lowiese Desmaret et Yves Rouillé). En plus de l'identification de cofacteurs, le projet a permis d'identifier de nouveaux inhibiteurs cellulaires de la réplication des coronavirus, dont les mucines. De façon intéressante, nous avons aussi pu montrer qu'il était important de multiplier les modèles cellulaires et les modalités de perturbation CRISPR pour obtenir la vision la plus complètes possible des régulateurs de l'infection par les coronavirus. Cette étude a été publiée dans *Nature Genetics* (Rebendenne *et al.* : 2022).

— Production scientifique et valorisation

Jouvenet N., *et al.* (2021) Clash of the titans: interferons and SARS-CoV-2, *Trends in Immunology*, 42(12), pp. 1069-1072.

<https://doi.org/10.1016/j.it.2021.10.009>.

Rebendenne A. *et al.* (2021) Bidirectional genome-wide CRISPR screens reveal host factors regulating SARS-CoV-2, MERS-CoV and seasonal HCoVs, *Research Square* [preprint].

<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-555275/v1>.

Durée : 18 mois | Financement : 50 220 €

Coordination

Caroline Goujon | caroline.goujon@irim.cnrs.fr
UMR 9004 (IRIM), équipe Interféron et restriction
antivirale, Université de Montpellier

Flash Covid-19 | 2020

IDISCOVER Identification des facteurs impliqués dans la réplication du CoronaVirus SARS-2

— Objectifs

La question scientifique principale abordée au cours du projet IDISCOVER était d'identifier et de caractériser le mécanisme d'action des facteurs cellulaires bloquant la réplication du virus SARS-CoV-2 ainsi que des facteurs proviraux. En particulier, nous nous sommes intéressés à la famille des gènes induits par l'interféron (ISGs), impliqués dans la réponse antivirale contre de nombreux virus. Bien que l'effet antiviral de l'interféron contre le SARS-CoV-2 ait été bien décrit, seul un nombre très limité d'ISGs avaient été étudiés dans le cadre de l'infection par le SARS-CoV-2. Nous avons aussi étudié les facteurs cellulaires interagissant avec les protéines du SARS-CoV-2 et le génome viral, afin de mieux caractériser l'interactome du SARS-CoV-2 et les mécanismes nécessaires à sa réplication.

— Résultats majeurs

Nous avons conduit un crible génétique CRISPR/Cas9 afin d'identifier de nouveaux facteurs induits par l'interféron et possédant une activité antivirale contre le SARS-CoV-2. Nous avons identifié DAXX, une protéine précédemment connue pour bloquer la réplication de certains virus à ADN et du VIH, comme un puissant facteur anti-SARS-CoV-2. Nos analyses mécanistiques ont révélé que DAXX, qui réside dans le noyau, se retrouve dans le cytoplasme lors de l'infection par le SARS-CoV-2, et qu'il y bloque une étape précoce du cycle viral du SARS-CoV-2 via son activité de chaperon. Le SARS-CoV-2 a développé une stratégie de contournement de ce mécanisme antiviral, via la dégradation de DAXX au protéasome grâce à l'action de la protéine PLpro. Nous avons également étudié le mécanisme d'action des protéines IFITMs, qui bloquent la réplication du SARS-CoV-2 et agissent sur la formation de syncytia induite par l'infection. Enfin, nous avons identifié 107 nouveaux interactants cellulaires du SARS-CoV-2, et avons montré que HNRNPA2B1, ILF3, QKI, et SFPQ interagissent avec le génome viral et favorisent l'amplification de l'ARN viral.

— Production scientifique et valorisation

Buchrieser J., *et al.* (2021) Syncytia formation by SARS-CoV-2-infected cells, *The EMBO journal*, 40(3), p. e107405.

<https://doi.org/10.15252/emboj.2020107405>.

Hadjadj J., *et al.* (2022) Immunogenicity of BNT162b2 vaccine against the Alpha and Delta variants in immunocompromised patients with systemic inflammatory diseases, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 81(5), pp. 720-728.

<https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221508>.

Labeau A., *et al.* (2022) Characterization and functional interrogation of the SARS-CoV-2 RNA interactome, *Cell Reports*, 39(4).

<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110744>.

Mac Kain A., *et al.* (2022) Identification of DAXX as a restriction factor of SARS-CoV-2 through a CRISPR/Cas9 screen, *Nature Communications*, 13(1), p. 2442.

<https://doi.org/10.1038/s41467-022-30134-9>.

Monel B., *et al.* (2021) Release of infectious virus and cytokines in nasopharyngeal swabs from individuals infected with non-alpha or alpha SARS-CoV-2 variants: an observational retrospective study, *EBioMedicine*, 73.

<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103637>.

Durée : 18 mois | Financement : 199 800 €

Partenaires

UMR 944-7212, Université de Paris

Coordination

Marco Vignuzzi | marco.vignuzzi@pasteur.fr
UMR 3569, Populations Virales et Pathogénèse,
Institut Pasteur, Paris

RA-Covid-19 – Vague 11 | 2020

DARK-COVID Inhibition de la réplication du SARS-CoV-2 par des gènes non référencés et non codants dans les cellules humaines**Objectifs**

Nous avons effectué une analyse transcriptomique des cellules infectées par SARS-CoV-2 permettant d'étudier la réponse cellulaire de l'hôte à l'infection virale. En plus des gènes codants, nous nous sommes spécifiquement focalisés sur le génome non codant et les gènes transcrits en longs ARN non codants (lncRNA). Notre hypothèse est que les cellules hôtes exprimant certains lncRNA régulateurs seraient capables de résister à l'infection par SARS-CoV-2. Nos objectifs étaient d'identifier et de caractériser ces gènes lncRNA dans les cellules humaines exposées au virus au travers de trois axes permettant d'obtenir : 1) la première analyse transcriptomique complète sur des cellules humaines infectées et triées afin de mieux comprendre la réponse de l'hôte au SARS-CoV-2 (WP1) ; 2) la première description exhaustive des lncRNA sous- et surexprimés dans les cellules infectées par le SARS-CoV-2 pour sélectionner des gènes candidats régulateurs (WP2) ; 3) la première étude fonctionnelle de ces nouveaux gènes pour trouver ceux capables de moduler la réplication de SARS-CoV-2 en vue de futurs traitements personnalisés (WP3).

Résultats majeurs

Axe 1 (WP1), étude du transcriptome : terminée à 100 %. Des cellules humaines ont été infectées par SARS-CoV-2 puis triées selon leur statut d'infection par FACS. Les ARN totaux et polyadénylés ont été extraits et séquencés pour atteindre 20 millions de lectures uniques du génome humain. Axe 2 (WP2), analyse de l'ensemble des données et annotation des lncRNA : terminées à 100 %. L'analyse de l'expression différentielle a été réalisée en utilisant l'outil DESeq2 sur l'annotation des transcrits codants et non codants (GencodeV32). Parmi les gènes activés dans les cellules hôtes, on trouve les gènes répétés de la réponse interféron. De manière frappante, dans la même population (en contact avec le virus), des cellules non infectées ne montrent aucun signe d'expression génique induite par le stress, comme si les cellules infectées étaient incapables d'envoyer des signaux de réponse au stress.

Pour découvrir les nouveaux gènes induits par l'infection, nous avons utilisé un outil de profilage (Scallop). Ainsi, 5 907 nouveaux gènes ont été identifiés, dont 2 523 gènes présentant une expression différentielle significative dans le séquençage de l'ARN total et 745 gènes dans le séquençage des ARN polyadénylés.

Les lncRNA exprimés spécifiquement dans les cellules infectées par SARS-CoV-2 ont ensuite été séparés en fonction du signal de séquençage (nombre de tags de séquençage), du site d'initiation de la transcription (TSS) en classe 1 – TSS faible (176 gènes) et classe 2 – TSS fort (141 gènes). Ces deux classes ont été utilisées pour le criblage fonctionnel systématique.

Axe 3 (WP3), criblage des phénotypes : terminé à 70 %. Plusieurs lncRNA ont été sélectionnés comme gènes candidats induits par SARS-CoV-2 pour valider leur expression. L'approche de perte de fonction (déplétion des ARN par siRNA ou ASO) a permis l'identification de plusieurs lncRNAs dépendant de NFKPB et inhibant la réplication du virus. Des expériences sont en cours pour établir le mécanisme de cette régulation.

Production scientifique et valorisation

Ugo Szachnowski U., *et al.* (2022) Transcriptomic landscapes of SARS-CoV-2-infected and bystander lung cells reveal a selective upregulation of NF- κ B-dependent coding and non-coding proviral transcripts, *bioRxiv* [preprint]. <https://doi.org/10.1101/2022.02.25.481978>.

Durée : 18 mois | Financement : 136 998 €

Partenaires

UMR 3569, Institut Pasteur, Paris

Coordination

Antonin Morillon | antonin.morillon@curie.fr
UMR 3244, Dynamique de l'information génétique, équipe ARN non-codant épigénétique et fluidité du génome – Institut Curie

RA-Covid-19 – Vague 15 | 2021

SARS-CoV2 ASO Thérapie ARN d'oligonucléotides antisens ciblant la réplication et la transcription du SARS-CoV-2**Objectifs**

Il s'agit de démontrer l'activité anti-virale d'oligonucléotides antisens (ASO) dirigés contre le génome ARN du virus SARS-CoV-2 sur un modèle *in vitro* d'infection de cellules épithéliales humaines et simiesques en culture, puis de tester *in vivo* le meilleur traitement ASO sur un modèle d'infection animale validé pour démontrer l'efficacité du meilleur ASO dans un premier essai préclinique.

Résultats majeurs

Le projet SARS-CoV-2 ASO a permis de concevoir une série d'oligonucléotides antisens (ASO) dirigés contre le génome ARN du virus SARS-CoV-2 et de tester leur efficacité pour réduire la réplication virale *in vitro* sur deux modèles de cultures cellulaires. Puis le meilleur ASO a été sélectionné pour réaliser un premier essai préclinique de traitement flash de l'infection sur un modèle animal validé. Enfin, un second essai préclinique a permis de tester ce même ASO dans un protocole de traitement répété de l'infection afin de réduire plus rapidement la présence du virus dans l'organisme. Le meilleur ASO a été sélectionné théoriquement pour être efficace sur tous les variants VOC identifiés, y compris les derniers variants Omicron BA.4 et BA.5 et BA.2.75.

Production scientifique et valorisation

Barrey E., et al. (2020) Think Different with RNA Therapy: Can Antisense Oligonucleotides Be Used to Inhibit Replication and Transcription of SARS-Cov-2? [preprint v1], *Preprints* [en ligne]. <https://www.preprints.org/manuscript/202004.0412/v1>.
Dhorne-Pollet S., et al. (2022). Antisense oligonucleotides targeting ORF1b block replication of SARS-CoV-2, *Frontiers in Microbiology*, 13, p. 915202. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.915202>.

Un brevet est en cours de dépôt.

Durée : 16 mois | Financement : 155 554 €

Partenaires

UMR 0892, INRAE | UMR 1161, École nationale vétérinaire d'Alfort

Coordination

Eric Barrey | eric.barrey@inrae.fr
UMR 1313, Génétique animale et biologie intégrative, AgroParisTech

Flash Covid-19 | 2020

SARS2BlockEntry Construction de nano-ligands pour bloquer l'entrée du SARS-CoV-2**Objectifs**

La fixation du spicule (S) du SARS-CoV-2 à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) permet l'entrée du virus dans la cellule. Cibler cette interaction représente une stratégie prometteuse pour générer des antiviraux. À cette fin, notre objectif a été de sélectionner des nano-ligands protéiques capables de bloquer cette interaction. Pour ce faire, nous avons criblé par *phage display* une banque de phages codant pour une classe de protéines biosynthétiques (dénommées aReps) particulière (décrite préalablement, PMID 26517888) pour la reconnaissance du domaine d'interaction de S au récepteur. Nous avons ensuite caractérisé la capacité de ces ligands à bloquer la multiplication virale en culture cellulaire. La fusion de deux aReps neutralisantes ou leur trimérisation permet d'augmenter leur pouvoir neutralisant. Des essais de protection après administration en intranasal de hamsters infectés ont été réalisés pour quantifier leur activité protectrice.

Résultats majeurs

Nous avons sélectionné une vingtaine de ligands biosynthétiques (nommés alphaReps) spécifiques du domaine d'interaction au récepteur présent sur le Spike du SARS-CoV-2. Trois d'entre elles (F9, C2 et C7) se sont avérées neutraliser efficacement le virus. F9 et C2 se fixent avec des affinités de l'ordre du nanomolaire, et sont capables de neutraliser le virus *in vitro*. La protéine de fusion F9-C2 ou une forme trivalente d'alphaRep (C2-foldon) ont des affinité de 0,1 nM et neutralisent SARS-CoV-2 plus efficacement que leurs précurseurs monomériques. L'instillation intranasale de F9-C2 chez le hamster réduit la réplication du virus et les symptômes. De plus, F9-C2 ou C2-foldon neutralisent efficacement les variants viraux (y compris les variants Delta et Omicron). Ces résultats font de ces alphaReps des candidats d'intérêt pour développer des stratégies antivirales et pour bloquer la dissémination du virus dans l'environnement.

Le projet SARS2BlockEntry a été structurant. Il a été construit en associant le savoir-faire de quatre groupes de recherche : le groupe de Philippe Minard pour la sélection des alphaReps spécifiques, celui d'Alain Roussel pour la sélection de VHH/*nanobodies* spécifiques, l'équipe de Sophie Le Poder avec Nicolas Meunier pour les infections de hamsters, et l'équipe Coronavirus de l'unité VIM-INRAE avec Stéphanie Thébault et Bernard Delmas pour la caractérisation des propriétés biologiques des alphaReps. Les équipes de Jean Dubuisson et Xavier de Lamballerie ont également été associées à ces travaux au cours de leur développement.

Les essais de protection réalisés sur hamsters ont mis en évidence la nécessité d'augmenter le temps de résidence des alphaReps dans la cavité nasale.

Production scientifique et valorisation

Thébault S., *et al.* (2022) Biosynthetic proteins targeting the SARS-CoV-2 spike as anti-virals, *Plos Pathogens*, 18(9), p. e1010799.

<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010799>.

Demande de brevet, n° national FR2110512

Durée : 18 mois | Financement : 199 938 €

Coordination

Bernard Delmas | bernard.delmas@inra.fr
UMR 0892, Virologie et Immunologie Moléculaires,
équipe Coronavirus, INRAE

RA-Covid-19 - Vague 10 | 2020

COVAFFIT Identification d'Affitines neutralisant SARS-Cov-2

— Objectifs

Le virus SARS-CoV-2 utilise la protéine S pour reconnaître et infecter les cellules via une interaction avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). Les anticorps neutralisants bloquent l'entrée du virus en se liant à la région RBD de la protéine S qui interagit avec ACE2. Il est cependant pertinent de générer des agents thérapeutiques sur une base structurale différente des anticorps afin, d'une part, d'atteindre des épitopes potentiellement différents et, d'autre part, de disposer de molécules actives dépourvues de Fc.

L'objectif de ce projet est d'identifier des protéines d'affinité neutralisantes du type Affitines, capables de cibler des épitopes de la protéine S du SARS-CoV-2, notamment dans la région interagissant avec ACE2.

Les affitines représentent une classe de protéines d'affinité artificielles, 20 fois plus petites que les anticorps, très stables, peu coûteuses à produire, et qui, par leur polyvalence, pourront fournir des agents alternatifs contre le SARS-CoV-2.

— Résultats majeurs

Les résultats sont maintenus confidentiels en vue de leur valorisation.

Durée : 18 mois | Financement : 147 960 €

Partenaires

Virus and Immunity, Institut Pasteur, Paris | P2R Protéines recombinantes, Inserm U1232

Coordination

Frédéric Pecorari | frederic.pecorari@univ-nantes.fr
Inserm U1232, Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Nantes Angers – CRCINA

RA-Covid-19 – Vague 12 | 2021

COVENTRY Modulation de l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules

— Objectifs

Il y a en effet un besoin urgent de développer des traitements pour la Covid-19. La pandémie de Covid-19 est due au coronavirus SARS-CoV-2 qui infecte les cellules humaines par la liaison de sa protéine Spike S aux récepteurs cellulaires dont la protéine ACE2. L'entrée du virus dans la cellule après liaison à son récepteur n'est toujours pas clairement déchiffrée. On s'attend à ce que la prévention de l'entrée des cellules SARS-CoV-2 et du trafic intracellulaire puisse empêcher ou inverser la progression de la Covid-19. L'objectif de ce projet est d'identifier les médicaments empêchant ou diminuant l'entrée et le trafic des cellules du SARS-CoV-2. Pour raccourcir les applications cliniques, les médicaments déjà approuvés pour un usage humain seront examinés en vue d'une réorientation vers le traitement Covid-19.

— Résultats majeurs

Nous avons validé plusieurs médicaments qui peuvent diminuer l'entrée cellulaire d'un virus pseudotypé avec la protéine S du coronavirus SARS-CoV-2. Cela a permis de créer une nouvelle collaboration avec le CIPHE avec qui nous testerons leur effet *in vivo* dans un modèle de souris humanisée.

Durée : 9 mois | Financement : 61 784 €

Coordination

Jocelyn Laporte | jocelyn@igbmc.fr
UMR_S 1258, UMR 7104, Institut de génétique
et de biologie moléculaire et cellulaire

RA-Covid-19 – Vague 4 | 2020

COERENT Coévolution et entrée virale**— Objectifs**

Le projet COERENT vise à mieux comprendre les mécanismes de coévolution et d'entrée du SARS-CoV-2 afin de concevoir et de tester des inhibiteurs viraux. L'objectif de ce projet a été conçu dans une optique de médecine translationnelle afin de concevoir et de tester des inhibiteurs de la fusion membranaire pour répondre à la pandémie de Covid-19. Il prévoit également l'identification ultérieure du mécanisme d'action des inhibiteurs identifiés.

— Résultats majeurs

L'objectif de cette étude était de générer des antiviraux capables de perturber les étapes d'entrée du SARS-CoV-2, en particulier l'étape de fusion des membranes virales et cellulaires. Pour cela, nous avons identifié des domaines de la protéine Spike présentant des motifs de coévolution susceptibles de jouer un rôle clé dans ces événements moléculaires. Nous avons ensuite modélisé, à l'aide de nouveaux outils bioinformatiques, les capacités de liaison d'inhibiteurs peptidiques dérivés de la protéine Spike sur les réarrangements conformationnels subis par cette protéine lors de l'activation de sa fusogénicité. En parallèle, nous avons mis au point un système de pseudoparticules virales présentant la protéine Spike à leur surface, permettant ainsi l'étude des étapes d'entrée du virus sans utiliser de particules virales infectieuses de SARS-CoV-2, et facilitant grandement le criblage d'inhibiteurs. Parmi les milliers de séquences peptidique évaluées grâce aux outils bioinformatiques, nous avons sélectionné les plus prometteuses. Nous cherchons désormais à identifier les peptides présentant le meilleur compromis en termes d'efficacité d'inhibition du SARS-CoV-2 et d'absence de cytotoxicité. À cette heure, nous avons achevé l'étude de 28 des meilleurs inhibiteurs dans notre système *in vitro*. Par ailleurs, ce système de pseudoparticules virales a pu être mis à profit pour évaluer la réponse en anticorps neutralisants à la suite d'une infection par le SARS-CoV-2 ou d'une vaccination.

— Production scientifique et valorisation

Legros V., *et al.* (2021) A longitudinal study of SARS-CoV-2-infected patients reveals a high correlation between neutralizing antibodies and COVID-19 severity, *Cellular and Molecular Immunology*, 18(2), pp. 318-327.
<https://doi.org/10.1038/s41423-020-00588-2>.

Boson B., *et al.* (2020) The SARS-CoV-2 envelope and membrane proteins modulate maturation and retention of the spike protein, allowing assembly of virus-like particles, *The Journal of Biological Chemistry*, 296, p. 100111.
<https://doi.org/10.1074/jbc.ra120.016175>.

Durée : 27 mois | Financement : 149 580 €

Partenaires

UMR 7238, Sorbonne Université

Coordination

François-Loïc Cosset | flcosset@ens-lyon.fr

UMR 5308/UMR_S 1111, équipe Enveloped viruses, Vectors and Immuno-therapy, CIRI – Centre international de recherche en infectiologie

Flash Covid-19 | 2020

TargEnt-Covid-19 Découverte et développement de nouveaux antiviraux pour le contrôle et le traitement de l'infection par le SARS-CoV-2 (Covid-19)

— Objectifs

Forts de notre expertise dans le domaine de la caractérisation de nouvelles cibles thérapeutiques impliquées dans l'entrée des virus hépatiques, nous avons étudié l'entrée du virus SARS-CoV-2 dans les cellules, notamment grâce à un système de pseudovirus qui permet d'étudier spécifiquement l'entrée virale sans nécessité de structures confinées de niveau 3 comme c'est le cas pour ce type de virus. Le but de ce projet était triple : 1) isoler et purifier des anticorps issus de patients convalescents et tester leur efficacité à neutraliser le virus. Avec la progression de la pandémie, nous avons pu travailler avec différentes souches de virus, dont la souche sauvage de Wuhan, ainsi que différents variants (Alpha, Gamma, Delta et Omicron) ; 2) caractériser le rôle de la protéine de jonction serrée OCLN, facteur d'entrée du virus de l'hépatite C, dans l'entrée du SARS-CoV-2 ; 3) identifier de nouveaux facteurs impliqués dans l'entrée virale à l'aide d'un criblage de génomique fonctionnelle.

— Résultats majeurs

Le résultat principal de notre projet est l'identification de la protéine de jonction serrée OCLN, facteur hôte pour le virus de l'hépatite C, en tant que cofacteur potentiel d'entrée dans la cellule hôte du SARS-CoV-2. Par ailleurs, à l'aide d'un criblage haut débit en perte de fonction, nous avons identifié 45 potentiels facteurs d'entrée du virus dans les cellules qui sont en cours de validation. La caractérisation de ces nouveaux facteurs d'entrée potentiels pourra donner lieu à de nouvelles solutions thérapeutiques visant l'inhibition de l'entrée virale. Par ailleurs, nous avons isolé et purifié des anticorps monoclonaux issus de patients convalescents infectés par la souche de Wuhan, montrant une activité inhibitrice sur les souches Wuhan, Alpha, Gamma et Delta. Comme décrits dans de nombreuses autres études, ces anticorps ont une efficacité limitée contre la souche Omicron. Notre système de pseudovirus, mis en œuvre rapidement en cas d'apparition de nouveaux variants, est une plateforme intéressante pour le criblage d'anticorps monoclonaux et la caractérisation de leur potentiel neutralisant. Les résultats de ce travail font l'objet d'un article qui sera prochainement soumis pour publication. De plus, nous avons pu appliquer nos modèles d'infection dans une collaboration avec l'Université de Birmingham (RU), au cours de laquelle nous avons montré que l'expression des facteurs hôtes du SARS-CoV-2 est affectée par le rythme circadien du poumon et que le traitement avec des inhibiteurs ciblant le cycle circadien peut réduire l'infection par le SARS-CoV-2.

— Production scientifique et valorisation

Saviano A., et al. (2021) Liver Disease and Coronavirus Disease 2019: From Pathogenesis to Clinical Care, *Hepatology*, 74(2), pp. 1088-1100.

<https://doi.org/10.1002/hep.31684>.

Saviano A., et al. (2021) Unraveling the role of liver sinusoidal endothelial cells in COVID-19 liver injury, *Journal of Hepatology*, 75(3), pp. 503-505.

<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.07.008>.

Zhuang X., et al. (2021) The circadian clock component BMAL1 regulates SARS-CoV-2 entry and replication in lung epithelial cells, *iScience*, 24(10), p. 103144.

<https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103144>.

Durée : 18 mois | Financement : 199 800 €

Coordination

Thomas Baumert | thomas.baumert@unistra.fr
UMR_S 1110, Institut de recherche sur les maladies virales et hépatiques, Université de Strasbourg

Flash Covid-19 | 2020

CoronaPepStop Développement des peptides inhibiteurs de fusion contre l'infection à coronavirus

— Objectifs

Le projet CoronaPepStop a visé à développer des peptides inhibiteurs de fusion entre le virus SARS-CoV-2 et la cellule hôte, afin de mettre en place une nouvelle stratégie de prévention et de traitement de la Covid-19. Le travail a consisté à mettre en œuvre des techniques d'ingénierie des protéines afin d'optimiser l'effet antiviral. Afin d'évaluer l'activité inhibitrice des peptides, des tests de fusion ont été effectués dans des modèles d'infection *in vitro* et *ex vivo*, et dans des souris K18-ACE2 transgéniques *in vivo*, à partir desquels l'activité inhibitrice de la fusion, l'infection et la propagation virale ont été mesurées. Finalement, plusieurs projets collaboratifs menés au cours de ce travail ont apporté une connaissance importante dans le domaine de l'immunopathogénèse de la Covid-19 et le développement de nouvelles approches antivirales.

— Résultats majeurs

Les résultats obtenus au cours du projet CoronaPepStop indiquent que les peptides inhibiteurs de fusion réduisent fortement l'impact clinique d'une infection par le SARS-CoV-2 dans le modèle animal, fournissant ainsi une preuve de concept pour une nouvelle approche complémentaire de prophylaxie antivirale à développer dans le cadre de l'effort mondial contre la pandémie de SARS-CoV-2. Cette stratégie antivirale pourrait constituer la base d'une réponse d'urgence efficace, immédiatement après l'identification d'un nouveau virus potentiellement dangereux qui utilise un mécanisme de fusion similaire afin d'infecter les cellules. L'aérosolisation des peptides basée sur une nébulisation optimisée représente une approche antivirale novatrice, qui permettrait une distribution locale des peptides au niveau des voies d'entrée du virus dans le système respiratoire et une protection efficace contre l'infection virale. Cette approche permettrait de remplacer l'utilisation des masques, particulièrement en cas d'exposition à haut risque, et pourrait facilement se traduire par des essais cliniques chez l'homme.

Les résultats obtenus dans le cadre de ces projets collaboratifs ont permis de mieux comprendre l'immunopathogénèse de la Covid-19 chez les enfants par rapport aux adultes, avec des implications pour le développement de stratégies ciblées selon l'âge des patients, afin de tester et protéger la population. Finalement, notre étude sur l'effet du SARS-CoV-2 sur l'expression des rétrovirus endogènes (HERV) a révélé que le SARS-CoV-2 induit l'expression de la protéine HERV-W ENV, suggérant son implication dans l'immunopathogénèse de la Covid-19. Cette étude a démontré la pertinence d'évaluer HERV-W ENV en tant que marqueur de pronostic et cible thérapeutique dans les syndromes associés à la Covid-19.

— Production scientifique et valorisation

Ferren M., et al. (2021) Hamster organotypic modeling of SARS-CoV-2 lung and brainstem infection, *Nature Communications*, 12(1), p. 5809.

<https://doi.org/10.1038/s41467-021-26096-z>.

Stelitano, D., et al. (2021) Rapid and Flexible Platform To Assess Anti-SARS-CoV-2 Antibody Neutralization and Spike Protein-Specific Antivirals, *mSphere* [preprint], 6(4).

<https://doi.org/10.1128/mSphere.00571-21>.

Weisberg S. P., et al. (2021) Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum, *Nature Immunology*, 22(1), pp. 25-31.

<https://doi.org/10.1038/s41590-020-00826-9>.

Salehi H., et al. (2022) Specific intracellular signature of SARS-CoV-2 infection using confocal Raman microscopy, *Communications Chemistry*, 5, p. 85

<https://doi.org/10.1038/s42004-022-00702-7>.

Shyfrin S. R., et al. (2022) Hamster organotypic kidney culture model of early-stage SARS-CoV-2 infection highlights a two-step renal susceptibility, *Journal of tissue engineering* [preprint].

<https://doi.org/10.1177/20417314221122130>.

Balestrieri E., et al. (2021) Evidence of the pathogenic HERV-W envelope expression in T lymphocytes in association with the respiratory outcome of COVID-19 patients, *Research Paper*, 66, p. 103341.

<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103341>.

Porotto M., Moscona A., Lipopeptide fusion inhibitors as SARS-CoV-2 antivirals. Brevet PCT/US21/54789, 110138190, US Application No 63/145,453/03.02.2021.

Durée : 18 mois | Financement : 191 160 €

Partenaires

CUMC Columbia University Medical Center

Coordination

Branka Horvat | branka.horvat@inserm.fr

Immunobiologie des infections virales,

Centre international de Recherche en Infectiologie

Modélisation de la dissémination du SARS-CoV-2



Les virus respiratoires peuvent être transmis par plusieurs voies : contacts directs avec les surfaces infectées, mais aussi dans les aérosols formés de sécrétions respiratoires. Le virus du SARS-CoV-2 doit être recherché chez les patients, sur les surfaces mais aussi dans l'air pour mieux comprendre les voies de transmission et les facteurs de risque, permettant d'adapter les protocoles de soin ou les traitements et d'anticiper les risques de contamination.

La dissémination virale dans l'air fait l'objet de plusieurs projets qui étudient les gouttelettes du point de vue de leur quantité, composition, taille, température, vitesse, diffusion, durée de survie et d'infectiosité, mais aussi du point de vue de leur degré d'humidité et de séchage. Plusieurs situations sont explorées : les scènes quotidiennes réunissant des foules ; les échanges verbaux au cours desquels l'intensité de la parole, la phonétique, l'effet d'atténuation des masques, de baume sur les lèvres ou des purificateurs d'air sont aussi mesurés ; lors des repas ; dans les milieux confinés comme les hôpitaux et les chambres de patients. Différentes approches sont mobilisées : expérimentales et théoriques, mécanique des fluides numériques, chimie, biochimie, virologie, simulation numérique...

La dissémination des virus est aussi explorée dans les environnements côtiers et les eaux usées qui peuvent jouer un rôle de sentinelles. La propagation de l'infection virale est aussi étudiée en couplant des données d'incidence et de séquence génétique, ainsi que des paramètres biologiques sur la durée et la période d'infection. Le risque de propagation nosocomiale du SARS-CoV-2 est étudié grâce à des modèles prédictifs et des modèles de

simulation permettant d'optimiser les mesures et les recommandations en matière d'organisation des soins. L'étude de la circulation du virus dans la filière de transformation de la viande permettra d'évaluer les effets des mesures de prévention de la transmission aux employés, aux aliments et à l'environnement. La production de données et leur traitement, alliés à des modèles mathématiques et computationnels de la propagation de l'épidémie, contribuent à informer les choix de mesures de prévention et leur évaluation. Des travaux se basent, par exemple, sur des données de téléphonie mobile afin d'adapter en temps réel des modèles d'épidémie spatialisés (dits de « métapopulation »), d'évaluer l'impact des mesures gouvernementales et des recommandations destinées à limiter la propagation, et de produire des scénarios d'évolution. Le classement de messages Twitter grâce à des algorithmes de deep learning, contribue à apprécier les évolutions de l'efficacité du confinement. Les outils de classification automatique sont mobilisés pour l'étude en temps réel des indicateurs de santé mentale, physique et d'infection au SARS-CoV-2 à partir des appels d'urgence.

L'amélioration des connaissances sur les modes de transmission au sein de la faune sauvage, entre les animaux et l'homme est essentielle pour comprendre l'histoire des épidémies et leur émergence. Les travaux abordent la diffusion du virus SARS-CoV-2 dans la faune animale des forêts tropicales humides de la République du Congo, chez les chauves-souris du Nord Viêt Nam, mais aussi lors de la distribution et de la consommation de viande sauvage au Cambodge. Ces travaux doivent contribuer à la surveillance de l'émergence des risques zoonotiques.

P. 256

COMPRÉHENSION DE LA DISSÉMINATION DE LA PROTÉINE VIRALE DANS L'AIR

P. 256 | NANODROP

P. 257 | Eva-Covid

P. 258 | SpeeD Vel

P. 259 | SARS

P. 260 | TransporTable

P. 261 | Cacao

P. 262 | SeparationsPietons

P. 263 | DISCO

P. 264 | EPI-COV

P. 265

DÉVELOPPEMENT DE MODÈLES MATHÉMATIQUES DE PRÉDICTION

P. 265 | MOD-COV

P. 266 | NODS-Cov2

P. 267 | PHYEPI

P. 268 | SACADA

P. 269

DONNÉES, MODÈLES MATHÉMATIQUES ET COMPUTATIONNELS, MÉTA-ANALYSES POUR LA PRISE DE DÉCISION SUR LES MESURES SANITAIRES ET LES TRAITEMENTS

P. 269 | EVALCOVID-19

P. 270 | ABM-EPISPREAD

P. 271 | MPCUII

P. 272 | NoCOV

P. 273 | PEDONCOVID

P. 274 | DigEpi

P. 275 | COPREG

P. 276 | living-NMA-covid

P. 277 | COVEHPAD

P. 278 | COSAM

P. 279 | COVID-METAFLAM

P. 280

ÉMERGENCE DU RISQUE ZONOTIQUE

P. 280 | SO-VIET-BAT

P. 281 | SPILLBACK

P. 282 | DisCoVer

P. 283 | ZooCov

Flash Covid-19 | 2020

NANODROP Contamination par aérosols nanométriques et micrométriques

— Objectifs

Le projet ANR Nanodrop avait pour but d'examiner la taille des gouttes et gouttelettes produites par la toux et l'éternuement, afin d'apporter une aide à l'étude de la propagation des maladies respiratoires, telles que la Covid-19, par la voie des aérosols.

— Résultats majeurs

Le principal résultat de l'étude est que les gouttes de petite taille sont présentes en quantité abondante, et peuvent par conséquent provoquer une contamination aisée à grande distance.

Une ré-analyse des données existantes a mis en évidence une loi dite « de Pareto », c'est-à-dire que le nombre de gouttes d'un certain diamètre est inversement proportionnel à une puissance de ce diamètre. Par la suite, de multiples simulations numériques d'un modèle mécanique de la toux et des éternuements, connu sous le nom de « machine à tousser » (*cough machine*), ont de nouveau produit cette loi de Pareto. Dans une troisième phase, en collaboration avec l'équipe du professeur Lohse, une expérience de laboratoire a été réalisée sur une machine à tousser. Cette expérience révèle à nouveau l'apparition de gouttes nombreuses de très petite taille, mais cette fois avec une distribution de taille dite « Log-Normale », avec un pic large entre un et dix microns. Les distributions de Pareto sont probablement dues à une superposition de lois Log-Normales pour divers types d'émissions de gouttes se produisant en parallèle. Un article est en cours de soumission. La conséquence la plus immédiate de la présence d'un grand nombre de gouttes de taille inférieure à dix microns, que ce soit du fait des distributions de Pareto ou Log-Normale, est l'extrême dangerosité des exhalations comme la toux et l'éternuement. En effet, les gouttes de ces tailles peuvent se propager sur de grandes distances sans retomber au sol, suivant la turbulence de l'air à la manière d'un scalaire passif (par exemple un gaz coloré).

— Production scientifique et valorisation

Balachandar S., *et al.* (2020) Host-to-host airborne transmission as a multiphase flow problem for science-based social distance guidelines, *International Journal of Multiphase Flow*, 132, p. 103439.

<https://doi.org/10.1016/j.ijmultiphaseflow.2020.103439>.

Pairetti C., *et al.* (2021) On shear layer atomization within closed channels: Numerical simulations of a cough-replicating experiment, *Computers & Fluids*, 231, p. 105125.

<https://doi.org/10.1016/j.compfluid.2021.105125>.

Kant P., *et al.* (2022) Bags mediated film atomization in a cough machine, *arXiv* [preprint].

<https://doi.org/10.48550/arXiv.2202.13949>.

Durée : 13 mois | Financement : 32 400 €

Partenaires

MIT

Coordination

Stéphane Zaleski |

stephane.zaleski@sorbonne-universite.fr

Institut Jean Le Rond d'Alembert, Sorbonne Université

RA-Covid-19 – Vague 13 | 2021

Eva-Covid Évaporation de gouttes de fluides respiratoires porteuses de virus en fonction de leur environnement, génération et composition

— Objectifs

Ce projet s'articule autour de la prise de conscience du problème du séchage complexe, qui est au cœur de la transmission de virus par voie aérosol. En effet, les gouttes émises s'évaporent dans l'air ambiant, ce qui conditionne leur vitesse de chute, et donc le temps de suspension de l'aérosol, mais également l'environnement immédiat des virus. Cependant, ce séchage et tous les phénomènes en résultant dépendent fortement de la composition du fluide, une complication souvent négligée dans la littérature qui assimile les gouttes expirées à des gouttes d'eau pure. Nous avons défié cette hypothèse simplificatrice en déployant une approche combinant expériences et calculs, et balayant plusieurs disciplines comme la physicochimie, la mécanique des fluides et la microbiologie. Nous avons ainsi abordé simultanément l'ensemble des phénomènes pouvant être impliqués dans la transmission, afin d'obtenir leurs temps caractéristiques et donc leur importance.

— Résultats majeurs

La salive est un fluide thermodynamiquement non idéal. Cette donnée thermodynamique permet notamment de quantifier précisément le rayon d'équilibre atteint par une goutte de salive à une humidité relative donnée, qui est d'environ 20 % du diamètre initial. Dans la salive, la diffusion mutuelle dépend fortement de la concentration en eau. Nous avons extrait cette donnée qui permet d'améliorer la précision des calculs. La survie des virus dans une goutte de salive évolue de manière non monotone avec l'humidité de l'air. Cette observation, déjà présente dans la littérature, est ici consolidée avec une approche plus précise qui permet également de montrer que les virus ne se désactivent pas pendant la phase d'évaporation, mais plutôt pendant que les gouttes restent en suspension à leur taille d'équilibre. La non-monotonie résulte de deux mécanismes opposés, et sa généralité mérite d'être étudiée.

Par ailleurs, nous montrons qu'au bout d'une heure, la charge virale a diminué d'un facteur 100, ce qui diminue la probabilité d'une contamination par des gouttes suspendues et accumulées dans l'air ou sur des surfaces pendant des heures. Les gouttes de taille « moyenne » sont les plus contaminantes. La taille des gouttes est cruciale pour déterminer leur temps de suspension. Néanmoins, le raisonnement classique consistant à identifier une taille moyenne est inadapté. À partir de données de la littérature, nécessitant une correction, nous montrons que, si les gouttes de quelques microns sont effectivement les plus nombreuses, elles ne représentent que très peu de volume. Or, la charge virale est une grandeur volumique. Ainsi, ces gouttes ne sont pas adaptées pour la transmission. Les très grosses gouttes non plus, pour une autre raison : leur temps de suspension est trop court. Nous identifions donc que les gouttes de 40-100 microns sont les porteuses les plus probables de virus pour la transmission aéroportée.

— Production scientifique et valorisation

Merhi T., *et al.* (2022) Assessing suspension and infectivity times of virus-loaded aerosols involved in airborne transmission, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 119 (32), p. e2204593119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2204593119>.

Durée : 12 mois | Financement : 127 344 €

Coordination

Kevin Roger | kevin.roger@ensiacet.fr
UMR 5503, Laboratoire de Génie Chimique,
Institut National Polytechnique de Toulouse

RA-Covid-19 – Vague 7 | 2020

Speed Vel Étude de la vitesse des gouttelettes exhalées dans la parole

— Objectifs

Les conversations ont été identifiées comme des situations à risque accru d'exposition au SARS-CoV-2 en raison d'une forte production de gouttelettes dans l'air expiré. Jusqu'à présent, les recherches ont surtout concentré leur attention sur l'impact de la parole sur le nombre de gouttelettes exhalées. Au cours de trois expériences, nous avons ainsi analysé les multiples mesures qui caractérisent la dissémination spatiale des gouttelettes : la vitesse et le débit de l'écoulement de l'air par un anémomètre à fil chaud (étude 1) et par un système d'Évaluation Vocale Assistée (EVA, étude 1) ; les vitesses de l'écoulement de l'air à la sortie de la bouche en considérant trois positions dans l'espace par trois anémomètres à fil chaud (étude 2) ; le nombre et la taille des gouttelettes émises en fonction du temps (étude 3) par un analyseur des gouttelettes. Dans les trois expériences, nous avons manipulé différentes conditions phonétiques (prosodie, identité segmentale, intensité sonore).

— Résultats majeurs

Les résultats préliminaires du projet Speed-Vel ont montré que : 1) la parole projetée entraîne une augmentation du nombre et de la taille des gouttelettes exhalées par rapport à la parole normale ; (2) la parole projetée entraîne une augmentation du débit et des vitesses d'air exhalé à la sortie de la bouche par rapport à la parole normale ; (3) le nombre et la taille des gouttelettes varient en fonction du type de consonnes produites : par exemple, ces mesures augmentent de manière significative lors de la production de plosives voisées par rapport aux fricatives non voisées. Plus généralement, les résultats de cette recherche nous ont fourni des données de référence sur la diffusion des gouttelettes dans la parole, qui peuvent être employées pour la calibration des dispositifs de protection (distance physique, masques). Cette recherche nous a aussi apporté des données physiologiques inédites avec un corpus conséquent qui pourra alimenter les futurs modèles de production de la parole.

En raison de sa nature interdisciplinaire, le projet Speed Vel a également donné lieu à une collaboration stricte entre des chercheurs de différents domaines scientifiques (phoniatrie, linguistique, physique). Le projet a en effet vu l'interaction directe de scientifiques de l'Hôpital de la Conception à Marseille, du Laboratoire Parole et Langage à Aix-en-Provence et de l'Institut Universitaire des Systèmes Thermiques Industriels (IUSTI) à Marseille. Ce projet a également permis d'adapter l'anémomètre à fil chaud, une méthodologie fréquemment utilisée en dynamique des fluides et inhabituelle en linguistique, à l'étude de la parole. L'application de cette méthode a permis d'obtenir des mesures de vitesse d'écoulement de l'air en fonction de la parole avec une haute précision temporelle.

Durée : 15 mois | Financement : 121 314 €

Partenaires

UMR 7343, Aix-Marseille Université

Coordination

Antoine Giovanni | antoine.giovanni@ap-hm.fr
UMR 7309, Laboratoire Parole et Langage,
Aix-Marseille Université

RA-Covid-19 – Vague 15 | 2021

SARS Salive et Aérosolisation par la Parole**— Objectifs**

Notre compréhension des vecteurs de transmission du SARS-CoV-2 progresse rapidement. Le rôle important des aérosols devient clair, et comme la phonation produit des aérosols, la parole s'est avérée être un mécanisme de transmission virale pernicieux, invisible, mais puissant entre les individus asymptomatiques dans la pandémie de Covid-19. Pour contrôler la transmission et développer des stratégies d'atténuation, il est donc crucial de mesurer à la fois la quantité d'aérosols produits par un individu parlant, et la quantité transportée et reçue par un interlocuteur potentiel. Cependant, ces « sprays » biologiques sont difficiles à caractériser, car ils sont intermittents, faibles, ont une échelle de taille drastiquement large (entre 1 et 1 000 microns), et se déplacent rapidement (vitesse de quelques mètres par seconde). Dans ce projet, nous lèverons cette barrière technologique en exploitant les capacités d'un dispositif optique d'holographie en ligne digitale.

— Résultats majeurs

Le projet a permis d'explorer une première méthode d'analyse de la taille des gouttes émises lors de la phonation avec une approche de *time-shift* qui s'est montrée décevante. Ceci nous a conduits à demander un report de la fin du projet à l'été 2023.

Entretemps, nous nous sommes tournés vers une approche utilisée dans les études d'aérosols industriels : la technique d'holographie en ligne. Cette approche a été concluante. Nous avons pu démontrer sa faisabilité à obtenir non seulement la distribution de tailles de gouttes à la phonation de consonnes ou de voyelles, mais également à explorer le mécanisme lui-même d'atomisation en film-filament-gouttes. Nous sommes en train d'écrire un article de méthode à ce sujet tout en faisant les démarches pour acheter une caméra rapide capable de générer de tels hologrammes.

Le projet a permis entre autres de former un nouveau consortium à Montpellier sur l'étude de la physique de la transmission virale d'un porteur à un receveur. Le projet SATIS rassemble des biophysiciens, des mécaniciens des fluides, des physiciens de la matière molle, des virologues et des linguistes. Il est financé par le LabEx Numev de l'IdEx MUSE de Montpellier.

Enfin, nous avons étudié avec les collaborateurs de Princeton, l'effet de la présence de masques faciaux sur les distances atteintes par le souffle potentiellement chargé en particules virales. Étude qui a donné lieu à une publication. En effet, les masques sont largement utilisés pour atténuer la propagation des maladies infectieuses. Si leur objectif principal est de filtrer les gouttelettes pathogènes, les masques représentent également une barrière poreuse au flux d'air expiré et inhalé. Nous avons montré comment un masque confine les flux expirés à quelques dizaines de centimètres devant une personne qui respire ou parle.

— Production scientifique et valorisation

Bourriane P., *et al.* (2021) Quantifying the effect of a mask on expiratory flows, *Physical Review Fluids*, 6(11), p. 110511. <https://doi.org/10.1103/PhysRevFluids.6.110511>.

Durée : 28 mois | Financement : 154 672 €

Coordination

Manouk Abkarian | manouk.abkarian@umontpellier.fr
U 1054, Centre de biochimie structurale,
Université de Montpellier

RA-Covid-19 - Vague 15 | 2021

TransportTable Transport et dépôt de gouttelettes et d'aérosols au-dessus d'une table. Application au contrôle de la pandémie de Covid-19

— Objectifs

Les interactions sociales sans masque ont souvent lieu autour d'une table : aux cafés, bars et restaurants, ou dans des réunions professionnelles ou privées... Non seulement ces interactions se font souvent sans masque, mais les distances à table sont souvent inférieures au mètre, ce qui en fait des situations à risque pour la transmission de la Covid-19. Dans TransportTable, nous utilisons la mécanique des fluides numérique pour calculer l'écoulement et le transport de pathogènes lors d'interactions sociales autour d'une table, en présence d'une personne infectée, avec pour objectif d'identifier comment la présence d'une table contrôle le transport des gouttelettes infectieuses exhalées, par des personnes infectées asymptomatiques notamment.

— Résultats majeurs

TransportTable nous a permis de montrer que la présence d'une table entre deux personnes en interaction sociale a deux effets sur les risques de transmission : le premier effet, indirect, est celui de fixer entre les personnes une distance réduite compatible et de rendre possible l'inhalation de gouttelettes émises moins d'une seconde plus tôt. D'autre part, les jets exhalés de respiration, paroles, rires, peuvent interagir avec la table. Celle-ci influe sur la direction de propagation des jets, en limitant la dynamique propre et en favorisant les effets thermiques, ce qui limite généralement la portée des jets. Toutefois, la concentration locale en gouttelettes peut augmenter, ce qui favorise la transmission. La table a donc un effet complexe, ce qui ne manquera pas de susciter d'autres études sur le sujet. L'étude des micro-environnements sur la transmission est un champ d'étude à explorer pour mieux comprendre les dynamiques de transmission. Plus généralement, l'étude des micro-environnements a aussi permis d'explorer l'effet d'écoulements extérieurs sur la dispersion des gouttelettes et de les coupler à des travaux de modélisation macroscopique des risques de transmission, en collaboration avec le Dr Alexandre Nicolas, de l'Institut Lumière Matière (ILM) de Lyon.

— Production scientifique et valorisation

Garcia W., *et al.* (2021) Model-based assessment of the risks of viral transmission in non-confined crowds, *Safety Sciences*, 144, p. 105453.

<https://doi.org/10.1016/j.ssci.2021.105453>.

Mendez S., *et al.* (2022) From microscopic droplets to macroscopic crowds: Crossing the scales in models of short-range respiratory disease transmission, with application to COVID-19, *HAL open science* [preprint].

<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03745751/document>.

Durée : 22 mois | Financement : 95 312 €

Coordination

Simon Mendez | simon.mendez@umontpellier.fr
UMR 5149, Institut Montpelliérain Alexander
Grothendieck, Université de Montpellier

Flash Covid-19 | 2020**Cacao** Quantification et propagation du SARS-CoV-2 dans l'air ambiant et les fomites des patients atteints de Covid-19**— Objectifs**

Les précautions recommandées pour contrôler l'infection Covid-19 comprennent l'utilisation d'un masque chirurgical dans la plupart des situations de soins, afin de limiter la contamination des muqueuses par de grosses gouttelettes. Cependant, plusieurs procédures respiratoires invasives peuvent générer des aérosols de fines particules, nécessitant l'utilisation d'un masque N95 ou FFP2. L'oxygénothérapie à haut débit (OHD) est de plus en plus utilisée à la place du masque à oxygène conventionnel (MOC) pour traiter les patients souffrant d'une insuffisance respiratoire de novo, mais son débit de gaz élevé suscite des inquiétudes quant au traitement par aérosols de petites particules infectieuses et à la propagation de l'infection. Notre objectif est d'étudier la contamination de l'environnement par le SARS-CoV-2 en fonction de la modalité d'oxygénothérapie et les caractéristiques des chambres des patients. Nous profiterons de l'essai clinique COVIDICUS, récemment financé, dans lequel 600 patients seront inclus pour étudier l'efficacité de diverses modalités d'oxygénothérapie et des corticostéroïdes chez les patients atteints de Covid-19 sévère. Des échantillons de l'environnement, y compris de l'air et des surfaces de la chambre des patients Covid-19, seront prélevés à six reprises au cours des 24 premières heures, à l'aide d'un BioSampler ou d'un dispositif VIVAS (pour l'air) et d'écouvillons Dacron préhumectés pour les surfaces. Des analyses virologiques seront effectuées afin de détecter et de quantifier la présence de SARS-CoV-2 et d'évaluer son infectiosité par culture virale. Des méthodes d'analyses spécifiques

seront mises au point. Nous étudierons la contamination des chambres des patients à l'aide d'une modélisation statistique à effets mixtes. Ce projet fournira des données importantes sur le risque viral pour les personnels de santé, et donc pour les autres patients hospitalisés, qui seront utiles à comparer dans d'autres contextes. En comparant les données provenant de différents milieux et de pratiques des unités de soins intensifs (USI), il sera possible d'identifier les meilleures pratiques pour prévenir l'expansion du SARS-CoV-2 en milieu hospitalier et pour protéger au mieux le personnel soignant.

— Production scientifique et valorisation

Lê M. P., *et al.* (2020) Pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir oral solution to treat COVID-19 in mechanically ventilated ICU patients, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 75(9), pp. 2657-2660.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkaa261>.

Lescure F.-X., *et al.* (2020) Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series, *The Lancet Infectious Diseases*, 20(6), pp. 697-706.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30200-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30200-0).

Durée : 18 mois | Financement : 183 185 €**Coordination**

Lila Bouadma | lila.bouadma@aphp.fr
INSERM UMR 1137, Laboratoire Infection, Antimicrobials,
Modelling, Evolution – IAME

RA-Covid-19 – Vague 1 | 2020

SeparationsPietons

Mesure des séparations entre piétons dans différents scénarios pour une évaluation des risques de transmission virale au sein de foules

— Objectifs

Le projet a permis la collecte de données empiriques sur les distributions de distances de séparation et d'orientations relatives entre piétons dans différentes situations quotidiennes impliquant des foules, à partir des vidéos filmées de dessus en résolution dégradée (pour empêcher toute identification personnelle) et traitées de manière semi-manuelle. Ces données ont été couplées à une batterie de modèles *ad hoc* de transmission virale, ce qui a abouti à un classement robuste des scénarios suivants selon les risques de transmission qu'ils présentent : les voies piétonnes à sens unique et les voies à double sens ; les marchés ouverts ; les stations de métro/train en période pandémique ; les terrasses de café.

Ce premier projet, conclu par une publication soumise en décembre 2020, s'est poursuivi avec une collaboration avec l'IMAG (Montpellier) pour affiner les modèles de transmission virale utilisés, en les ancrant dans des simulations de dynamique des fluides.

— Résultats majeurs

Le projet a abouti à un classement d'apparence très robuste des scénarios impliquant des foules en milieu non confiné selon les risques de transmission virale, mettant en tête de liste, parmi les scénarios étudiés, les terrasses de café. Les modèles testés n'ont par ailleurs pas mis en valeur de réel avantage à l'imposition d'une circulation piétonne à sens unique, à densité égale ; en revanche, la disposition géométrique des files d'attente peut être optimisée pour limiter les risques.

En dehors de ces résultats à retombées pratiques directes, une nouvelle collaboration avec Simon Mendez (CNRS/IMAG) a été initiée dans le prolongement du projet.

Enfin, les données piétonnes collectées ont été mises en libre accès, avec une utilité potentielle pour l'étalonnage de modèles de dynamique piétonne.

— Production scientifique et valorisation

Garcia W., *et al.* (2021) Model-based assessment of the risks of viral transmission in non-confined crowds, *Safety Science*, 144, p. 105453.

<https://doi.org/10.1016/j.ssci.2021.105453>.

Mendez S., *et al.* (2021) Fluid dynamical simulations of coronavirus-laden respiratory droplets: Mind the wind and ambient air flows! *HAL science ouverte* [en ligne]. hal-03480895.

<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03480895>.

Résumé préliminaire pour les décideurs transmis en septembre 2020.

Communications presse : HuffPost, FranceTVInfos, LyonMag...

Site grand public du projet : <https://seppieton.herokuapp.com>.

Durée : 8 mois | Financement : 24 678 €

Coordination

Alexandre Nicolas | alexandre.nicolas@polytechnique.edu
UMR 5306, Institut Lumière Matière, Université
Claude Bernard Lyon 1

RA-Covid-19 – Vague 5 | 2020

DISCO Dissémination et Stabilité du SARS-CoV-2 dans l'environnement côtier

— Objectifs

L'émergence du nouveau coronavirus humain, le SARS-CoV-2, accompagnée de sa propagation mondiale menant à la pandémie nous rappelle, s'il en était besoin, le danger sanitaire que représentent les coronavirus. Le génome du SARS-CoV-2 ayant été détecté dans les eaux usées brutes, la possibilité existe que le SARS-CoV-2 puisse, éventuellement, contaminer l'environnement par le biais des rejets d'eaux usées. D'autres virus humains étant connus pour être transmis par les eaux ou les aliments contaminés par les eaux usées humaines, la possibilité d'une contamination environnementale par le SARS-CoV-2 est envisageable. Le milieu côtier, soumis à une forte pression anthropique, est particulièrement à risque, comme en témoigne, par exemple, la contamination des huîtres par les norovirus humains. Le but du projet DISCO est d'étudier la dissémination et la stabilité du SARS-CoV-2 dans l'environnement côtier en France.

— Résultats majeurs

Le projet DISCO représente la première démonstration de la survie de coronavirus dans de l'eau de mer, pendant plusieurs semaines à 4°C, et une perte de l'infectiosité rapide à 24°C. Dans le cadre du réseau Opébine, le protocole développé dans le cadre de ce projet DISCO pour l'échantillonnage à l'aide de capteurs passifs a été testé avec succès lors d'une étude pilote de la surveillance épidémiologique des eaux usées, permettant d'envisager l'utilisation des capteurs passifs soit sur le réseau d'eaux usées, soit en environnement marin côtier. Le DEPv, tout comme le SARS-CoV-2 inactivé, peut être filtré et accumulé dans les tissus digestifs des huîtres, mais avec une efficacité inférieure à un virus entérique humain. La méthode ISO 15216, méthode normative appliquée pour détecter les virus humains dans les coquillages, peut être appliquée pour détecter les coronavirus. Les huîtres contaminées par du DEPv peuvent être conservées pendant 24 à 72 heures à +4° ou -20°C, sans perte d'information en termes de génome viral.

— Production scientifique et valorisation

Desdouits M., et al., (2021) Can shellfish be used to monitor SARS-CoV-2 in the coastal environment?, *Science of The Total Environment*, 778, p. 146270.

<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146270>.

Vincent-Hubert F., et al. (2022) Development of passive samplers for the detection of SARS-CoV-2 in sewage and wastewater, application for the monitoring of sewage, *Science of The Total Environment*, 883, p. 155139.

<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.155139>.

Barbé, L., Schaeffer J., Besnard A. et al. (2022) SARS-CoV-2 whole genome sequencing using oxford nanopore technology for variant monitoring in wastewaters, *Frontiers in Microbiology*, 13, p. 889811.

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.889811>.

Barbé L. (2021) Séquençage de génomes complets du SARS-CoV-2 dans les eaux usées. 16^e Congrès annuel de la Société Française de Microbiologie, 22-24 septembre, Nantes.

Bruneau A., et al. (2021) Plan d'action SARS-CoV-2, DDTM17 commission des cultures marines de la Rochelle, 29 novembre.

Le Guyader F.S., Human viruses are everywhere : what about coastal environments? Food Brussels, 1^{er} octobre 2021, (webinaire).

Le Guyader F.S., SARS-CoV-2 detection in oyster: method and field study (2021). EURL Foodborne viruses [en ligne], 2-3 juin.

Durée : 12 mois | Financement : 126 848 €

Partenaires

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

Coordination

Soizick Le Guyader | Soizick.Le.Guyader@ifremer.fr
Santé, Génétique et Microbiologie des Mollusques (SG2M), Institut français de recherche pour l'exploitation de la mer

RA-Covid-19 – Vague 5 | 2020

EPI-COV Épidémiologie environnementale de la COVID-19 en Guyane française : combiner eDNA et biogéographie pour prédire les futurs pics épidémiques

— Objectifs

Le projet EPI-COV avait pour objectif de : 1) détecter la présence du SARS-CoV-2 dans les eaux usées en Guyane française ; 2) suivre l'évolution de l'épidémie à travers l'analyse des eaux usées ; et 3) suivre l'évolution des variants du SARS-CoV-2 dans le temps sur une partie du territoire guyanais. Le projet EPI-COV a démarré le 15 septembre 2020, notamment avec le recrutement d'une chercheuse sénior (G. Riviera-Ingraham) basée en Guyane et assurant les échantillonnages mensuels d'eaux usées et le traitement des échantillons d'eau au laboratoire de Cayenne. Aussi, le Centre IRD de Cayenne a mis à disposition un technicien hydrologue IRD (J.C. Doudou) accompagnant G. Riviera-Ingraham sur le terrain, mais assurant également la logistique du projet (circuit d'échantillonnage, prise de contact avec les partenaires locaux, réservation des véhicules IRD, etc.). Nous avons utilisé des approches de qPCR (détection) et de séquençage MinIon (détection de variants) dans le cadre de ce projet.

— Résultats majeurs

Nous avons développé des réseaux de collaboration avec la Préfecture de la Guyane, la Collectivité territoriale de Guyane, l'Agence régionale de Santé, Santé publique France, la Communauté d'agglomération des communes, les mairies des différentes communes, les hôpitaux de Cayenne, Kourou, Saint-Laurent-du-Maroni, et l'Institut Pasteur de la Guyane. L'ensemble de ces partenaires nous a permis de nous rendre sur les sites de collecte des eaux usées.

Chaque mois, les échantillons d'eaux usées collectés ont été analysés par RT-qPCR afin de détecter la présence du virus, et donc de suivre l'évolution de l'épidémie sur l'ensemble du territoire guyanais. Les résultats de RT-qPCR nous ont permis, mois après mois, d'informer les autorités locales telles que l'ARS, la Préfecture et la CTG, sur le nombre et la localisation des sites de refoulement des eaux usées positifs au SARS-CoV-2. Pour cela, nous avons généré des cartes de présence/absence du virus. Nos travaux ont donc permis de détecter la présence du virus dans les eaux usées, et de suivre l'évolution de l'épidémie. Nous avons également pu montrer que l'analyse génétique des prélèvements nasopharyngés et des eaux usées permettent d'obtenir une meilleure information quant à la diversité des variants/lignées circulant sur l'ensemble du territoire, et incluant également les porteurs asymptomatiques.

— Production scientifique et valorisation

Cherif E., *et al.* (2022) ONTdeCIPHER: An amplicon-based nanopore sequencing pipeline for tracking pathogen variants, *Bioinformatics* 38(7), pp. 2033-2035. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btac043>.

Institut de recherche pour le développement, page consacrée au projet :

<https://www.ird.fr/epidemiologie-environnementale-du-covid-19-en-guyane-francaise>

Combe M. (2020) Anticiper l'émergence des maladies infectieuses grâce à l'ADN environnemental, Journées scientifiques du Gis-IRISTA, 27 octobre.

<https://www.ird.fr/covid-19-recherches-et-sante-en-guyane-et-au-dela-journee-scientifique-du-gis-irista>.

Laporte S. (2020) L'IRD lance des analyses pour surveiller la présence de Covid-19 dans les eaux usées, *France Info*, 21 octobre. <https://lalere.francetvinfo.fr/guyane/l-ird-lance-des-analyses-pour-surveiller-la-presence-de-covid-19-dans-les-eaux-usees-884666.html>.

Ulysse E. (2020) Covid-19 : L'IRD a lancé une étude pour détecter la Covid-19 dans les eaux usées de Guyane, *Outremers 360°*, 21 octobre.

<https://www.outremers360.com/bassin-atlantique-appli/covid-19-lird-a-lance-une-etude-pour-detecter-la-covid-19-dans-les-eaux-usees-de-guyane>

Durée : 16 mois | Financement : 149 482 €

Partenaires

USR 3456, Université de Guyane

Coordination

Marine Combe | marine.combe@ird.fr

UMR 5554, Institut des Sciences de l'Évolution de Montpellier, IRD

Flash Covid-19 | 2020

MOD-COV Modélisation de la dissémination de Covid-19 à l'hôpital

— Objectifs

La pandémie de Covid-19 a exposé les établissements de santé à des défis majeurs : 1) une forte demande de lits disponibles et une saturation des hôpitaux dédiés aux patients atteints de la Covid-19 ; 2) une désorganisation à grande échelle de l'ensemble du système de santé ; et 3) un fort risque de transmission et d'épidémies nosocomiales, notamment en raison de la forte densité de contacts. Alors que la modélisation a été largement utilisée dès le début de la pandémie pour comprendre, anticiper et évaluer les possibilités de contrôle de l'épidémie en communauté, aucun modèle n'avait été proposé pour l'hôpital en mars 2020. L'objectif du projet était d'évaluer le risque associé à la transmission nosocomiale du SARS-CoV-2 et d'apporter des éléments pour soutenir son contrôle dans les établissements de santé. Sur la base de l'expertise et des modèles existants dans nos laboratoires, nous avons développé des modèles mathématiques de transmission du SARS-CoV-2 en milieu de soin. À court terme, nous avons réalisé des études de simulation à grande échelle pour optimiser la mise en œuvre de mesures visant à réduire le risque de dissémination du SARS-CoV-2 en soins aigus et en soin de longue durée, entre les patients et les soignants. À plus long terme, les modèles développés ont été utilisés pour mieux comprendre les caractéristiques épidémiques de ce virus dans les environnements hospitaliers, et évaluer *a posteriori* l'impact global de la désorganisation causée par l'épidémie, fournissant ainsi des outils et procédures utiles et directement utilisables pour les épidémies futures.

— Résultats majeurs

Le projet nous a permis de proposer des stratégies de dépistage optimisées en milieu de soins, ainsi que d'évaluer l'impact de stratégies de contrôle pour limiter la diffusion du virus au sein et entre des services.

Nous avons par ailleurs fourni des estimations du R0 en milieu de soins.

Deux principaux résultats mis en avant ici :

1) Évaluation de stratégies de surveillance et de contrôle dans les milieux hospitaliers.

La surveillance épidémiologique est essentielle pour détecter au plus tôt la présence du virus et mettre en place des mesures de contrôle appropriées. Dès le début de la pandémie, cette surveillance a été compliquée, d'une part par la forte proportion d'infections silencieuses (asymptomatiques), et d'autre part par les ressources limitées en matière de tests disponibles. Dans ce cadre, nous avons très tôt adapté un modèle stochastique individu-centré pour simuler la transmission du SARS-CoV-2 dans des réseaux de contacts interindividuels et simuler différents scénarios.

2) Analyse du risque épidémique à partir d'épidémies particulières via la collection de données en services hospitaliers.

Il est plus difficile d'estimer R0 (le nombre de cas secondaires suite à un cas index) à l'hôpital que dans la communauté (où les estimations ont été nombreuses dès mars 2020), du fait des faibles tailles de population et du rôle important joué par l'aléa dans la taille des épidémies. En analysant une épidémie hospitalière détaillée en 2020 dans un grand hôpital de longue

durée en Région parisienne, nous avons estimé le taux de transmission de patient à patient. Les estimations de R0 varient considérablement d'un service à l'autre, allant de 3 à 15 dans certains services. Nous avons montré une réduction drastique du R0 par la mise en place de politiques de prévention (type précaution de contacts, usage des masques, arrêt des visites, etc.) dès le 20 mars 2020, passant de 8,7 en moyenne à 1,3, ce qui correspond à une efficacité des mesures mises en place de 85 %.

— Production scientifique et valorisation

Smith D.R.M., et al. (2020) Bringing COVID-19 home for Christmas: a need for enhanced testing in healthcare institutions after the holidays, *medRxiv* [preprint].

<https://doi.org/10.1101/2020.12.18.20248460>.

Smith D.R.M., et al. (2020) Optimizing COVID-19 surveillance in long-term care facilities: a modelling study, *BMC Medicine*, 18(1), p. 386.

<https://doi.org/10.1186/s12916-020-01866-6>.

Temime L., et al. (2021) A Conceptual Discussion About the Basic Reproduction Number of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Healthcare Settings, *Clinical Infectious Diseases*, 72(1), pp. 141-143.

<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa682>.

Opatowski L., et al. Contributions of modelling for the control of COVID-19 nosocomial transmission, *Anaesthesia, Critical Care & Pain Medicine*, 41(2), p. 101054.

<https://doi.org/10.1016/j.accpm.2022.101054>.

Shirreff G., et al. (2021) How well does SARS-CoV-2 spread in hospitals? *medRxiv* [preprint].

<https://doi.org/10.1101/2021.09.28.21264066>.

Odally A., et al. (2021) Hospital-level work organization drives the spread of SARS-CoV-2 within hospitals: insights from a multi-ward model, *medRxiv* [preprint].

<https://doi.org/10.1101/2021.09.09.21262609>.

Audition auprès du Haut Conseil en Santé Publique, le 25 août 2020, pour apporter des éléments d'expertise suite à une saisine du ministère.

Audition auprès de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) - Assemblée Nationale, 15 avril 2021.

Présentation scientifique au groupe de travail Outcomerea, en ligne, 21 Janvier 2021 (L. Opatowski et L. Temime).

Durée : 18 mois | Financement : 199 800 €

Partenaires

EA 4628, Modélisation, épidémiologie et surveillance des risques pour la sécurité sanitaire, CNAM

Coordination

Lulla Opatowski | lulla.opatowski@pasteur.fr
Épidémiologie, modélisation et résistance aux antibiotiques, Institut Pasteur, Paris

Flash Covid-19 | 2020

NODS-Cov2 NOsocomial Dissemination risk of SARS-Cov2**Objectifs**

L'objectif final de ce projet est de fournir des simulations du risque de propagation nosocomiale de SARS-CoV-2 dans les hôpitaux français le plus rapidement possible (en quelques semaines). Nous utiliserons des méthodes de recherche, des outils d'analyse et de simulation issus de travaux de recherche menés dans le domaine des bactéries multirésistantes (BMR) et de la grippe. Ce projet est le fruit d'un groupe de travail sur la « Modélisation de la dissémination nosocomiale de Covid-19 », mis en place il y a deux semaines, auquel ont proactivement répondu plusieurs équipes françaises spécialisées dans le domaine et dont d'autres projets ont été soumis à cet appel d'offres. Nous proposons ici : 1) de mettre à disposition les données de contact collectées dans le cadre du programme i-Bird et du consortium SocioPattern, et 2) de réaliser très rapidement des recherches sur les structures dynamiques de contact humain dans un échantillon de types de services cliniques hospitaliers afin de mettre ces données à disposition des outils de simulation à base d'agents déjà développés, 3) de mettre en place des extractions et de collecter des données provenant d'entrepôts de données de santé de sites hospitalo-universitaires à partir du 1^{er} janvier 2020 jusqu'à la fin de l'épidémie.

Cela devrait permettre, dans les prochaines semaines, de fournir les résultats les plus précis possibles sur le risque de propagation nosocomiale de SARS-CoV-2 et, surtout, de contribuer à l'optimisation des politiques des organismes de santé en ce qui concerne le risque d'acquisition du SARS-CoV-2 dans les hôpitaux, pour les patients et les professionnels de santé, et ses conséquences.

Production scientifique et valorisation

Temime L., *et al.* (2021) A Conceptual Discussion About the Basic Reproduction Number of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Healthcare Settings, *Clinical Infectious Diseases*, 72(1), pp. 141-143.

<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa682>.

Shirreff G., *et al.* (2022) Hospital contact patterns and vulnerability to SARS-CoV-2 outbreaks, *medRxiv* [preprint].

<https://doi.org/10.1101/2022.09.13.22279837>.

Durée : 12 mois | Financement : 199 962 €

Partenaires

Centre international de recherche en infectiologie | MEFADO DMU AP-HP Centre Médecine de l'enfant et de l'adolescent | Pôle Santé Publique | Centre de Recherche Inria de Paris | Unité Épidémiologie et modélisation de la résistance aux antimicrobiens

Coordination

Didier Guillemot | didier.guillemot@pasteur.fr
Santé publique, information médicale et appui à la recherche clinique, DMU Assistance Publique – Hôpitaux de Paris-Saclay

Flash Covid-19 | 2020

PHYEPI Intégration de données de séquences et d'incidence pour analyser et contrôler les épidémies virales

— Objectifs

La compréhension de la propagation des maladies infectieuses virales est essentielle pour prendre des décisions en matière de santé publique. L'épidémiologie mathématique classique se base avant tout sur des données d'incidence (nombre de nouveaux cas par semaine) et le traçage des contacts. Cependant, grâce aux avancées technologiques de ces dernières années, on peut aisément et plus rapidement obtenir les données sur les séquences génétiques virales provenant de patients infectés. Ces séquences contiennent de nombreuses informations sur le réseau de transmission, tel qu'étudié par le champ émergent de la phylodynamique. La plupart des approches actuelles, que ce soit l'épidémiologie mathématique ou la phylodynamique, n'utilisent qu'une partie des données disponibles : le premier champ ignore les données de séquences, tandis que le second néglige les données d'incidence. Du point de vue de la santé publique, il est important d'extraire le maximum d'informations en combinant des données hétérogènes. D'autant plus que chaque type de données a ses forces et ses faiblesses. Par exemple, des données d'incidence sont faciles à récolter, mais elles ont l'inconvénient d'être souvent globalisées et d'être très sensibles au biais d'échantillonnage.

À l'inverse, les données de séquences coûtent plus cher à générer, mais elles contiennent beaucoup d'informations et sont quelque peu sensibles au biais d'échantillonnage. Nous proposons d'étendre une méthode que nous avons déjà validée et qui repose sur le Calcul Bayésien Approché (ABC) afin de combiner des données hétérogènes, notamment les séquences génétiques et l'incidence, afin d'analyser les épidémies virales. Nos résultats préliminaires montrent que ce projet est réalisable. D'un point de vue conceptuel, puisque notre méthode repose sur des statistiques sommaires, combiner des données hétérogènes est facile tant qu'il est possible de stimuler des données *in silico* des données avec la même structure que les données biologiques. D'un point de vue technique, le package R que nous avons déjà développé permet de stimuler rapidement des phylogénies et des séries temporelles pour n'importe quel modèle compartimental. Nous pourrions valider cette combinaison de données hétérogènes en analysant l'épidémie

de Covid-19 dans différents contextes, dont celui de la France, afin d'analyser les flambées épidémiques virales. Nous pourrions également obtenir des informations plus précises quant aux paramètres épidémiologiques de l'épidémie (notamment le nombre de reproduction de base R_0), mais aussi quant aux paramètres biologiques tels que la durée de la période infectieuse ou l'hétérogénéité entre les infections). D'un point de vue plus appliqué, nous développerons un programme permettant non seulement de répéter mais aussi de transposer ces analyses dans différents contextes. Ceci sera mis en œuvre en tant que package R dédié.

— Production scientifique et valorisation

Alizon S., et al. (2021) SARS-CoV-2 virulence evolution: Avirulence theory, immunity and trade-offs, *Journal of Evolutionary Biology*, 34(12), pp. 1867-1877.

<https://doi.org/10.1111/jeb.13896>.

Garcia W., et al. (2021) Model-based assessment of the risks of viral transmission in non-confined crowds, *Safety Science*, 144, p. 105453.

<https://doi.org/10.1016/j.ssci.2021.105453>.

Haim-Boukobza S., et al. (2021) Detecting Rapid Spread of SARS-CoV-2 Variants, France, January 26-February 16, 2021, *Emerging Infectious Diseases*, 27(5), pp. 1496-1499.

<https://doi.org/10.3201/eid2705.210397>.

Richard Q., et al. (2021) Age-structured non-pharmaceutical interventions for optimal control of COVID-19 epidemic, *Plos Computational Biology*, 17(3), p. e1008776.

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008776>.

Roquebert B., et al. (2021) SARS-CoV-2 variants of concern are associated with lower RT-PCR amplification cycles between January and March 2021 in France, *International journal of infectious diseases*, 113, pp. 12-14.

<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.09.076>.

Thomine O., et al. (2021) Emerging dynamics from high-resolution spatial numerical epidemics, *eLife*, 10, p. e71417.

<https://doi.org/10.7554/eLife.71417>.

Durée : 24 mois | Financement : 63 616 €

Partenaires

Évolution Théorique et Expérimentale, MIVEGEC |
Pathogénèse et contrôle des infections chroniques,
Université de Montpellier

Coordination

Samuel Alizon | samuel.alizon@cnrs.fr
Évolution Théorique et Expérimentale, MIVEGEC

RA-Covid-19 – Vague 13 | 2021

SACADA Transmission de SARS-CoV-2 dans les Ateliers Préparant des Denrées Alimentaires - Focus sur les ateliers de transformation des viandes

— Objectifs

La circulation des virus dans les ateliers de transformation de la viande en France a été explorée sous trois angles : 1) protection des travailleurs et prévention de la transformation des ateliers en points chauds de circulation du virus ; 2) prévention de la fermeture de ces ateliers de transformation en vue de la garantie des approvisionnements alimentaires ; et 3) prévention de la contamination des aliments et des surfaces afin d'éviter l'exportation de ce virus vers d'autres lieux.

Le projet a été organisé en quatre tâches. Après la collecte des données nécessaires pour comprendre la circulation du virus dans les ateliers (littérature, expérimentation, exploitation d'enquêtes épidémiologiques et visite d'ateliers), un modèle basé sur les agents (*Agent-Based Model*) a été développé. Les interactions spatiotemporelles entre les opérateurs, les surfaces et les aliments ont été décrites. Le modèle développé permet d'évaluer l'impact de certaines mesures de prévention.

— Résultats majeurs

Plan scientifique :

La transmission du SARS-CoV-2 et les facteurs de persistance dans les usines de transformation de la viande ont été étudiés à travers une revue bibliographique approfondie sur les paramètres de transmission du SARS-CoV-2 afin d'extraire des données pertinentes pour en étudier la circulation. Des protocoles de laboratoire et des expérimentations ont permis de combler le manque de données ou les incertitudes sur certains paramètres.

Une description des conditions et des facteurs environnementaux de travail dans ces ateliers a été effectuée, par le biais de questionnaires et d'entretiens ainsi que d'observations *in situ*. Les facteurs de risque de transmission, au sein du milieu de travail et en extérieur, ont été décrits.

Un modèle mathématique a été développé pour permettre de simuler la propagation du virus dans un atelier de transformation de la viande. Des scénarios seront présentés permettant d'illustrer l'impact de certaines mesures de prévention sur la transmission du virus aux employés, sur la contamination des produits et de l'environnement.

Afin d'améliorer la sécurité des employés et des produits, des outils de communication ont été proposés dans le contexte dans lequel ils sont appliqués.

Collaboration scientifique riche entre nouveaux partenaires et nombreuses perspectives pour le futur.

Des valorisations sont à venir, et plusieurs pistes de recherche ont émané de ces travaux.

— Production scientifique et valorisation

Luong N.-D. M., *et al.* (2022) Database of SARS-CoV-2 and coronaviruses kinetics relevant for assessing persistence in food processing plants, *Scientific Data*, 9, p. 654.

<https://doi.org/10.1038/s41597-022-01763-y>.

Conférence FoodMicro2022 (2022), An agent-based model to predict SARS-CoV-2 contamination of surfaces and meat cuts in processing plants, Athènes, 28-31 août.

Valorisations à venir/en cours.

Durée : 19 mois | Financement : 147 168 €

Partenaires

Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence, Institut Pasteur, Paris | Cellule d'intervention en Région Bretagne, Santé publique France, Rennes | UMR INRAE 1014 SECALIM, Oniris, Nantes | FRISE, INRAE, Université Paris-Saclay, Antony

Coordination

Sandra Martin-Latil | sandra.martin-latil@anses.fr
Anses, Maisons-Alfort, France (Unité d'évaluation des risques liés aux aliments - Direction d'évaluation des risques ; Laboratoire de Sécurité des aliments - Unité virus entérique et Laboratoire de Santé animale - UMR Virologie 1161)

Flash Covid-19 | 2020

EVALCOVID-19 Modélisation mathématique et numérique intégrant des données de téléphonie mobile en temps réel pour évaluer les interventions contre la pandémie de Covid-19 en France

— Objectifs

Le projet EVALCOVID-19 proposait d'utiliser des données en temps réel sur la mobilité des individus, recueillies à partir de téléphones mobiles (informations agrégées conformes au RGPD) afin de : 1) suivre l'évolution du comportement de mobilité des individus en fonction de leur réaction et de leur adaptation à la pandémie de Covid-19 (comportement spontané, tel que l'exode parisien avant le confinement) et du respect des mesures d'intervention imposées par le gouvernement français (comme les confinements avec de fortes restrictions de déplacements) ; 2) intégrer les données de mobilité dans les modèles de transmission épidémique par tranche d'âge et spatialement explicites, calibrés sur l'épidémie française de Covid-19, pour évaluer l'impact des interventions réalisées ; 3) prévoir des scénarios présentant différentes interventions et évaluer les besoins en soins de santé.

Le projet a utilisé des données de téléphonie mobile fournies par Orange. Celles-ci comprennent les flux de déplacements quotidiens domicile-travail d'utilisateurs de téléphones mobiles anonymes au sein de 1436 EPCI.

— Résultats majeurs

L'élaboration d'un modèle de transmission par tranche d'âge pour reproduire et simuler la pandémie de Covid-19 dans chaque région de France : le modèle est adapté aux données d'hospitalisation et paramétré avec les trajectoires des patients constatées en France. Les matrices des cas contact décrivent le mélange d'individus de différentes tranches d'âge dans divers environnements : le domicile, l'école, le lieu de travail, les transports, les loisirs et autres activités. Nous avons surtout innové en paramétrant l'évolution des taux de cas contact dans ces environnements, au fil du temps, à partir de données des téléphones mobiles. Nous avons d'abord adopté cette approche pour prévoir l'impact du premier confinement (Di Domenico, et al. : 2020), avant de pouvoir évaluer son efficacité à partir de données de surveillance, puis nous l'avons perfectionnée pour prendre en compte les différentes formes d'interventions (confinements avec écoles ouvertes, couvre-feu, etc. ; Pullano et al. : 2021 ; Di Domenico et al. : 2021) et les comportements préventifs (absence de contacts physiques).

Une analyse statistique des données sur la mobilité spatiotemporelle : nous avons analysé les données sur la mobilité spatiotemporelle pour évaluer les réductions de la mobilité observées en réponse aux interventions, mesurer le respect des restrictions et estimer leur dépendance aux aspects géographiques et socio-économiques (Pullano et al. : 2020). Nous avons également proposé une nouvelle analyse d'évaluation des risques pour prévoir le risque de résurgence de l'épidémie due à un nouveau variant émergent (Mazzoli et al. : 2021).

L'intégration d'indicateurs de santé mentale : alors que les restrictions de mobilité évoluent avec le temps, prenant différentes formes et, parfois, de longue durée, nous avons également intégré des indicateurs de santé mentale, recueillis par SpF, dans l'analyse. Par le biais d'approches statistiques et

mathématiques, nous avons mesuré l'impact des interventions de longue durée en termes d'adhésion et de pérennité, les restrictions de mobilité permettant de mesurer l'atteinte aux libertés subies par chaque individu (Di Domenico et al. : 2021).

— Production scientifique et valorisation

Di Domenico L., et al. (2020) Impact of lockdown on COVID-19 epidemic in Île-de-France and possible exit strategies, *BMC Medicine*, 18(1), p. 240.

<https://doi.org/10.1186/s12916-020-01698-4>.

Di Domenico L., et al. (2021) Modelling safe protocols for reopening schools during the COVID-19 pandemic in France, *Nature Communications*, 12(1), p. 1073.

<https://doi.org/10.1038/s41467-021-21249-6>.

Mazzoli M. et al. (2021) Projecting the COVID-19 epidemic risk in France for the summer 2021, *Journal of Travel Medicine*, 28(7), p. taab129.

<https://doi.org/10.1093/jtm/taab129>.

Pullano G., et al. (2020) Evaluating the effect of demographic factors, socioeconomic factors, and risk aversion on mobility during the COVID-19 epidemic in France under lockdown: a population-based study, *The Lancet. Digital Health*, 2(12), pp. e638-e64.

[https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30243-0](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30243-0).

Pullano G., et al. (2021) Underdetection of cases of COVID-19 in France threatens epidemic control, *Nature*, 590(7844), pp. 134-139.

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-03095-6>.

Valdano E., et al. (2021) Highlighting socio-economic constraints on mobility reductions during COVID-19 restrictions in France can inform effective and equitable pandemic response, *Journal of Travel Medicine*, 28(4), p. taab045.

<https://doi.org/10.1093/jtm/taab045>.

15 rapports scientifiques rendus publics tout au long de la pandémie.

Expertise scientifique sur la Covid-19 pour : SpF, ministère de la Santé, Conseil Scientifique, APHP, HAS, Comité national d'éthique, Sénat.

Auditions par : 1) l'OPECST à l'Assemblée nationale (deux fois) ; 2) la Commission de la culture, de l'éducation et de la communication du Sénat ; 3) la délégation sénatoriale à la prospective. Large communication sur la pandémie de Covid-19 dans les médias nationaux et internationaux.

Durée : 24 mois | Financement : 134 048 €

Partenaires

ORANGE (Orange Labs – Gardens)

Coordination

Vittoria Colizza | vittoria.colizza@inserm.fr

UMR_S 1136, équipe SUMO Maladies transmissibles :

Surveillance et modélisation, Institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique

Flash Covid-19 | 2020

ABM-EPISPREAD An agent-based spatial temporal stochastic framework for modeling of epidemic spread and interventions

— Objectifs

Nous avons développé un cadre général de modélisation pour l'évolution temporelle de la probabilité de trouver la population de la France dans un certain état multivarié. Par exemple : sain, infecté, guéri, profession, villes, régions... La méthodologie utilisée s'appuie sur une équation maîtresse multivariée (*Multivariate Master Equation, MME*) qui a été adaptée pour capturer de nombreux processus pertinents dans le cas de la dynamique de la Covid-19. La MME permet de transformer en équations mathématiques des processus qui peuvent être formulés par analogie avec des réactions chimiques. Elle exprime les processus en tant que « saut », c'est-à-dire le passage d'un état à un autre (d'une ville à une autre, d'un état sain à un état infecté, etc.) avec un certain taux.

Dans le cadre de MME, différents modèles, homogènes dans l'espace ou inhomogènes, avec différents choix de variables d'état, peuvent être directement représentés.

— Résultats majeurs

Les résultats consistent en l'adaptation de la méthodologie de l'équation maîtresse multivariée (MME), mentionnée précédemment, à l'épidémie Covid-19. Ci-après, une liste des extensions au modèle que nous avons introduites :

- 1) Représentation des mêmes processus que ce soit dans une approche populationnelle et dans une approche basée sur des agents individuels. Il est possible de choisir entre une approche « population » où des groupes de sujets avec des états égaux sont suivis dans leur ensemble, ou une approche « individu », où chaque individu est suivi. Cette dernière approche est beaucoup plus coûteuse en calcul, mais permet de représenter des aspects que l'approche « population » ne peut pas capturer.
- 2) Implémentation d'une dynamique plus réaliste des individus nouvellement infectés. Introduction d'un temps d'attente des individus nouvellement infectés type Erlang au lieu du temps d'attente exponentiel original.
- 3) Modélisation de la dynamique des contacts simultanés entre plusieurs individus pour étudier, par exemple, l'influence des mesures incitant à réduire le nombre de personnes par réunion au sein de la population.
- 4) Modèle de *superspreader*. Nous avons développé un modèle épidémiologique le plus simple possible dans lequel les *superspreaders* sont considérés comme une fraction de la population qui voyage plus et a une fréquence de contact plus élevée (dans le cas de sous-populations hétérogènes à la fois dans l'espace et dans les autres états). Il est également possible de simuler des *superspreaders* individuels dans une population.

Durée : 18 mois | Financement : 30 000 €

Coordination

Dirk Drasdo | dirk.dras@gmail.com

Centre de recherche, Institut national de recherche en science et technologies du numérique – INRIA, Paris

Flash Covid-19 | 2020

MPCUII Models and Predictions for Covid-19 with Unreported Infectious Individuals

— Objectifs

L'idée générale du projet est de combiner modèles et données pour tirer des données des informations pertinentes pour la santé publique en France et dans le monde.

Durant les trois premiers mois, nous avons poursuivi nos études sur l'analyse des données pour l'épidémie de Covid-19 en France ainsi que dans d'autres pays du monde.

Nous avons étudié le cas du Japon, car les données au niveau du Japon (entier) étaient publiques. Ceci nous a permis d'évaluer l'impact des différents groupes d'âge sur l'épidémie au Japon. L'idée est bien entendu que cette analyse soit transposable au cas français.

— Résultats majeurs

Une application des modèles SIUR en utilisant les données pour l'État de New York et l'État du New Jersey a été développée.

Plus récemment, nous avons reconsidéré les problèmes d'identification en lien avec les méthodes numériques.

— Production scientifique et valorisation

Aubert C., *et al.* (2021) The relative power of individual distancing efforts and public policies to curb the COVID-19 epidemics, *Plos One*, 16(5), p. e0250764.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250764>.

Augeraud-Véron E. (2020) Lifting the COVID-19 lockdown: different scenarios for France, *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 15, p. 40.

<https://doi.org/10.1051/mmnp/2020031>.

Cotta R. M., *et al.* (2020) Mathematical Parameters of the COVID-19 Epidemic in Brazil and Evaluation of the Impact of Different Public Health Measures, *Biology*, 9(8), p. E220.

<https://doi.org/10.3390/biology9080220>.

Demongeot J., *et al.* (2021) SI epidemic model applied to COVID-19 data in mainland China, *Royal Society Open Science*, 7(12), p. 201878.

<https://doi.org/10.1098/rsos.201878>.

Griette Q., *et al.* (2020) Unreported Cases for Age Dependent COVID-19 Outbreak in Japan, *Biology*, 9(6), p. 132.

<https://doi.org/10.3390/biology9060132>.

Liu Z., *et al.* (2021) Predicting the number of reported and unreported cases for the COVID-19 epidemics in China, South Korea, Italy, France, Germany and United Kingdom, *Journal of Theoretical Biology*, 509, p. 110501.

<https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2020.110501>.

Exposé : Pierre Magal, Fields Institute for Research in Mathematical Sciences, Toronto, Canada, 31 mars 2020.

Exposé : Pierre Magal, Laboratoire Jacques-Louis Lions, 22 avril 2020.

Exposés : Pierre Magal et Emmanuelle Augeraud-Veron, GRE-ThA, Université de Bordeaux, 16 juin 2020.

Pierre Magal et Quentin Griette, Modeling the propagation of Covid-19, EHESS, 18 mai 2020.

Pierre Magal, Journées Pandémia, 18 mars 2021.

Durée : 12 mois | Financement : 37 800 €

Partenaires

LMAH, Université Le Havre, Normandie

Coordination

Pierre Magal | pierre.magal@u-bordeaux.fr

Institut de mathématiques de Bordeaux, Université de Bordeaux

Flash Covid-19 | 2020

NoCOV Prévisions au court et moyen termes de la diffusion de Covid-19 dans la population générale française

— Objectifs

L'émergence et la propagation rapide de la Covid-19 ont provoqué une réaction massive. Des mesures d'une ampleur sans précédent ont été mises en œuvre, telles que les confinements, le traçage des contacts à grande échelle et le déploiement massif de vaccins. La planification de ces mesures a représenté un défi pour les autorités de santé publique. Dans une telle situation, les modèles informatiques, en intégrant des données massives sur la population humaine et les connaissances épidémiologiques disponibles, fournissent un outil précieux. L'objectif de NoCOV a été le développement d'un modèle individu-centré pour la propagation de la Covid-19 sur le territoire français, avec pour objectif la simulation de scénarios de diffusion épidémique.

— Résultats majeurs

Le modèle individu-centré a été utilisé pour étudier : (1) l'impact du traçage numérique des contacts ; et (2) le rôle de la vaccination réactive.

Au printemps 2020, la France, comme de nombreux autres pays, a vu le développement d'une application permettant le traçage numérique des contacts de proximité. Ce type d'applications représente une nouveauté, et aucune information n'était disponible sur son impact potentiel au moment de sa conception. Des projections de son efficacité étaient donc essentielles. Le modèle individu-centré a été utilisé pour simuler la propagation de la Covid-19 et le traçage des contacts numérique, ainsi que l'isolement des ménages. En supposant que 50 % des personnes infectées présentant des symptômes se font tester, nous avons constaté que l'adoption de l'application par 30 % de la population peut réduire l'incidence au pic épidémique d'un facteur compris entre 40 et 60 % (selon le niveau de transmission du virus). Surtout, nous avons estimé que l'adoption de cette mesure réduirait le nombre de cas dans tous les groupes d'âge, y compris chez les personnes âgées.

La vaccination a changé le cours de la pandémie de Covid-19. La stratégie principale pour réduire la morbidité et la mortalité était la priorisation basée sur le risque de développer une infection grave – par exemple, les personnes âgées. Cependant, une fois la vaccination assurée pour ces groupes de population, la vaccination réactive pourrait être efficace, en combinaison avec une vaccination de masse, pour accélérer le déclin de l'épidémie ou freiner les résurgences locales de cas. La vaccination réactive consiste à cibler les individus les plus

à risque d'infection, comme ceux dans les lieux de travail où la circulation du virus est détectée. Nous avons testé cette stratégie avec le modèle individu-centré. Les résultats montrent que, dans la majorité des cas, elle entraîne une réduction plus importante des cas par rapport aux stratégies non réactives utilisant le même nombre de doses.

— Production scientifique et valorisation

Faucher B., et al. (2022) Agent-based modelling of reactive vaccination of workplaces and schools against COVID-19, *Nature Communications*, 13(1), p. 1414.

<https://doi.org/10.1038/s41467-022-29015-y>.

López J.A.M., et al. (2021) Anatomy of digital contact tracing: Role of age, transmission setting, adoption, and case detection, *Science Advances*, 7(15), p. eabd8750.

<https://doi.org/10.1126/sciadv.abd8750>.

Expertise d'aide à la prise de décision sur l'application de traçage des cas contacts.

Auffret S. (2021) Contre le Covid-19, l'utilité des applications de traçage des cas contacts impossible à mesurer, *Le Monde*, 21 mai.

https://www.lemonde.fr/pixels/article/2021/05/21/covid-19-l-impossible-mesure-de-l-utilite-des-applications-de-tracage-des-cas-contacts_6080953_4408996.html.

Bellier U. (2020) StopCovid : quatre mois après son lancement, une appli à la peine, maintenue sans grande conviction, *Le Monde*, 3 octobre.

https://www.lemonde.fr/pixels/article/2020/10/03/stopcovid-quatre-mois-apres-son-lancement-une-appli-a-la-peine-maintenue-sans-grande-conviction_6054604_4408996.html.

Scandella L. (2020) Comment la modélisation épidémiologique peut aider à éviter une troisième vague, *L'Humanité*, 24 novembre.

<https://www.humanite.fr/societe/covid-19/comment-la-mode-lisation-epidemiologique-peut-aider-eviter-une-trois-me-vague>.

Durée : 12 mois | Financement : 55 296 €

Coordination

Chiara Poletto | chiara.poletto@inserm.fr
UMR_S 1136, équipe SUMO : Maladies transmissibles :
Surveillance et modélisation, Institut Pierre-Louis
d'épidémiologie et de santé publique

Flash Covid-19 | 2020

PEDONCOVID Registre national des infections à SARS-CoV-2 (Covid-19) en onco-hématologie pédiatrique

— Objectifs

Enregistrement national, prospectif et rétrospectif dans une base de données des cas d'infections à SARS-CoV-2 chez l'enfant suivi en onco-hématologie pédiatrique pour un cancer ou une tumeur bénigne traitée par chimiothérapie, radiothérapie ou thérapie ciblée.

Objectif principal : décrire la présentation et l'évolution clinique de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients suivis en onco-hématologie pédiatrique ou en unité AJA d'un centre SFCE pour un cancer ou une tumeur bénigne traitée par chimiothérapie, radiothérapie ou thérapie ciblée.

— Résultats majeurs

L'étude a permis de montrer que la plupart des formes de Covid-19 chez l'enfant en cours de traitement pour un cancer étaient paucisymptomatiques, voire asymptomatiques, et d'évolution spontanément favorable. Toutefois, les données issues de cette étude suggèrent qu'il existe probablement un risque de forme sévère de Covid-19 chez les patients les plus immunodéprimés et/ou avec des tumeurs pulmonaires. Des premiers résultats ont été publiés en 2020 dans la revue *Cancers* et une analyse complémentaire est en cours pour déterminer l'absence de complication à distance de l'infection.

— Production scientifique et valorisation

Rouger-Gaudichon J., *et al.* (2020) Impact of the First Wave of COVID-19 on Pediatric Oncology and Hematology: A Report from the French Society of Pediatric Oncology, *Cancers*, 12(11), p. 3398.

<https://doi.org/10.3390/cancers12113398>.

Rouger-Gaudichon J., *et al.* (2021) Covid19 and acute lymphoblastic leukemias of children and adolescents: Updated recommendations (Version 2) of the Leukemia Committee of the French Society, *Bulletin du Cancer*, 108(5), pp. 490-500.

<https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.02.004>.

Rouger-Gaudichon J., *et al.* (2021) Préconisations de priorisation des enfants, adolescents et jeunes adultes atteints de cancer pour la vaccination contre le SARS-CoV-2, Institut national du cancer [en ligne].

<https://www.e-cancer.fr/Presse/Dossiers-et-communiqués-de-presse/Priorisation-des-patients-atteints-de-cancer-pour-la-vaccination-contre-le-SARS-CoV2-l-Institut-national-du-cancer-publie-ses-preconisations>.

Durée : 12 mois | Financement : 30 000 €

Coordination

Jérémie Rouger | rouger-j@chu-caen.fr
Centre Hospitalier Universitaire de Caen

Flash Covid-19 | 2020

DigEpi Épidémiologie digitale : analyse des réseaux sociaux pour anticiper le niveau de transmission locale de la Covid-19 dans les agglomérations françaises

— Objectifs

La propagation du SARS-CoV-2 en France a complètement surchargé les établissements de santé jusqu'à produire un confinement sans précédent sur notre territoire. Afin d'atténuer au maximum les conséquences sanitaires et économiques, il est impératif d'essayer d'anticiper le niveau de transmission locale et l'efficacité des mesures de distanciation sociale. Dans ce contexte, l'épidémiologie digitale (i.e. l'analyse des données provenant des réseaux sociaux numériques) peut apporter des réponses intéressantes sur les comportements et les sentiments de la population, et donc être utilisée comme proxy pour identifier à l'avance une augmentation de la transmission ou une diminution de l'efficacité du confinement, comme cela a déjà été montré pour la grippe saisonnière ou lors d'épidémies de Chikungunya.

L'objectif de ce projet est ainsi d'analyser les messages échangés sur la plateforme Twitter afin de caractériser et détecter les changements de comportements de façon précoce. En combinant cette caractérisation du comportement avec le développement de modèles mathématiques, l'objectif est de fournir aux autorités de santé une plateforme permettant d'anticiper des changements de sentiments au sein de la population pouvant impacter la transmission de la Covid-19.

— Résultats majeurs

Au cours de ce projet, nous avons développé des modèles mathématiques permettant d'estimer l'évolution de l'intensité de transmission et l'efficacité des mesures de confinement au sein des grandes villes françaises et quelques villes étrangères. Ensuite, après avoir classé les contenus quotidiens des messages Twitter grâce à des algorithmes d'apprentissage en profondeur, nous avons identifié comment l'évolution des contenus des messages peut refléter, plusieurs jours après, des changements d'efficacité des mesures de confinement et d'intensité de transmission. Cette étape a néanmoins nécessité l'adaptation d'algorithmes existants. Enfin, nous avons développé une application pour les autorités de santé publique qui peut permettre d'analyser en temps réel les messages des réseaux sociaux afin de prévoir à court terme, pendant cette pandémie, une diminution de l'efficacité du confinement ou de stratégies d'interventions non pharmaceutiques, pouvant entraîner une augmentation de l'intensité de la transmission.

Si la plateforme n'a pas pu être développée sur le court terme à cause de l'extrême bruit présent dans les réseaux sociaux durant la pandémie de Covid-19, ce projet de recherche a permis de mettre en évidence les algorithmes devant être utilisés dans un tel contexte, ce qui permettra une implémentation plus rapide dans le cas d'une prochaine pandémie.

— Production scientifique et valorisation

Cazelles B., et al. (2021) A mechanistic and data-driven reconstruction of the time-varying reproduction number: Application to the COVID-19 epidemic, *Plos Computational Biology*, 17(7), p. e1009211.

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009211>.

Cazelles B., et al. (2021) Parallel trends in the transmission of SARS-CoV-2 and retail/recreation and public transport mobility during non-lockdown periods, *International Journal of Infectious Diseases*, 104, pp. 693-695.

<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.01.067>.

Roche B., et al. (2020) Was the COVID-19 pandemic avoidable? A call for a 'solution-oriented' approach in pathogen evolutionary ecology to prevent future outbreaks, *Ecology Letters*, 23(11), pp. 1557-1560.

<https://doi.org/10.1111/ele.13586>.

Roche B., et al. (2020) The impact of lockdown strategies targeting age groups on the burden of COVID-19 in France, *Epidemics*, 33, p. 100424.

<https://doi.org/10.1016/j.epidem.2020.100424>.

Durée : 15 mois | Financement : 48 600 €

Coordination

Benjamin Roche | benjamin.roche@ird.fr
Centre de Recherches Écologiques et Évolutives
sur le Cancer, MIVEGEC

Flash Covid-19 | 2020

COPREG Évaluation prospective des critères prédictifs de gravité des patients appelant à la régulation d'un centre 15 pour infection respiratoire basse ou haute avec ou sans fièvre suspecte de Covid-19

— Objectifs

Au début de la pandémie de Covid-19, des recommandations d'experts ont été éditées par les sociétés savantes (SRLF-SFAR-SFMU-GFRUP-SPILF) pour fournir aux cliniciens les éléments essentiels de la prise en charge des patients suspects ou ayant une infection confirmée d'infection à SARS-CoV-2. Le SAMU 31 reçoit en moyenne 800 demandes quotidiennes de régulation téléphonique en situation d'épidémie saisonnière. Depuis le 9 mars 2020, le centre de régulation du SAMU 31 a dû faire face à des pics de 1 600 demandes de régulation téléphonique par jour pour un motif d'infection respiratoire basse ou haute avec ou sans fièvre. Identifier les patients ayant un risque fort de s'aggraver permettrait de mieux adapter le recours aux services d'urgence.

— Résultats majeurs

Les données descriptives de l'étude montrent que les patients âgés, obèses, diabétiques, souffrant de dyslipidémie, d'hypertension artérielle, d'antécédents cardio-vasculaires, d'insuffisance respiratoire, d'un cancer ou d'immunodépression sont plus à risque que les autres de développer une infection grave. Les patients les plus fragiles, c'est-à-dire les patients âgés, immunodéprimés, souffrant de néoplasie, ayant des facteurs de risque cardio-vasculaires multiples, sont les plus à risque de s'aggraver par la suite ; les symptômes les plus indicatifs d'un risque d'aggravation secondaire sont une fièvre supérieure à 39°C, une dyspnée, quel que soit son stade, et l'existence d'une confusion ou de troubles mnésiques. Le modèle prédictif développé dans le cadre de cette étude nécessite d'être testé sur d'autres échantillons de population avant d'être généralisé au niveau des centres de régulation médicale des appels.

— Production scientifique et valorisation

Session Flash communication. Congrès national de la société française de médecine d'urgence 8-10 juin 2022.

Durée : 18 mois | Financement : 26 000 €

Coordination

Vanessa Houze-Cerfon | houze-cerfon.v@chu-toulouse.fr
Direction de la Recherche, CHU de Toulouse

Flash Covid-19 | 2020

living-NMA-covid Efficacités des interventions contre l'infection Covid-19 : une cartographie de la recherche dynamique et séries de méta-analyses en réseau dynamiques

— Objectifs

Afin de répondre à la crise sanitaire, nous avons développé une approche innovante de synthèse des données factuelles permettant d'informer en temps réel la communauté scientifique et les décideurs en santé.

Nous avons mis en place un processus efficient et rigoureux. Nous avons développé la plateforme covid-ma.com qui assure la qualité des données et donne accès à :

- 1) Une cartographie dynamique de tous les essais cliniques enregistrés accessibles via des visualisations de données interactives (mise à jour bimensuelle – Sept 2022 > 4 000 essais inclus [<https://covid-nma.com/dataviz>]).
- 2) Une synthèse dynamique des résultats de tous les essais randomisés évaluant les traitements et vaccins contre la Covid-19. Les comparaisons sont présentées avec les *forest plots* et l'évaluation du niveau de preuve selon GRADE (mise à jour bimensuelle, > 700 essais randomisés sont inclus [<https://covid-nma.com/metacovid>]).

— Résultats majeurs

Cette plateforme a été rapidement reconnue internationalement. Nous avons été contactés par l'OMS (Blueprint) qui a souhaité signer un accord permettant de lier l'OMS à notre plateforme, puis soutenir financièrement le projet. Le projet est encore partiellement financé par l'OMS.

Plusieurs organisations utilisent ces données pour développer leurs recommandations de pratique clinique (OMS, Canada, Afrique du Sud, etc).

Nous avons été invités à participer à un large projet européen dédié aux vaccins financés dans le cadre d'Horizon 2020 (Vaccelerate ; leader WP7.1).

Des collaborations très riches ont émergé de ce projet, en particulier avec des chercheurs d'institutions reconnues dans ce domaine : Bristol University, Université de Milan, Université de Fribourg, Centre for Evidence-Based Medicine Odense (CEBMO), Université du Danemark du Sud, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago.

De nouvelles collaborations avec des équipes du CNRS (LRI/ University Paris-Saclay ; LIRIS/Université de Lyon ; LIMOS/Université Clermont Auvergne ; École Centrale Lyon ; ISC-PIF) ont été très fructueuses et permettent d'envisager d'autres projets.

— Production scientifique et valorisation

Boutron I., et al. (2020) The COVID-NMA Project: Building an Evidence Ecosystem for the COVID-19 Pandemic, *Annals of Internal Medicine*, 173(12), pp. 1015-1017.

<https://doi.org/10.7326/M20-5261>.

Davidson M., et al. (2022) Interleukin-1 blocking agents for treating COVID-19, *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, p. CD015308.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD015308>.

Ghosn L., et al. (2021) Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review, *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, p. CD013881.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013881>.

Nguyen V.T., et al. (2021) Research response to coronavirus disease 2019 needed better coordination and collaboration: a living mapping of registered trials, *Journal of Clinical Epidemiology*, 130, pp. 107-116.

<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.10.010>.

Oikonomidi T., et al. (2020) Changes in evidence for studies assessing interventions for COVID-19 reported in preprints: meta-research study, *BMC Medicine*, 18(1), p. 402.

<https://doi.org/10.1186/s12916-020-01880-8>.

Pierre O., et al. (2022) Secondary electronic sources demonstrated very good sensitivity for identifying studies evaluating interventions for COVID-19, *Journal of Clinical Epidemiology*, 141, pp. 46-53.

<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.09.022>.

Application R-Shiny MétaCovid :

<https://covid-nma.com/metacovid/>.

Durée : 18 mois | Financement : 189 965 €

Coordination

Isabelle Boutron | isabelle.boutron@aphp.fr
Direction de la Recherche et de l'Innovation de l'AP-HP
DRCI Centre d'Épidémiologie Clinique Centre de
Recherche Épidémiologie et Statistiques
(CRESSUMR1153) Inserm / Université Paris Cité Cochrane
France, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

Flash Covid-19 | 2020

COVEHPAD Plateforme de simulation pour l'évaluation et l'amélioration des mesures de lutte contre la diffusion du SARS-CoV-2 dans les Ehpad et les unités de soins de longue durée

— Objectifs

Les bases de données de surveillance des Ehpad de Santé publique France et SI-VIC ont été utilisées pour répondre à deux objectifs : 1) quantifier le lien entre la pression externe de la maladie et son introduction dans les Ehpad par la modélisation de la probabilité d'émergence dans les Ehpad, et d'hospitalisation pour Covid-19 dans les départements de la Région Auvergne-Rhône-Alpes au cours de la première vague ; 2) quantifier l'effet des caractéristiques des Ehpad et de leur environnement sur la survenue et la taille des épidémies, et évaluer l'évolution de la protection des résidents entre la première et deuxième vague. Le taux d'émergence et le nombre cumulé de décès dus à la Covid-19 dans les Ehpad ont été modélisés respectivement par une régression de Poisson à effets mixtes et une régression négative binomiale à inflation de zéro. Un modèle de simulation pour quantifier l'impact de l'organisation des Ehpad sur le risque d'émergence et de diffusion de la maladie est en cours de construction.

— Résultats majeurs

La modélisation des probabilités quotidiennes d'émergence de la maladie dans les Ehpad et d'hospitalisation pour Covid-19 dans la population des 12 départements de la Région Auvergne-Rhône-Alpes au cours de la première vague a permis de mettre en évidence l'existence d'un fort lien entre le niveau de diffusion de la maladie dans la population et le risque d'introduction dans les Ehpad. La corrélation entre les pics de probabilité d'hospitalisation dans la population et les pics de probabilité d'émergence dans les Ehpad était estimée à 0,71 (intervalle de confiance à 95 % : 0,66-0,78). En l'absence de vaccination, il apparaît que le contrôle de l'épidémie dans les Ehpad nécessite le contrôle de l'épidémie dans la population environnante.

La modélisation du taux d'émergence et du nombre cumulé de décès dus à la Covid-19 dans les Ehpad au cours des deux premières vagues a mis en évidence le fait que les Ehpad ont été plus fortement touchés pendant la deuxième vague que pendant la première. Par ailleurs, l'émergence et la diffusion de la maladie dans les Ehpad ont été impactées par la pression externe de la maladie de façon similaire au cours des deux vagues. Le taux d'émergence de la maladie était significativement plus faible dans les Ehpad publics et privés à but non lucratif que dans les Ehpad privés à but lucratif, qui ont les ratios personnel/résidents les plus faibles et un important turn-over du personnel soignant. Le taux d'émergence n'augmentait plus avec la taille de l'Ehpad, et le nombre cumulé de décès augmentait moins qu'attendu à partir d'un nombre de résidents de 80 à 100.

Ainsi, la généralisation des tests, la disponibilité du matériel de protection et l'expérience acquise au cours de la première vague n'ont pas permis de mieux protéger les résidents des Ehpad au cours de la deuxième vague. Par ailleurs, il semble que l'introduction et la diffusion de la maladie dépendent plus de la structure et de l'organisation des Ehpad que du nombre de résidents.

— Production scientifique et valorisation

Rabilloud M., *et al.* (2022) COVID-19 outbreaks in nursing homes: A strong link with the coronavirus spread in the surrounding population, France, March to July 2020, *Plos One*, 17(1), p. e0261756.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261756>.

Etard J.-F., *et al.* (2020) Potential lethal outbreak of coronavirus disease (COVID-19) among the elderly in retirement homes and long-term facilities, France, *Eurosurveillance*, 25 (15), p. 2000448.

<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.15.2000448>

Article soumis pour publication : Stronger impact of COVID-19 in nursing homes of a French Region during the second pandemic wave.

Durée : 18 mois | Financement : 94 370 €.

Partenaires

EpiGreen | EPIMOD

Coordination

Philippe Vanhems | philippe.vanhems@chu-lyon.fr
Direction à la Recherche Clinique et à l'Innovation,
CHU Lyon

RA-Covid-19 – Vague 1 | 2020

COSAM Surveillance épidémiologique de la période pandémique Covid-19 par classification automatique en temps réel des notes cliniques des centres d'appels d'urgence du 15 à l'aide de réseaux de neurones artificiels de type Transformer

— Objectifs

Le projet COSAM propose de mettre en place une étude épidémiologique pour classer les appels en temps réel, en appliquant un outil de classification automatique (modèle d'IA GPT-2) aux appels reçus par le centre d'appel d'urgence du 15. Cet outil sera utilisé pour classer les appels, suivre les indicateurs généraux de santé mentale ou physique, et les appels suggérant des infections par le SARS-CoV-2 dans les périodes pré et post-confinement.

— Résultats majeurs

Le projet a permis de décrire les appels au SAMU centre 15 de la Gironde pendant la période de l'épidémie de Covid-19 sur deux aspects : d'abord du point de vue de l'ensemble des raisons d'appels, montrant les variations des raisons d'appels en fonction des périodes de confinement, ensuite du point de vue de l'évolution des symptômes déclarés. Le projet a également permis la mise au point d'un tableau de bord permettant la visualisation spatiale et temporelle des appels par motif.

— Production scientifique et valorisation

Gil-Jardiné C., et al. (2021) Trends in reasons for emergency calls during the COVID-19 crisis in the department of Gironde, France using artificial neural network for natural language classification, *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*, 29(1), p. 55.
<https://doi.org/10.1186/s13049-021-00862-w>.

Gil-Jardiné C., et al. (2022) Surveillance of COVID-19 using a keyword search for symptoms in reports from emergency medical communication centers in Gironde, France: a 15 year retrospective cross-sectional study, *Internal and Emergency Medicine*, 17(2), pp. 603-608.
<https://doi.org/10.1007/s11739-021-02818-5>.

Naprous A., et al. (2022) Public Health surveillance from emergency call center data: visualization dashboard and NLP of call reports: Public Health surveillance from EMCC data, *The International FLAIRS Conference Proceedings*, 35.
<https://doi.org/10.32473/flairs.v35i.130712>

Naprous A., et al. (2022). Les données du SAMU comme moyen de surveillance de la santé de la population. 5^e Journée Dataquitaine, 10 février (en ligne).

Tableau de bord de visualisation spatiale et temporelle des appels au SAMU/centre 15 Gironde par motif.

Durée : 16 mois | Financement : 100 224 €

Partenaires

Pôle urgences adultes, CHU Bordeaux

Coordination

Emmanuel Lagarde | Emmanuel.Lagarde@u-bordeaux.fr
U 1219, équipe Prévention et prise en charge des traumatismes – IETO, Bordeaux Population Health Research Center

Flash Covid-19 | 2020

COVID-METAFLAM Mise en place d'une approche métabolomique ciblée à réponse rapide pour modéliser les cinétiques d'évolution des médiateurs de l'inflammation chez les patients Covid-19 au cours de leur prise en charge dans les services de réanimation

— Objectifs

Le projet COVID-METAFLAM est né d'un partenariat entre deux équipes du groupe hospitalier AP-HP, Sorbonne Université, le service de réanimation de l'Hôpital Tenon et le département de métabolomique clinique à l'Hôpital Saint-Antoine. Afin d'approfondir notre compréhension de la physiopathologie de la réponse immunitaire et inflammatoire de l'hôte provoquée par l'infection par le SARS-CoV-2, nous rapportons la caractérisation (locale et systémique) de patients atteints de Covid-19 admis dans l'unité de soins intensifs d'un hôpital universitaire de Paris, en France, au cours des deux premières vagues de la pandémie en 2020. Par des approches métabolomiques ciblées, nous avons cherché à caractériser les profils cellulaires et biochimiques de la réponse locale de l'hôte. Notre hypothèse est que certains biomarqueurs immuno-inflammatoires broncho-alvéolaires et sanguins pourraient être associés à un mauvais résultat à 28 jours dans les cas critiques de Covid-19.

— Résultats majeurs

La réponse immuno-inflammatoire locale provoquée par l'infection par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) est encore mal décrite, de même que la mesure dans laquelle ses caractéristiques peuvent être associées à l'issue de la maladie critique à coronavirus 2019 (Covid-19). Dans une étude prospective monocentrique, tous les patients consécutifs atteints de la maladie critique Covid-19 admis de février à décembre 2020 et explorés par bronchoscopie avec lavage broncho-alvéolaire (LBA) ont été inclus. Des dosages biologiques, comprenant à la fois le profilage des

cytokines et l'analyse métabolomique ciblée des eicosanoïdes, ont été effectués sur du sang et du liquide de LBA (BALF) appariés. Le résultat clinique a été évalué au moyen de l'échelle de progression clinique en 10 points de l'Organisation mondiale de la santé (OMS-CPS) au 28^e jour (J28) suivant l'admission en unité de soins intensifs. Une valeur de l'OMS-CPS à J28 supérieure à 5 définissait un mauvais résultat. 76 patients ont été inclus, 45 (59 %) avaient un mauvais résultat à J28. Comparés à leurs homologues, les patients présentant une valeur D28-WHO-CPS > 5 présentaient un phénotype broncho-alvéolaire à prédominance neutrophile, avec un rapport neutrophiles/lymphocytes plus élevé dans le LBA, une réponse locale à l'interféron de type I émoussée, une réponse immuno-inflammatoire décompartmentée illustrée par un rapport LBA/sang plus faible des concentrations d'IL-6, IL-10, IL-5, IL-22 et IFN- γ , et un profil biologique de lésion endothéliale vasculaire illustré par une concentration sanguine plus élevée de VEGF et des concentrations sanguines et/ou du LBA plus élevées de plusieurs eicosanoïdes vasoactifs. Chez les patients Covid-19 gravement malades, nous avons identifié une signature de biomarqueurs immuno-inflammatoires broncho-alvéolaires et sanguins associée à un mauvais résultat à 28 jours.

— Production scientifique et valorisation

Voiriot G., *et al.* (2022) Identification of bronchoalveolar and blood immune-inflammatory biomarker signature associated with poor 28-day outcome in critically ill COVID-19 patients, *Scientific Reports*, 12, p. 9502.
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-13179-0>.

Durée : 12 mois | Financement : 30 000 €

Coordination

Antonin Lamaziere | antonin.lamaziere@upmc.fr
Centre de recherche Saint-Antoine

RA-Covid-19 – Vague 12 | 2021

SO-VIET-BAT Détection saisonnière des Sarbecovirus chez les chauves-souris du Nord Vietnam

— Objectifs

Les virus responsables des épidémies de SRAS (SARS-CoV) et Covid-19 (SARS-CoV-2) appartiennent au sous-genre Sarbecovirus qui regroupe aussi une grande diversité de virus de chauves-souris et quelques virus de pangolins et petits carnivores. Trois ans après les premiers cas de Covid-19 signalés à Wuhan, l'origine du SARS-CoV-2 fait toujours débat. Afin d'éviter que d'autres épidémies ne surviennent à l'avenir, il apparaît crucial d'identifier les différentes étapes ayant conduit à la première contamination humaine, et notamment la façon dont les Sarbecovirus évoluent chez les espèces réservoirs, i.e. les chauves-souris du genre *Rhinolophus*.

Les trois principaux objectifs de notre projet ANR sont de : tester la présence de Sarbecovirus chez les chauves-souris du Nord Vietnam et l'influence des saisons sur leur prévalence ; mieux comprendre l'évolution par recombinaison des génomes des Sarbecovirus ; et préciser les origines phylogénétiques, géographiques et taxonomiques du SARS-CoV-2.

— Résultats majeurs

Nous avons publié la première niche écologique de la lignée virale du SARS-CoV-2 en combinant des données GPS sur les virus et des données GPS et génétiques sur les chauves-souris réservoirs. Elle permet de prédire la présence de ces virus dans quatre régions d'Asie du Sud-Est. La niche écologique des virus proches du SARS-CoV est très différente : elle s'étend des pays de l'Himalaya jusqu'au Japon et à la péninsule coréenne, en passant par la Chine, le Myanmar et le Vietnam. Une partie de ces résultats a récemment été confirmée par des études virologiques indépendantes sur les chauves-souris du Cambodge, du Laos et du Vietnam (article en préparation).

L'étude de la composition nucléotidique synonyme des génomes de Sarbecovirus a révélé que celle du SARS-CoV-2 est similaire à celle de plusieurs virus de chauves-souris du Yunnan et d'Asie du Sud-Est, mais divergente de celle des deux virus de pangolins. Ces résultats suggèrent que le SARS-CoV-2 a émergé directement à partir d'un virus de chauve-souris.

Nous avons publié une nouvelle méthode pour révéler la structure en mosaïque des génomes de Sarbecovirus, laquelle s'explique par de multiples événements passés de recombinaison. Une version améliorée permet de visualiser le SARS-CoV-2 sous forme de codes-barres colorés, les couleurs indiquant soit les origines phylogénétiques des fragments génomiques, soit leurs origines géographiques, soit les espèces hôtes impliquées.

Des centaines d'échantillons de chauves-souris ont été collectés dans plusieurs localités du Nord Vietnam entre 2021 et 2022, les animaux étant systématiquement relâchés après avoir été identifiés et prélevés pour la virologie et la génétique. Les analyses virologiques ont mis en évidence une forte prévalence des Sarbecovirus chez plusieurs espèces du genre *Rhinolophus*, et cela dans plusieurs localités géographiques. Les premiers génomes de Sarbecovirus du Vietnam ont été assemblés (article en préparation).

— Production scientifique et valorisation

Hassanin A., *et al.* (2021) Inferring the ecological niche of bat viruses closely related to SARS-CoV-2 using phylogeographic analyses of *Rhinolophus* species, *Scientific Reports*, 11, p. 14276. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93738-z>.

Hassanin A., (2021) Variation in synonymous nucleotide composition among genomes of sarbecoviruses and consequences for the origin of COVID-19, *bioRxiv* [preprint]. <https://doi.org/10.1101/2021.08.26.457807>.

Hassanin A., *et al.* (2022) Genomic Bootstrap Barcodes and Their Application to Study the Evolution of Sarbecoviruses, *Viruses*, 14(2), p. 440. <https://doi.org/10.3390/v14020440>.

Hassanin A., éditeur invité d'un numéro spécial pour la revue *Viruses* (2023, Coronavirus Genome Evolution, Recombination and Phylogeny (à paraître).

Hassanin A., (2021) Il y a 10 ans, un virus proche du SARS-CoV-2 circulait déjà au Cambodge, *The Conversation* [en ligne]. <https://theconversation.com/il-y-a-10-ans-un-virus-proche-du-sars-cov-2-circulait-deja-au-cambodge-154397>.

Hassanin, A. (2022) À la recherche des origines des coronavirus, *Sciences Sorbonne Université* [en ligne]. <https://sciences.sorbonne-universite.fr/actualites/la-recherche-des-origines-des-coronavirus>.

Covid-19 : les nouveaux mutants (2021), *France Culture*, 6 janvier. <https://www.radiofrance.fr/franceculture/podcasts/la-methode-scientifique/covid-19-les-nouveaux-mutants-9337920>.

Durée : 24 mois | Financement : 110 880 €

Partenaires

Eau de Paris | Sorbonne Université | Institute of Ecology and Biological Resources

Coordination

Alexandre Hassanin | alexandre.hassanin@mnhn.fr
UMR 7205, Institut de Systématique, Évolution, Biodiversité, Sorbonne Université

RA-Covid-19 – Vague 2 | 2020

SPILLBACK Endémisation du SARS-CoV-2 dans la faune sauvage des forêts tropicales africaines suite à la propagation de la Covid-19 en République du Congo

— Objectifs

Le projet Spillback a pour objectif principal d'évaluer le risque d'introduction et d'endémisation du SARS-CoV-2, directement ou par le biais des animaux domestiques, dans la faune animale des forêts tropicales de République du Congo. Le projet s'intéresse à tous les acteurs susceptibles d'intervenir dans la chaîne des événements pouvant conduire à l'introduction du SARS-CoV-2 dans la faune animale depuis les personnes malades. À la faveur d'un suivi de 10 mois (octobre 2020 à août 2021), le projet prévoit de collecter et d'analyser des échantillons biologiques (fèces, échantillons nasopharyngés et sanguins) d'animaux de compagnie, vivant avec des propriétaires malades de la Covid-19, ainsi que d'animaux sauvages (principalement des rongeurs) fréquentant l'environnement immédiat des deux principales structures de santé qui reçoivent les personnes malades de la Covid-19 (Laboratoire national de Santé publique et Centre hospitalo-universitaire de Brazzaville).

— Résultats majeurs

Pendant 10 mois (octobre 2020 à août 2021), 6208 personnes ont été diagnostiquées Covid-19+ au Laboratoire national de Santé publique (LNSP) de Brazzaville. Parmi les 5483 personnes Covid+ contactées dès le diagnostic Covid+ établi, 187 ont déclaré posséder au moins un animal, et 65 ont accepté que leur animal soit prélevé. Au total, 100 animaux (86 chiens et 14 chats) ont été inclus dans l'étude. Des échantillons de fèces et nasopharyngés ont été obtenus sur des écouvillons chez ces 100 animaux à plusieurs reprises de manière séquentielle, et l'ARN viral a été recherché par PCR.

Au terme de l'étude, 65 animaux (58 chiens et 7 chats) ont pu être retrouvés, et des échantillons sanguins ont été collectés pour rechercher les anticorps spécifiques de SARS-CoV-2 sur une plateforme luminex acquise et installée au LNSP dans le cadre du projet. Sur les 100 animaux, 14 ont été détectés PCR+ (14 %) dont 5 chats et 9 chiens. Sur les 65 animaux chez qui des échantillons sanguins ont été collectés, 27 sont IgG + au SARS-CoV-2 (41,5 %), dont 22 chiens et 5 chats. On a ensuite étudié l'excrétion virale à partir des écouvillons rectaux et nasopharyngés. Plusieurs résultats intéressants ont été obtenus : 1) le virus peut être excrété jusqu'à trois semaines ; 2) l'excrétion se produit soit par voie nasale soit par voie rectale, jamais les deux ; 3) l'excrétion virale chez les chats inclus dans notre étude s'est produite exclusivement par voie nasale ; 4) la durée moyenne d'excrétion est plus élevée chez les chats. On a enfin séquencé par ngs le génome viral des 14 animaux PCR+. Sur ces 14 animaux, 10 séquences génomiques complètes ont été obtenues. Les analyses phylogénétiques montrent l'existence de trois variants de SARS-CoV-2 : le 20A (variant originel) chez cinq animaux, 20B (sous-variant du variant Alpha) chez un chat et le 20H (variant Bêta) chez quatre animaux. Notons que le virus apparenté au variant 20B présente un profil génomique particulier évocateur de recombinaison génétique.

— Production scientifique et valorisation

Bonguili N., et al. (2022) Early Circulation of SARS-CoV-2, Congo, 2020, *Emerging Infectious Diseases*, 28(4). <https://doi.org/10.3201/eid2804.212476>.

Durée : 30 mois | Financement : 149 933 €

Coordination

Eric Leroy | eric.leroy@ird.fr

UMR 5290, Maladies Infectieuses et Vecteurs : Écologie, Génétique, Évolution et Contrôle : Émergence et Zoonoses virales, MIVEGEC IRD

Flash Covid-19 | 2020

DisCoVer Histoire naturelle du SARS-CoV-2 : Émergence et Réservoir

— Objectifs

L'objectif est de mieux comprendre les origines biologiques du SARS-CoV-2 et les mécanismes d'émergence des coronavirus. La diversité des coronavirus proches du SARS-CoV-2 est explorée. Des chauves-souris sont échantillonnées et relâchées, dans le strict respect des réglementations nationales et internationales de préservation de la biodiversité. Les génomes des coronavirus sont séquencés et analysés par des méthodes phylogénétiques. Des isolements sont réalisés pour tester leurs capacités d'infection de cellules animales et humaines. Le risque zoonotique est ainsi testé. Ainsi, les espèces, zones géographiques et localités concernées sont mieux connues, ainsi que le tempo et les conditions favorables à l'émergence de ces virus. L'accroissement des connaissances permet d'informer et de proposer des analyses de risque des pratiques à destination de la population et des responsables locaux, de manière à leur permettre d'appliquer des mesures de réduction du risque appropriées.

— Résultats majeurs

Ce projet contribue à la description de la diversité des coronavirus apparentés au SARS-CoV-2 dans la faune sauvage, et a permis d'obtenir des données génétiques sur la circulation de ces virus chez les chiroptères d'Asie du Sud-Est, ainsi que de comparer leurs modes et tempo d'évolution à ceux des lignées de coronavirus proches européens, que notre équipe surveille depuis plusieurs années. Ces analyses révèlent que la diversité importante des Bêta-coronavirus proches du SARS-CoV-2,

hypothèse de départ du projet, est bien réelle chez les chauves-souris d'Asie. Cependant, les modes d'évolution sont très différents en fonction à la fois du contexte écologique et des groupes d'espèces hôtes, comme observé dans nos études sur les autres coronavirus humains. L'émergence reste une succession d'événements favorables, dont certains sont très rares, et dont il reste possible d'inverser la tendance par une meilleure évaluation et considération des impacts des activités humaines. De plus, ce projet a permis de renforcer les collaborations avec nos collègues en France et en Asie, avec le développement d'échanges de protocoles, de matériel et de personnels, la mise en place de collaborations sur le terrain et dans nos laboratoires respectifs, l'organisation de formation aux techniques avancées de recherche et séquençage de coronavirus dans nos laboratoires de l'Université et du CHU de Caen, la participation à des symposiums et formations de terrain en Thaïlande, ainsi que le développement de collaborations institutionnelles à moyen terme.

— Production scientifique et valorisation

DisCoVer, De l'émergence naturelle du SARS-CoV-2 : Émergence et Réservoir.

<http://coronavirus.fr/discover/>.

Durée : 30 mois | Financement : 199 817 €

Partenaires

Faculty Veterinary Technology, University Kasetsart |
Center Infectiology Lao : Livestock and Fisheries, National
Animal Health Laboratory, Vatthanaphone
Latthaphasavang | Infections virales chroniques : contrôle
et échappement | MIVEGEC

Coordination

Meriadeg Le Gouil | meriadeg.legouil@unicaen.fr
Normandie Université, UNICAEN, Inserm UMR 1311
DYNAMICURE, Caen
CHU de Caen Normandie, Service de Virologie

Flash Covid-19 | 2020

ZooCov Vers la mise en place d'un système de surveillance intégré des Bêta-coronavirus dans la filière de viande de brousse au Cambodge

— Objectifs

En Asie du Sud-Est, la consommation de viande sauvage est répandue, et peut être à l'origine de transmissions de pathogènes à l'homme. C'est de cette région qu'est probablement originaire le virus SARS-CoV-2. L'objectif du projet ZooCov était de : 1) produire de nouvelles connaissances sur le risque de transmission des Bêta-coronavirus à l'homme par la mise en œuvre concrète, au Cambodge, d'une approche One Health ; 2) proposer un cadre méthodologique pour améliorer la surveillance et la détection précoce des pathogènes hébergés par les animaux sauvages présentant un potentiel zoonotique. Pour ce faire, quatre axes de recherche ont été menés conjointement : 1) analyse des filières commerciales de viande de brousse ; 2) étude de la diversité des Bêta-coronavirus circulant sur les animaux consommés ainsi que sur certaines colonies de chauves-souris et rongeurs ; 3) quantification de l'exposition des populations et facteurs de risque ; 4) cadre méthodologique pour une surveillance intégrée.

— Résultats majeurs

Plus de 900 personnes qui vivent en périphérie de forêts ont été interviewées pour analyser les structures et fonctionnements des filières commerciales illégales de viande de brousse. Un quart des familles interviewées rapportaient une activité de chasse ou de piégeage, et 11 % déclaraient vendre de la viande de brousse et/ou des animaux sauvages. Une prise de sang a été réalisée sur ces personnes, les analyses sérologiques sont en cours. Par ailleurs, et dans les mêmes sites d'étude, plus de 2 000 prélèvements d'animaux sauvages faisant l'objet de trafic ou d'une consommation de subsistance – chauves-souris, rongeurs, tortues, singes, oiseaux, cochons sauvages, etc. – ont été analysés. Certains des échantillons ont été testés positifs pour des coronavirus notamment, et sont en cours d'analyses à l'Institut Pasteur du Cambodge (IPC). L'analyse de la sensibilité du système de surveillance de la faune coordonné par Wildlife Conservation Society est en cours.

En lien direct avec ZooCov, le projet BCOming (www.cirad.fr/les-actualites-du-cirad/actualites/2022/conserver-la-biodiversite-pour-reduire-les-maladies), financé par l'UE pour quatre ans et coordonné par le CIRAD, a démarré en août 2022.

— Production scientifique et valorisation

Cappelle J., et al. (2021) Longitudinal monitoring in Cambodia suggests higher circulation of alpha and Bêta-coronavirus in juvenile and immature bats of three species, *Scientific Reports*, 11(1), p. 24145.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-03169-z>.

Chevalier V., et al. (2022) Sur la piste de l'origine du Covid-19, *The Conversation* [en ligne], 2 avril.

<https://theconversation.com/sur-la-piste-de-lorigine-du-covid-19-181757>.

Roger F., et al. (2021) Origine du virus de la Covid-19 : la piste de l'élevage des visons, *The Conversation* [en ligne], 21 janvier.

<https://theconversation.com/origine-du-virus-de-la-covid-19-la-piste-de-lelevage-des-visons-153219>.

Reportage télévisé France 2 du 24/04/2022.

www.francetvinfo.fr/replay-magazine/france-2/13h15/13h15-du-dimanche-24-avril-2022_5064574.html.

Atelier de travail (2021) Dangerous liaisons: Emerging viruses at the human, animal and environmental interface, Université de Hong Kong [en ligne], 24-25 février.

Durée : 18 mois | Financement : 99 543 €

Partenaires

Hong Kong University (HKU) | TransVIHMI Unit, IRD - Virology Unit, Institut Pasteur, Cambodge | Wildlife Conservation Society (WCS), Southeast-Asia, regional office

Coordination

Véronique Chevalier | chevalier@cirad.fr
UMR ASTRE, Département BIOS, CIRAD/INRAE

Épidémiologie



Des études épidémiologiques permettent d'évaluer la séroprévalence chez différentes populations (donneurs de sang, détenus, professionnels de santé) ou chez les animaux de compagnie. Différentes méthodes sont mobilisées : suivi épidémiologique et biologique, épidémiologie moléculaire, approches combinées en virologie, sérologie et métagénomique.

L'identification de facteurs prédictifs de l'évolution de la maladie est appréhendée grâce à une étude épidémiologique observationnelle chez les patients hospitalisés ou encore à travers des analyses biologiques et génétiques permettant de repérer la variabilité interindividuelle des individus infectés.

Les mesures de gestion de la pandémie dans les services hospitaliers ont eu des effets sur l'accès aux soins des patients non Covid qui sont étudiés du point de vue : de la santé physique et mentale des femmes enceintes et des nouveaux nés ; de l'impact du délai de diagnostic ou de traitement sur l'espérance de vie des personnes atteintes de cancer ; de l'accès à des transplantations rénales ; du risque de contamination via la greffe de cornée.

P. 288

ÉTUDE DES SCHÉMAS DE TRANSMISSION DANS LA POPULATION

- P. 288 | EPI-COVID-19
- P. 289 | PhylCoV
- P. 290 | PED-COVID_Infect
- P. 291 | CorPopImm
- P. 292 | COVIDonneur
- P. 293 | AFRACOV2
- P. 294 | COVIDET
- P. 295 | COVID-SeroPRIM
- P. 296 | SEROCOVAP
- P. 297 | CoVet

P. 298

IDENTIFICATION DES FACTEURS PRÉDICTIFS DE L'ÉVOLUTION DE LA MALADIE CHEZ LES PATIENTS

- P. 298 | GravCOVID19Fr
- P. 299 | ONCOVID-19
- P. 300 | FCHG

P. 301

**EFFETS DE LA GESTION DE LA PANDÉMIE
DE COVID-19 SUR L'ACCÈS AUX SOINS
DES PATIENTS NON COVID**

P. 301 | COV_PERINAT

P. 302 | PsyCOVIDUM

P. 303 | IMPACT COVID19

P. 304 | KIT-COVID

P. 305 | CorDon

Flash Covid-19 | 2020

EPI-COVID-19 Étude de la transmission intraménage autour des cas confirmés de Covid-19 en Guyane

— Objectifs

En décembre 2019, un nouveau coronavirus, SARS-CoV-2, a été identifié, après que des premiers cas de pneumonie non éti-quetés ont été rapportés dans la ville de Wuhan en Chine. Rapidement, la transmission interhumaine a été mise en évidence, entraînant une expansion extrêmement rapide du virus sur la totalité du globe. Au 13 mai 2020, le virus s'était propagé sur l'ensemble des continents en provoquant plus de quatre millions de cas confirmés. La notification des cas s'appuyait sur les infections les plus graves, et les estimations de létalité ne tenaient pas compte des formes mineures de la maladie, voire des infections asymptomatiques, ne nécessitant pas de soins médicaux. Il était donc primordial de mener rapidement des études visant à rechercher la présence du virus ou la présence d'anticorps, y compris chez les asymptomatiques, afin d'évaluer l'étendue réelle de l'infection par le SARS-CoV-2 dans la population.

— Résultats majeurs

Le projet de recherche EPI-COVID-19 visait initialement à investiguer, avant que la circulation du virus se généralise, l'étendue de la transmission du SARS-CoV-2 dans les ménages où une infection a été objectivée. Face à la généralisation rapide de la circulation du virus sur le territoire de la Guyane, un deuxième volet « EPI-COVID – Population » a été ajouté au projet. Trois enquêtes de séroprévalence en population générale, répétées dans le temps, ont été réalisées afin d'estimer l'impact et de mesurer l'évolution de la transmission du SARS-CoV-2 dans la population guyanaise. Les résultats obtenus dans le cadre des deux volets du projet ont permis de mettre en évidence des taux de transmission très élevés dans la population, associés à un faible taux de formes sévères du fait

de la structure par âge de la population. Pour comprendre le spectre des réponses des anticorps et favoriser l'utilisation des tests sérologiques à grande échelle, le projet a permis de mettre en place une étude longitudinale à partir de prélèvements réalisés à différents moments après la confirmation d'infections de cas présentant des symptômes d'intensité variable. Des collaborations ont été initiées dans le cadre du projet avec différents partenaires locaux et nationaux comme l'unité de modélisation mathématique des maladies de l'Institut Pasteur de Paris, les centres hospitaliers de Guyane, les laboratoires d'analyse de biologie médicale, les centres Croix-Rouge Guyane et les centres délocalisés de prévention et de soins. Les résultats obtenus ont également fourni des données utiles pour évaluer l'impact des stratégies de réduction des risques de transmission dans le cadre des travaux menés au niveau national. Par ailleurs, le projet a également permis de mener un travail de vulgarisation aboutissant à un magazine scientifique en bande dessinée à destination des plus jeunes.

— Production scientifique et valorisation

Flamand C., *et al.* (2021) Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG at the first epidemic peak in French Guiana, *Plos Neglected Tropical Diseases*, 15(11), p. e0009945.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009945>.

Andronico A., *et al.* (2021) Evaluating the impact of curfews and others mesures of SARS-CoV-2 transmission in French Guiana, *Nature Communications*, 12, p. 1634.

<https://doi.org/10.1038/s41467-021-21944-4>.

Rapports scientifiques envoyés à l'ARS et Santé publique France à la fin des différentes études réalisées.

Durée : 18 mois | Financement : 138 240 €

Partenaires

CNR des arbovirus et des virus des infections respiratoires, Institut Pasteur, Guyane

Coordination

Claude Flamand | flamand.claude@gmail.com
Unité d'épidémiologie, Institut Pasteur, Cayenne, Guyane

Flash Covid-19 | 2020

PhyloCoV Exploration phylogénétique des patterns de transmission du SARS-CoV-2 parmi les patients et personnels des deux plus larges centres de référence de Paris

— Objectifs

L'Hôpital Bichat-Claude Bernard et l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière ont tous les deux produit 736 génomes viraux répartis sur l'ensemble de l'année 2020 dans le cadre de ce projet, 28 % de ces séquences correspondent à des personnels soignants infectés. Ces séquences ont été mises à disposition de la communauté internationale sur les serveurs de GISAID.

Ces séquences ont été d'une importance capitale, car elles représentent la majorité des séquences disponibles en Île-de-France lors de l'année 2020 où le séquençage n'était pas encore organisé.

— Résultats majeurs

L'analyse des séquences a permis de réaliser une étude phylogénétique complète des clusters de transmission identifiés en Île-de-France et dans chacun des deux hôpitaux : 57 clusters ont été identifiés, dont 18 grands clusters intégrant quatre personnes différentes ou plus. Les 48 % des séquences de ces grands clusters proviennent de soignants interconnectés avec des patients. Ces clusters ne mélangent pas les deux hôpitaux pourtant voisins. Ceci souligne l'intérêt de l'étude phylogénétique des clusters de transmission pour le SARS-CoV-2, et met aussi en lumière l'importance des épidémies nosocomiales des premières vagues malgré les précautions en place.

— Production scientifique et valorisation

Peiffer-Smadja N., *et al.* (2021) Emergence of E484K Mutation Following Bamlanivimab Monotherapy among High-Risk Patients Infected with the Alpha Variant of SARS-CoV-2, *Viruses*, 13(8), p. 1642.

<https://doi.org/10.3390/v13081642>.

Leducq V., *et al.* (2020) Nosocomial transmission clusters and lineage diversity characterized by SARS-CoV-2 genomes from two large hospitals in Paris, France, in 2020, *Scientific reports*, 12(1), p. 1094.

<https://doi.org/10.1038/s41598-022-05085-2>.

Durée : 12 mois | Financement : 110 808 €

Partenaires

UMR_S 1136, Institut Pierre-Louis d'épidémiologie et santé publique

Coordination

Benoit Visseaux | benoit.visseaux@lab-cerba.com
UMR 1137, équipe Decision Science in Infectious Disease
Prevention Control and Care – Laboratoire IAME

RA-Covid-19 – Vague 11 | 2020

PED-COVID_Infect Déterminants de l'infectiosité du SARS-CoV-2 dans une cohorte d'enfants et leurs parents

— Objectifs

La compréhension des facteurs virologiques et immunologiques de la transmission du SARS-CoV-2 chez des sujets asymptomatiques ou pauci-symptomatiques est cruciale pour le contrôle de la circulation épidémique du SARS-CoV-2, particulièrement dans le contexte de l'émergence de nouveaux variants plus transmissibles (variants Alpha, Delta) et/ou moins pathogènes (Omicron). Très peu d'études ont abordé la durée de détection de l'ARN viral et de l'infectiosité virale chez des sujets asymptomatiques ou pré-symptomatiques, et plus particulièrement chez les enfants, en fonction de l'immunité préexistante et des caractéristiques des variants.

L'objectif du projet PED-COVID_Infect est de mesurer l'infectiosité du SARS-CoV-2 dans une cohorte d'enfants pauci-symptomatiques et leurs parents, et d'évaluer comment la durée et l'intensité de l'excrétion virale infectieuse sont modulées selon les variants par le statut immunitaire post-vaccinal et/ou postinfection chez les enfants, en comparaison aux adultes.

— Résultats majeurs

L'étude a porté sur deux cohortes de familles recrutées lors de la période de circulation majoritaire du variant Alpha et du variant Omicron BA.1, pour lesquels la collecte longitudinale de prélèvements nasopharyngés, de salive et de sang a été réalisée. La cinétique d'excrétion virale a été analysée en évaluant la charge virale et la viabilité du virus dans les prélèvements nasopharyngés et salivaires, et la nature du variant déterminée par séquençage. Des analyses sérologiques ont été réalisées par test LuLISA pour rechercher les IgG ciblant l'antigène N (infection antérieure) ou l'antigène S (infection antérieure ou vaccination). En complément, des tests de neutralisation, à l'aide de pseudotypes lentiviraux exprimant la protéine S du virus ancestral Wuhan, ou des variants Delta ou Omicron BA.1, ont permis d'apprécier les niveaux de neutralisation croisée suite à une infection et/ou vaccination antérieure, ainsi que la séroconversion. Ces études seront complétées par des analyses sérologiques (recherche d'anticorps anti-N, anti-S et anticorps neutralisants) dans la salive et les prélèvements nasopharyngés afin d'évaluer l'impact de l'immunité humorale muqueuse. Pour un sous-ensemble de sujets, une approche métagénomique décrira l'ensemble de la population virale de la muqueuse nasopharyngée.

L'analyse des données en cours a notamment permis de confirmer les différences de charge virale dans la salive en fonction de l'âge et selon le statut sérologique avant l'infection décrites précédemment (Delaunay-Moisan *et al.* : 2022, *Environ Microbiol*, 24, pp. 4725-4737). Des approches de modélisation en collaboration avec Jérémie Guedj (IAME, Paris) et Lulla Opatowski (Institut Pasteur, Paris) permettront de mieux comprendre la durée de l'infectiosité du SARS-CoV-2 chez les enfants et les adultes pauci-symptomatiques, selon les variants et le statut immunitaire. Nos travaux permettront également d'étudier le taux d'attaque selon les variants et les facteurs susceptibles de le moduler.

Durée : 12 mois | Financement : 149 931 €

Partenaires

Hôpital Necker-Enfants Malades, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris | UMR 3569, Institut Pasteur, Paris | Laboratoire de Découverte des pathogènes, Institut Pasteur, Paris

Coordination

Sylvie Van Der Werf | sylvie.van-der-werf@pasteur.fr
Unité de Génétique moléculaire des virus à ARN, Institut Pasteur, Paris

Flash Covid-19 | 2020

CorPopImm Évaluer l'immunité contre SARS-CoV-2 à l'échelle de la population grâce aux tests sérologiques

— Objectifs

Il y a un besoin urgent de dépistage sérologique du SARS-CoV-2 pour mesurer les niveaux d'immunité de la population. La mobilisation de la communauté mondiale de la recherche a contribué au développement de tests sérologiques et de tests rapides pour mesurer les anticorps contre le SARS-CoV-2. Il y a maintenant un besoin critique d'études interdisciplinaires pour générer une base de données épidémiologiques pour guider la façon dont ces outils peuvent être mis en œuvre à grande échelle. Il y a un problème majeur dans un avenir proche pour le diagnostic sérologique : si des tests basés sur un seuil à un seul antigène sont utilisés, une grande partie des personnes (> 50 %) redeviendront séronégatives environ 6-12 mois après l'infection. Les modèles mathématiques de la cinétique des anticorps contre plusieurs antigènes peuvent fournir une solution permettant l'identification des signatures immunitaires d'une infection passée. Nous vous proposons ici de : 1) optimiser les tests multiplex Luminex pour mesurer les réponses des anticorps au SARS-CoV-2 ; 2) mettre en place une grande étude séro-épidémiologique en Région parisienne en recueillant des échantillons sanguins de petit volume sur des volontaires sains ; 3) appliquer des modèles mathématiques pour identifier les signatures d'anticorps d'une infection passée.

— Résultats majeurs

Dans le projet CorPopImm, notre équipe a développé des tests sérologiques pour détecter des infections par des coronavirus. La technologie Luminex a été utilisée pour développer des tests multiplex pour détecter les anticorps de plusieurs isotopes contre plusieurs agents pathogènes dans une gamme de types d'échantillons.

Pathogènes : SARS-CoV-2 (Spike ; RBD ; S1 ; S2 ; N ; M ; E) ; variantes (ancestrales ; Alpha ; Bêta ; Gamma ; Delta ; Omicron) ; coronavirus humains saisonniers (229E ; NL63 ; OC43 ; HKU1).

Isotype d'anticorps : IgG ; IgM ; IgA.

Échantillons : sang (sérum, plasma) ; salive.

À ce jour, ces tests ont été appliqués à environ 5 000 échantillons pour étudier l'épidémiologie du SARS-CoV-2.

En combinant ces tests et échantillons, nous avons utilisé des modèles mathématiques et statistiques pour mettre en œuvre deux applications : 1) modélisation de la cinétique des anticorps ; 2) combiner les données de plusieurs biomarqueurs.

Les résultats d'une grande étude transversale de séroprévalence ont été publiés dans un article à *EbioMedicine* (Woudenberg *et al.* : 2021).

Notre travail a été prolongé dans le cadre d'une extension sans frais de six mois pour incorporer en plus des antigènes pour les nouveaux variants du SARS-CoV-2.

— Production scientifique et valorisation

Dufloo J., *et al.* (2021) Asymptomatic and symptomatic SARS-CoV-2 infections elicit polyfunctional antibodies, *Cell Reports Medicine*, 2(5), p. 100275.

<https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100275>.

Pelleau S., *et al.* (2021) Kinetics of the SARS-CoV-2 antibody response and serological estimation of time since infection, *The Journal of Infectious Diseases*, 224(9), pp. 1489-1499.

<https://doi.org/10.1093/infdis/jiab375>.

Rosado J., *et al.* (2021) Multiplex assays for the identification of serological signatures of SARS-CoV-2 infection: an antibody-based diagnostic and machine learning study, *The Lancet Microbe*, 2(2), pp. e60-e69.

[https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30197-X](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30197-X).

Woudenberg T., *et al.* (2021) Humoral immunity to SARS-CoV-2 and seasonal coronaviruses in children and adults in north-eastern France, *EBioMedicine*, 70, p. 103495.

<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103495>.

Pelleau S., *et al.* (2021) Kinetics of the SARS-CoV-2 antibody response and serological estimation of time since infection, *The Journal of Infectious Diseases*, 224(9), pp. 1489-1499.

<https://doi.org/10.1093/infdis/jiab375>.

White M.T., Mueller I., Rosado J., Pelleau S., Backovic M., Petres S., Serological antibody-based diagnostics of SARS-CoV-2 infection. Brevet US 63/057.471.

Durée : 12 mois | Financement : 199 800 €

Partenaires

U 1149, Centre de Recherche sur l'Inflammation, Université Paris Diderot | Modélisation Mathématique des Maladies Infectieuses, Institut Pasteur, Paris | University of California San Francisco

Coordination

Michael White | michael.white@pasteur.fr
Malaria : parasites et hôtes, Institut Pasteur, Paris

Flash Covid-19 | 2020

COVIDonneur Contribution de la population des donneurs de sang aux études sur le SARS-CoV-2 : Épidémiologie, histoire naturelle, sciences humaines et sociales et thérapeutique

Objectifs

L'étude de séroprévalence du virus SARS-CoV-2 dans la population des donneurs de sang à différents temps de l'épidémie a été conduite entre mars 2020 et juillet 2021. L'évolution de la séroprévalence IgG anti-S1 a été étudiée par un suivi en six points entre mars 2020 et début février 2021, correspondant à la période précédant la campagne nationale de vaccination et précédant l'apparition de variants. Au total, plus de 32 600 donneurs de sang ont participé à ces suivis et, selon les périodes d'étude, les populations de 5 à 27 départements ont été investiguées. Un point réalisé en Île-de-France en juillet 2021 a permis de mesurer l'impact de la vaccination sur la séroprévalence anti-SARS-CoV-2. En complément, une étude sociologique visant à comprendre les raisons de donner du sang, les conditions du « passage à l'acte » et de la fidélisation, y compris en période d'épidémie de Covid, a été réalisée dans trois régions et associé des études quantitatives (n= 15391) et qualitatives (n= 66 entretiens).

Résultats majeurs

L'étude de la séroprévalence IgG anti-SARS-CoV-2 a mis en évidence des disparités régionales et des dynamiques d'évolution différentes. La séroprévalence a globalement augmenté au cours de la période d'étude. En janvier 2021 (n=12 016), la séroprévalence chez les donneurs du groupe O (7,43 %) était plus faible (p=0,003) que chez les donneurs A, B et AB (8,90 %). L'analyse des données a montré que la prévalence IgG était faible chez les donneurs de la tranche d'âge 61-70 ans (5,46 %) et plus élevée pour la tranche d'âge 18-30 ans (10,9 %) versus les autres tranches d'âge.

Un modèle mathématique a combiné la séroprévalence avec le nombre quotidien d'admissions à l'hôpital pour estimer la probabilité d'une hospitalisation en cas d'infection, et déterminer le nombre d'infections en prenant en compte la décroissance des anticorps. Le ratio infection/hospitalisation augmentait avec l'âge, passant de 0,56 % (18-30 ans) à 6,75 % (61-70 ans). Le modèle a estimé que ~50 % des individus positifs pour les IgG-S1 n'avaient pas d'anticorps détectables quatre à cinq mois après l'infection. Sur la base des données de séroprévalence et de la modélisation mathématique, l'immunité globale de la population française avant le début de la campagne de vaccination (estimée <15 %) était trop faible pour atteindre une immunité de groupe.

Un suivi de la séroprévalence IgG chez les donneurs de sang de la Région Île-de-France en juillet 2021 (six mois après le début de la vaccination) a permis de mettre en évidence une augmentation des taux d'IgG liée à la vaccination par rapport à janvier 2021 (>80 % vs ~10 %), en cohérence avec le fait que ~70 % des donneurs de sang indiquaient avoir été vaccinés.

Production scientifique et valorisation

Gallian P., et al. (2020) Lower prevalence of antibodies neutralizing SARS-CoV-2 in group O French blood donors, *Antiviral Research*, 181, p. 104880.

<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104880>.

Gallian P., et al. (2022) SARS-CoV-2 IgG seroprevalence surveys in blood donors before the vaccination campaign, France 2020-2021, *medRxiv* [preprint].

<https://doi.org/10.1101/2022.07.29.22278190>

Gallian P., et al. (2022) Impact of vaccination on SARS-CoV-2 seroprevalence rate in French blood donors: An assessment as of July 2021, *Transfusion Clinique et Biologique*, S1246-7820(22)00092.

<https://doi.org/10.1016/j.tracli.2022.08.002>.

Gallian P., et al. (2020) Lower prevalence of antibodies neutralizing SARS-CoV-2 in group O French blood donors, *Antiviral Research*, 181, p. 104880.

<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104880>.

Au 15/09/22 : deux publications acceptées, une soumise, trois en cours de finalisation, une présentation orale (Société Française de Transfusion Sanguine, novembre 2021).

Soutien aux autorités sanitaires : données partagées avec le Conseil scientifique Covid-19 et réalisation d'enquêtes « flash » à la demande.

Durée : 24 mois | Financement : 199 945 €

Partenaires

U 1207 - Unité des Virus Émergents, IRD | Unité d'épidémiologie des maladies émergentes, Institut Pasteur, Paris

Coordination

Pierre Gallian | Pierre.GALLIAN@efs.sante.fr
Établissement français du sang, Provence, Alpes, Côte-d'Azur, Corse

RA-Covid-19 – Vague 11 | 2020

AFRACOV2 Étude sérologique du SARS-CoV-2 chez les donneurs de sang en Afrique subsaharienne : évaluation de la diffusion virale travers le Groupe de recherches transfusionnelles en Afrique francophone

— Objectifs

Le projet AFRACOV2 vise à évaluer la diffusion du SARS-CoV-2 en Afrique subsaharienne, par une étude de séroprévalence chez les donneurs de sang de six pays du Groupe de recherches transfusionnelles d'Afrique francophone (Burkina Faso, Cameroun, Madagascar, Mali, Niger et République centrafricaine). Des échantillons de sang prélevés avant la pandémie et des échantillons prélevés après l'apparition de la pandémie de Covid-19 seront utilisés. Les données sérologiques seront redressées par rapport aux données démographiques et mises en regard aux contextes pré-pandémique et pandémique.

— Résultats majeurs

Le projet AFRACOV2, retardé par le transfert et l'intégration du laboratoire de virologie de l'INTS vers celui de l'Hôpital Henri Mondor de Créteil, est en cours de finalisation.

Les échantillons collectés lors de la première année de la pandémie de SARS-CoV-2 au Burkina Faso, au Cameroun, au Mali, et à Madagascar ont pu être rapatriés, afin de réaliser la détection des anticorps dirigés contre la nucléoprotéine du SARS-CoV-2, et le dosage de ceux dirigés contre la protéine de surface. Suite à des problèmes au niveau local, la République Centrafricaine et le Niger ne participeront plus à l'étude.

Les résultats devraient être disponibles dans les premiers mois de l'année 2023 et donner un aperçu de l'incidence de l'infection à SARS-CoV-2 en tout début de pandémie.

Durée : 15 mois | Financement : 125 280 €

Partenaires

Faculté de Médecine et des Sciences biomédicales,
Université de Yaoundé 1, Cameroun, Afrique

Coordination

Pierre Cappy | pierre.cappy@aphp.fr
UMR_S 1134, Institut national de la transfusion sanguine,
Université Paris Diderot

RA-Covid-19 – Vague 2 | 2020

COVIDET Évaluation de la séroprévalence du SARS-CoV-2 en détention

— Objectifs

Au 1^{er} janvier 2020, la France comptait 70 651 personnes détenues, pour 61 080 places. Cette surpopulation carcérale et la promiscuité en détention sont considérés comme des facteurs de risques de transmission de maladies infectieuses, telles que les infections respiratoires. L'épidémie de Covid-19 a ainsi été observée parmi les sujets en détention avec quelques semaines de retard par rapport au monde libre. Face à la pluralité des présentations cliniques, la sensibilité non optimale de la RT-PCR SARS-CoV-2, et la difficulté à réaliser les tests diagnostiques, il est aujourd'hui difficile d'avoir une idée précise du nombre de détenus ayant rencontré le SARS-CoV-2. Afin d'estimer le nombre de détenus exposés au SARS-CoV-2, et en l'absence de données actuellement disponibles dans la littérature médicale, une étude de séroprévalence dans cette population à risque et peu étudiée apporterait de nouvelles données à la communauté médicale.

— Résultats majeurs

Ce projet original et novateur a démontré avant tout qu'il est possible de mettre en place et d'effectuer de la recherche de niveau académique au sein des détentions, grâce à un travail collaboratif et constructif de tous les acteurs concernés (Direction de l'Administration pénitentiaire, Agence régionale de santé, Unité sanitaire en milieu pénitentiaire). Grâce au financement reçu, cette étude a apporté des données uniques concernant la population des sujets détenus. En effet, alors que l'hypothèse de recherche était une séroprévalence du SARS-CoV-2 plus élevée en milieu pénitentiaire en comparaison à la population générale, l'étude COVIDET a démontré que la séroprévalence dans cette population semble être comparable. Ainsi, ces données permettent d'apporter un regard objectif sur les actions menées en détention afin de protéger les sujets sous main de justice.

Parmi 11 413 hommes et femmes détenus en Région parisienne au 6 janvier 2021, 3545 ont été invités à participer (3100 hommes et 445 femmes), et 1044 ont été inclus. La population analysée comprenait 816 hommes et 198 femmes (âge moyen : 36,3 et 35,7 ans, respectivement). 187 participants (18,4 %) étaient séropositifs pour le SARS-CoV-2. Le taux de séroprévalence estimé pendant la période d'inclusion est passé de 13,1 % pour les 200 premiers participants (14 janvier au 4 février 2021) à 21,6 % pour les derniers participants (22 avril au 8 juillet 2021). Pour la semaine du 8 au 14 février 2021, le taux de séroprévalence du SARS-CoV-2 dans la population générale de la Région parisienne était de 20,6 %. Pour une période comparable (5-19 février 2021), ce taux était de 18,4 % dans notre étude. Ainsi, le taux de séroprévalence chez les détenus de la Région parisienne apparaît comparable à celui de la population de la même zone géographique. Il convient toutefois de noter que ces deux populations ont des caractéristiques différentes, et la comparaison directe des taux de prévalence doit donc être prudente.

— Production scientifique et valorisation

Mellon G., *et al.* (2022) SARS-CoV-2 seroprevalence in the adult detainees of the Paris area in 2021: A multicenter cross-sectional study, *Journal of Infection*, 85(2), pp. e40-e43. <https://doi.org/10.1016%2Fj.jinf.2022.05.032>.

Durée : 12 mois | Financement : 149 988 €

Coordination

Guillaume Mellon | guillaume.mellon@aphp.fr
Établissement public de santé national de Fresnes

RA-Covid-19 – Vague 5 | 2020

COVID-SeroPRIM Séroprévalence des IgG dirigées contre le SARS-CoV-2 chez les professionnels de santé en soins primaires et leurs contacts familiaux

— Objectifs

Le projet COVID-SeroPRIM étudie la séroprévalence des anticorps de l'immunoglobuline G (IgG) contre le SARS-CoV-2 chez les médecins généralistes, les pédiatres, les pharmaciens et les dentistes, ainsi que les membres de leurs foyers. Cette étude s'appuiera sur quatre réseaux de professionnels de santé en soins primaires : le réseau Sentinelles, le réseau IQVIA, le réseau de l'Association française de pédiatrie ambulatoire (AFPA) et le réseau de Recherche clinique en odontologie libérale (RECOL).

— Résultats majeurs

Nous avons cherché à étudier la réponse immunoglobuline G et l'activité neutralisante contre le coronavirus-2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) chez les professionnels de santé en soins primaires (PSS) en France, et à évaluer l'association entre l'activité neutralisante et plusieurs facteurs, notamment le schéma de vaccination contre le coronavirus 2019 (Covid-19). Une enquête transversale a été menée entre le 10 mai 2021 et le 31 août 2021. Les participants ont subi un prélèvement de sang capillaire et ont rempli un questionnaire. Les sérums ont été testés pour la présence d'anticorps contre la protéine de la nucléocapside (N) et la portion S-1 de la protéine de la pointe (S), et d'anticorps neutralisants. Au total, 1 612 PSS ont été inclus. Les séroprévalences globales étaient de : 23,6 % (intervalle de confiance à 95 % (IC) 21,6-25,7 %) pour les anticorps contre la protéine N, 94,7 % (93,6-95,7 %) pour les anticorps contre la protéine S, et 81,3 % (79,4-83,2 %) pour les anticorps neutralisants. Les analyses de régression multivariées ont montré que la détection d'anticorps neutralisants était significativement plus probable chez les PSS qui avaient déjà été infectés par le CoV-2 que chez ceux qui n'avaient pas d'antécédents de ce type, chez les non-vaccinés (*odds ratio* - OR) 16,57, IC 95 % 5,96-59,36) et chez ceux qui avaient reçu une seule dose de vaccin (OR 41,66, IC 95 % 16,05-120,78). Parmi les PSS ayant reçu deux doses de vaccin, la détection d'anticorps neutralisants n'était pas significativement associée à une infection antérieure par le CoV-2 (OR 1,31, IC 95 % 0,86-2,07), mais était plus probable chez ceux qui avaient reçu leur deuxième dose de vaccin dans les trois mois précédant l'étude que chez ceux qui avaient été vaccinés plus de trois mois auparavant (OR 5,28, IC 95 % 3,51-8,23). Cette étude souligne que l'infection antérieure par le SARS-CoV-2 et le temps écoulé depuis la vaccination doivent être pris en compte lors de la planification.

— Production scientifique et valorisation

Carrat F., et al. (2021) Age, COVID-19-like symptoms and SARS-CoV-2 seropositivity profiles after the first wave of the pandemic in France, *Infection*, 50, pp. 1-6.

<https://doi.org/10.1007/s15010-021-01731-5>.

Decarreux D., et al. (2022) Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG Antibodies and Factors Associated with SARS-CoV-2 IgG Neutralizing Activity among Primary Health Care Workers 6 Months after Vaccination Rollout in France, *Viruses*, 14(5), p. 957.

<https://doi.org/10.3390/v14050957>.

Masse S., et al. (2021) Are Posterior Oropharyngeal Saliva Specimens an Acceptable Alternative to Nasopharyngeal Sampling for the Monitoring of SARS-CoV-2 in Primary-Care Settings? *Viruses*, 13(5), p. 761.

<https://doi.org/10.3390/v13050761>.

Matta J., et al. (2022) Association of Self-reported COVID-19 Infection and SARS-CoV-2 Serology Test Results With Persistent Physical Symptoms Among French Adults During the COVID-19 Pandemic, *JAMA Internal Medicine*, 182(1), pp. 19-25.

<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6454>.

Pouquet M., et al. (2021) Nationwide Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG Antibodies among Four Groups of Primary Health-Care Workers and Their Household Contacts 6 Months after the Initiation of the COVID-19 Vaccination Campaign in France: SeroPRIM Study Protocol, *Pathogens*, 10(7), p. 911.

<https://doi.org/10.3390/pathogens10070911>.

Decarreux D., et al. (2022) Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG Antibodies and Factors Associated with SARS-CoV-2 IgG Neutralizing Activity among Primary Health Care Workers 6 Months after Vaccination Rollout in France, *Viruses*, 14(5), p. 957.

<https://doi.org/10.3390/v14050957>.

Durée : 18 mois | Financement : 149 354 €

Partenaires

Association française de pédiatrie ambulatoire | IQVIA (entreprise) | Medical Epidemiologist, Santé publique France | Service maladies infectieuses, CHU d'Orléans | UMR 190, IRD | UMR 5615, Université Claude Bernard Lyon 1

Coordination

Alessandra Falchi | falchi_la@univ-corse.fr
EA7310 Laboratoire Bioscope Corse Méditerranée, Dynamique des infections en milieu insulaire, Laboratoire de virologie, Université de Corse Pasquale Paoli

Flash Covid-19 | 2020**SEROCOVP** Séroconversion SARS-CoV-2 parmi le personnel médical et paramédical des services d'urgence, de réanimation et de maladies infectieuses pendant l'épidémie de 2020**Objectifs**

Lors de la première vague de l'épidémie de Covid-19, la question du risque de contamination des personnels de santé des hôpitaux a été un élément de préoccupation majeur, du fait du nombre important de patients pris en charge. Dès lors, et malgré l'application des mesures de protection standard, il est possible qu'un certain nombre de soignants ait déjà contracté, ou contractera, la maladie Covid-19, y compris dans sa forme asymptomatique. Le projet SEROCOVP avait pour objectif principal de décrire la contamination par le SARS-CoV-2 des personnels de santé des services en première ligne pour la prise en charge des patients Covid dans les hôpitaux Pitié-Salpêtrière, Tenon, Saint-Antoine, Trousseau et Bichat, et d'en identifier les facteurs de risque.

Résultats majeurs

Ainsi, 1 062 personnels de santé répartis sur les cinq hôpitaux participants ont été inclus et suivis. L'incidence de l'infection à SARS-CoV-2 était de 5,9 % à l'inclusion, de 12,9 % à M1 (témoignant de la précocité de la contamination) et de 14,6 % à M3. Comparée à la population générale de 20 à 59 ans, la séroprévalence à M3 était plus élevée chez les personnels de santé. Le fait d'exercer dans un service de soins critiques, un service d'urgence ou de maladies infectieuses, était associé à un risque significativement plus élevé d'infection (documentée par une sérologie positive et/ou une PCR positive) par rapport au laboratoire de virologie. L'âge, le sexe, la catégorie professionnelle, le nombre d'année d'expérience dans le métier ou le service n'apparaissaient pas comme des facteurs de risque, de même que le niveau d'application des mesures de protection individuelles. Les personnels ayant déclaré un tabagisme actif avaient un risque significativement moindre d'infection. Les résultats de cette étude confirment le sur-risque d'infection à SARS-CoV-2 parmi les personnels de santé des hôpitaux lors de la première vague de l'épidémie, notamment dans les services de première ligne, justifiant, en cas de nouvelle pandémie, une priorisation des mesures de protection dont la vaccination de ces personnels, si elle existe.

Production scientifique et valorisation

Hausfater P., et al. Cumulative incidence of SARS-CoV-2 infection and associated risk factors among frontline health care workers in Paris: the SEROCO cohort study. *Scientific Reports*, 12(1), p. 7211.

<https://doi.org/10.1038/s41598-022-10945-y>.

Communiqué de presse AP-HP/Sorbonne Université, 5 mai 2022.

Durée : 12 mois | Financement : 30 000 €

Partenaires

DMU BioGeM DMU AP-HP Sorbonne - DMU ESPRIT

Coordination

Pierre Hausfater | pierre.hausfater@aphp.fr

DMU DEMIURGE, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Sorbonne

RA-Covid-19 – Vague 11 | 2020

CoVet Étude sérologique géographique et temporelle à grande échelle de l'infection des animaux de compagnie par le SARS-CoV-2 au cours de la deuxième vague épidémique de Covid-19 en France

— Objectifs

Le projet CoVet a pour objectif de déterminer avec précision la prévalence des infections à SARS-CoV-2 des animaux de compagnie dans la population générale. Le projet propose de réaliser une vaste étude sérologique à partir des animaux prélevés lors des consultations en clinique vétérinaire, au cours de la deuxième vague épidémique Covid-19 ayant sévi en France entre novembre 2020 et juillet 2021. Au total, l'étude permettra de collecter environ 6 500 échantillons sanguins de plusieurs animaux de diverses espèces (chiens, chats et petits mammifères de compagnie) issus de toutes les régions de France. Ce projet s'appuie sur le laboratoire VEBIO, situé en Région parisienne, un laboratoire de référence en biologie clinique vétérinaire qui, dans le cadre de ses activités quotidiennes de diagnostic auprès des cliniques vétérinaires, garantit un recrutement maximal d'échantillons sanguins.

— Résultats majeurs

Une première étude, conduite en collaboration avec le Centre hospitalier régional universitaire de Besançon, a mis en évidence des prévalences jusqu'à huit fois plus élevées chez les chiens et les chats vivant auprès de propriétaires Covid+ que chez les animaux de la population générale.

Deux autres études, conduites en collaboration avec l'École vétérinaire de Lyon, ont détecté et caractérisé l'infection de chats et de chiens par différents variants du SARS-CoV-2.

Une quatrième étude, conduite en collaboration avec une clinique vétérinaire spécialisée en cardiologie, a mis en évidence, en consultation, une augmentation significative de cas de myocardites chez les chiens et les chats infectés par le variant Alpha du SARS-CoV-2 simultanément à la flambée épidémique de ce variant ayant sévi en Angleterre entre novembre 2020 et février 2021.

Une cinquième étude, conduite avec le laboratoire de biologie vétérinaire VEBIO, a mis en évidence deux lapins infectés par le SARS-CoV-2, probablement à partir de leurs propriétaires.

Une dernière étude, en cours de publication, impliquant également VEBIO, a été réalisée en France au cours de la deuxième vague épidémique, entre novembre 2020 et juillet 2021. Au total, 5 613 échantillons (2 036 chats et 3 577 chiens), collectés par les cliniques vétérinaires réparties dans toutes les régions de France, ont été analysés par la technologie luminex. Parmi les 5 613 échantillons, 401 (7,1 %) contenaient des IgG spécifiques du SARS-CoV-2, dont 189 chats (9,3 %) et 212 chiens (5,9 %). Ces résultats révèlent une prévalence d'infection au SARS-CoV-2 significativement plus élevée chez les chats que les chiens.

Les données obtenues mettent en exergue l'importance et la nécessité d'intégrer les animaux de compagnie dans la stratégie globale de lutte contre la pandémie de Covid-19. Le projet CoVet s'est appuyé sur un partenariat public/privé qui s'est avéré précieux et décisif pour le bon déroulement des activités.

— Production scientifique et valorisation

Ferasin L., et al. (2021) Infection with SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 detected in a group of dogs and cats with suspected myocarditis, *VetRecord*, 189(9), p. e944.

<https://doi.org/10.1002/vetr.944>.

Fritz M., et al. (2021) Detection of SARS-CoV-2 in two cats during the second wave of the COVID-19 pandemic in France, *Veterinary Medicine and Science*, 8(1), pp. 14-20.

<https://doi.org/10.1002/vms3.638>.

Krafft E., et al. (2021) Report of One-Year Prospective Surveillance of SARS-CoV-2 in Dogs and Cats in France with Various Exposure Risks: Confirmation of a Low Prevalence of Shedding, Detection and Complete Sequencing of an Alpha Variant in a Cat, *Viruses*, 13(9), p. 1759.

<https://doi.org/10.3390/v13091759>.

Fritz M., et al. (2022) First Evidence of Natural SARS-CoV-2 Infection in Domestic Rabbits, *Veterinary Sciences*, 9(2), p. 49.

<https://doi.org/10.3390/vetsci9020049>.

Médias et lettres :

<https://www.midilibre.fr/2022/02/16/covid-quand-lhomme-transmet-le-virus-a-ses-animaux-de-compagnie-objet-dune-etude-montpellieraine-10114653.php>.

https://www.depecheveterinaire.com/sars-cov-2-lancement-d-une-etude-a-grande-echelle-de-l-infection-des-animaux-de-compagnie_6797497BB471B2.html.

https://www.depecheveterinaire.com/sars-cov-2-lancement-d-une-etude-a-grande-echelle-de-l-infection-des-animaux-de-compagnie_6797497BB471B2.html.

<https://www.lepointveterinaire.fr/publications/la-semaine-veterinaire/article/n-1930/vers-de-nouvelles-sources-animales-de-contamination.html>.

<https://www.prevention-medicale.org/view/content/10712/full/1/10300>.

Durée : 18 mois | Financement : 135 000 €

Partenaires

EA2656, Université de Caen | UMR 5308/UMR_S 1111, Centre international de recherche en Infectiologie | VEBIO

Coordination

Pierre Becquart | pierre.becquart@ird.fr
UMR 5290, Maladies Infectieuses et Vecteurs : Écologie, Génétique, Évolution et Contrôle – Émergence et zoonoses virales

RA-Covid-19 – Vague 1 | 2020

GravCOVID19Fr Facteurs d'hospitalisation et de décès pour Covid-19 dans la population française

— Objectifs

En France, la prise en charge des patients et les critères d'hospitalisation ont varié en fonction des stades de l'épidémie de Covid-19. De plus, l'épidémie s'est développée différemment selon les régions. Cette étude avait pour objectif de caractériser les populations à risque d'hospitalisation et de décès pour la Covid-19 en France, afin de fournir aux autorités sanitaires des informations utiles à l'élaboration de stratégies de prévention ciblées (dans le cas de nouvelles phases épidémiques), et à l'optimisation de la prise en charge. Ce projet s'est appuyé, en l'absence de réception des données du SNDS, sur la base de données du Programme de Médicalisation de Systèmes d'Information (PMSI), et notamment des patients hospitalisés pour Covid-19, qui ont été disponibles dans un délai remarquablement court (données Fast Track) sur l'année 2020.

— Résultats majeurs

Les résultats montrent qu'il existe des différences significatives dans les caractéristiques cliniques des patients atteints de la Covid-19 et de la grippe saisonnière nécessitant une hospitalisation. Le SARS-CoV-2 entraîne davantage de complications respiratoires et une mortalité plus élevée. Ces résultats renforcent la nécessité de prévoir la vaccination, non seulement contre la grippe, mais aussi contre le SARS-CoV-2.

Concernant l'impact de la Covid-19 et des mesures sanitaires, nous avons observé une diminution significative et importante des hospitalisations pour des pathologies somatiques, telles que les accidents vasculaires cérébraux, variables en régions en fonction de l'intensité de l'épidémie, et en santé mentale comme les tentatives de suicide. Ces résultats illustrent les effets délétères, probablement combinés, de la surcharge des hôpitaux, des déprogrammations d'activité et des changements de comportement engendrés par les mesures de coercition sociale nécessaires à l'endiguement de la pandémie. Nous avons toutefois observé que les hospitalisations pour certaines pathologies comme les embolies pulmonaires ont vu une augmentation, probablement du fait de l'effet de la Covid-19 sur cette pathologie, mais peut-être également des risques liés à la diminution de l'activité physique pendant le confinement. D'autre part, nous avons constaté une baisse globale de la prématurité sur 2020, malgré une augmentation significative du risque de prématurité chez les mères affectées par la Covid-19 lors de l'accouchement. Nos résultats soulignent l'intérêt d'une réflexion approfondie sur les comportements qui pourraient modifier le risque de prématurité en dehors du contexte d'une épidémie.

— Production scientifique et valorisation

Baudin F., et al. (2021) Impact of COVID-19 lockdown on surgical procedures for retinal detachment in France: a national database study, *The British Journal of Ophthalmology*, p. 319531.

<https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2021-319531>.

Beltramo G., et al. (2021) Chronic respiratory diseases are predictors of severe outcome in COVID-19 hospitalised patients: a nationwide study, *The European Respiratory Journal*, 58, p. 2004474.

<https://doi.org/10.1183/13993003.04474-2020>.

Jollant F., et al. (2021) Hospitalization for self-harm during the early months of the COVID-19 pandemic in France: A nationwide retrospective observational cohort study, *The Lancet Regional Health – Europe*, 6, p. 100102.

<https://doi.org/10.1016/j.lanpe.2021.100102>.

Mariet A.-S., et al. (2021) Hospitalizations for Stroke in France During the COVID-19 Pandemic Before, During, and After the National Lockdown, *Stroke*, 52(4), pp. 1362-1369.

<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032312>.

Piroth L., et al. (2021) Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study, *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(3), pp. 251-259.

[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30527-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30527-0).

Simon E., et al. (2022) Impact of the COVID-19 pandemic on preterm birth and stillbirth: a nationwide, population-based retrospective cohort study, *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 50(5), pp. 442-443.

<https://doi.org/10.1016/j.gofs.2022.02.046>.

Interviews dans les médias (presse, radio, télé).

Commentaires sur la Covid-19 et les inégalités sociales sur invitation du *Lancet Public Health*.

Étude sur la maltraitance physique publiée dans *Child Abuse & Neglect* avec communication au Congrès IPSCAN.

Publication dans l'*AJOG* sur l'impact de la Covid-19 sur les avortements (avec la DREES).

Étude de l'impact de la Covid-19 sur le devenir de la mère et de l'enfant à la naissance, publiée dans le *BJOG*.

Durée : 12 mois | Financement : 147 420 €

Partenaires

U 1018-CESP, Centre de Recherche en Épidémiologie et Santé des Populations

Coordination

Catherine Quantin | catherine.quantin@chu-dijon.fr
CHU de Dijon

Flash Covid-19 | 2020

ONCOVID-19 Analyse prospective de la morbi-mortalité des patients porteurs de cancers en phase active de traitement médical suspectés et/ou diagnostiqués porteurs d'une infection par SRAS-CoV-2

— Objectifs

L'étude ONCOVID-19 (NCT04363632) a été lancée dès le mois de mars 2020, afin d'observer les caractéristiques et l'évolution de l'état de santé des patients atteints de cancer sous traitement et présentant des symptômes de la maladie Covid-19.

Les objectifs étaient de : 1) décrire la mortalité (taux de mortalité à 30 jours) chez les patients Covid+ et Covid- ; 2) évaluer le sur-risque de mortalité chez les patients Covid+ ; 3) évaluer les facteurs prédictifs de décès dans la population de patients positifs (sexe, âge, pathologies associées).

S'agissant d'une étude descriptive (RNIPH), aucun calcul de taille d'échantillon n'a été effectué *a priori*. Après une information, et en cas de non-opposition, les données des patients ont été recueillies dans la base de données à partir des dossiers médicaux (caractéristiques patients, symptômes, et suivi).

Au total, 18 centres de lutte contre le cancer et cinq centres hospitaliers français ont participé à ce travail collaboratif.

— Résultats majeurs

L'étude ONCOVID-19 a été menée grâce au soutien financier de l'ANR (Appel à projets spécifique Flash Covid-19) et AstraZeneca. Son activation rapide et le recrutement des patients ont été facilités par le réseau Unicancer des Centres de lutte contre le cancer (CLCC) français. Elle a également permis de tisser de nouveaux liens avec des centres hospitaliers régionaux.

Entre le 1^{er} mars et le 21 mai 2020, 1 162 patients ont été inclus dans l'étude. Tous les patients inclus dans l'étude étaient atteints d'un cancer (tumeur solide ou hématologique). L'âge médian était de 63 ans, et 47,6 % étaient des hommes. 36,6 % étaient positifs à la Covid-19 (RT-PCR positive et/ou images radiologiques caractéristiques).

L'étude ONCOVID-19 souligne que les patients atteints de cancer sont plus fragiles lorsqu'ils sont touchés par la Covid-19, car ils présentent un risque de mortalité plus important et plus précoce. En effet, 27,8 % des patients testés positifs sont décédés dans les 28 jours suivant le diagnostic de la Covid-19, contre 16,3 % des patients testés négatifs. Ces données soulignent également la fragilité des patients atteints de cancer, indépendamment d'une infection à SARS-CoV-2. De plus, près de 97 % des patients Covid+ ont dû être hospitalisés dans le cadre de cette maladie.

L'étude ONCOVID-19 a permis d'identifier des facteurs associés à un risque de mortalité plus élevé chez les patients atteints de cancer et positifs à la Covid-19, à savoir : le sexe masculin, le statut métastatique, la lymphopénie (déficit de lymphocytes ou déficit immunitaire), les antécédents de maladie inflammatoire ou auto-immune nécessitant des traitements immunosuppresseurs.

— Production scientifique et valorisation

Assaad S., *et al.* (2021) Mortality of patients with solid and haematological cancers presenting with symptoms of COVID-19 with vs without detectable SARS-COV-2: a French nationwide prospective cohort study, *British Journal of Cancer*, 125(5), pp. 658-671.

<https://doi.org/10.1038/s41416-021-01452-4>.

Durée : 12 mois | Financement : 30 000 €

Partenaires

Unicancer – Centre Léon Bérard

Coordination

David Pérol | david.perol@lyon.unicancer.fr

CRLCC de Lyon, Centre Léon Bérard

RA-Covid-19 – Vague 14 | 2021

FCHG GWAS française pour l'identification des facteurs génétiques de l'hôte de la Covid-19

— Objectifs

Un nombre croissant d'études suggère un rôle important de la biologie de l'hôte, et de la génétique de l'hôte en particulier, dans la variabilité interindividuelle entre les individus infectés par la Covid-19, allant de l'infection asymptomatique à la maladie infectieuse mortelle. Le projet FCHG vise à mettre en place un consortium GWAS (étude d'association pangénomique) de participants français, afin d'étudier les variants génétiques de l'hôte associés à la sensibilité et à la sévérité de la Covid-19. Les données de cette collection sont utilisées pour répondre à deux objectifs : 1) fournir à la communauté française travaillant sur la Covid-19 une ressource unique pour des projets nationaux et internationaux traitant des questions de biologie de l'hôte ; 2) contribuer à l'effort international du GWAS en cours sur la génétique de l'hôte de Covid-19 (<https://www.covid19hg.com>).

— Résultats majeurs

Au cours des derniers mois, nous avons travaillé à l'intégration de données de ressources nationales, incluant des cohortes Covid-19 prospectives avec un recrutement en milieu hospitalier (cohortes French COVID, COLCOV19-BX), de cohortes épidémiologiques existantes ayant collecté des données sur la Covid-19 (E3N-E4N, Nutrinet, Constance, COVIDOise), et de cohortes en génétique humaine existantes (Milieu Intérieur, 3C, MARTHA). Un sous-ensemble de participants a été génotypé via le projet, et la collection inclut à ce jour approximativement 3000 participants, dont environ 1 500 cas Covid. Des études d'association pangénomique (GWAS) ont été conduites dans ces données afin d'étudier les risques génétiques liés à la susceptibilité et la sévérité de la Covid-19, et permettant une première participation à l'effort international Covid19hg susmentionné. Dans les prochains mois, de nouvelles analyses seront effectuées sur l'ensemble des participants avec une taille d'échantillon attendue d'environ 15000 participants, dont plus de 3 500 cas Covid. Ces études incluront des phénotypes de la Covid supplémentaires tels que les cas asymptomatiques et le Covid long.

— Production scientifique et valorisation

COVID-19 Host Genetics Initiative, Mapping the human genetic architecture of COVID-19, *Nature*, 600, pp. 472-477. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03767-x>.

Développement de procédures pour la mise en œuvre d'un consortium français multicohortes pour l'étude des facteurs génétiques de l'hôte.

Durée : 22 mois | Financement : 155 120 €

Partenaires

Centre National de Génotypage CEA – CNRGH |
U 1219, Bordeaux Population Health Research Center |
UMR_S 1163, Génétique humaine des maladies
infectieuses : prédisposition complexe, IHU Imagine

Coordination

Hugues Aschard | hugues.aschard@pasteur.fr
USR 3756, Institut Pasteur, Paris

RA-Covid-19 – Vague 16 | 2021

COV_PERINAT COVID-19 et santé PÉRINATale : améliorer les connaissances et les outils pour protéger les femmes enceintes et les nouveau-nés lors d'épidémies de maladies infectieuses

— Objectifs

Les femmes enceintes et les nouveau-nés constituent des populations vulnérables pendant une pandémie, en raison des risques liés à l'infection, mais également des effets indirects liés aux difficultés économiques et aux mesures prises pour contrôler l'épidémie, pouvant entraîner des difficultés d'accès aux soins, une moins bonne disponibilité des services de santé et des modifications des pratiques médicales. Parce que les femmes enceintes et les nouveau-nés sont généralement en bonne santé, et parce que l'organisation des soins de santé et le contexte socio-économique ont une forte influence sur la morbi-mortalité périnatale, les études nécessitent de grands échantillons de population qui s'appuient sur des sources de données de routine. Ce projet vise à étudier les conséquences indirectes de la pandémie sur la santé des femmes enceintes et des nouveau-nés à l'aide des bases de données médico-administratives du Système National des Données de Santé (SNDS).

— Résultats majeurs

Une première étude (Fresson *et al.* : 2022) sur les indicateurs de santé périnatale pendant le premier confinement a révélé que le taux de prématurité était plus bas que le taux attendu (OR : 0,94, IC95 % : 0,90-0,98), tandis que les taux de césariennes et de mortinatalité étaient stables. Des différences plus importantes ont été observées dans les départements à faible incidence de Covid-19 (OR : 0,92, IC95 % : 0,87-0,98) par rapport à ceux à incidence modérée/élevée (OR : 0,97, IC95 % : 0,92-1,03). Nos analyses sur la suite de 2020 ont montré que la prématurité était au niveau attendu pendant l'été et lors du deuxième confinement, mais avait baissé à l'automne (OR : 0,93 (IC95 % : 0,88-0,97)). Les analyses en cours sur les cohortes de conception cherchent à évaluer si des changements de la fertilité pourraient expliquer en partie cet effet.

Ces résultats sont rassurants sur la santé périnatale en France en 2020, montrant même une baisse paradoxale de la prématurité. Cette baisse est l'un des résultats les plus étonnants de la pandémie, et a suscité de nombreuses études avec des résultats contradictoires et peu concluants. Le premier confinement, très strict et délimité dans le temps, et le grand nombre de naissances en France offrent un contexte unique pour cette recherche. L'utilisation des séries temporelles, ainsi que nos travaux sur les cohortes de conception, sont un apport méthodologique à cette littérature. Notre collaboration avec le projet H2020 PHIRI a permis de placer les résultats français dans un contexte européen, et de les utiliser pour éclairer les méthodes de l'étude européenne. Plus globalement, notre projet a mis en évidence l'intérêt des séries temporelles interrompues en santé périnatale, conduisant à de nouveaux investissements au sein de notre équipe, en collaboration avec une équipe de l'Université de Californie, Irvine, ainsi qu'à des projets pour améliorer la validité des indicateurs périnataux dans le SNDS, outil essentiel pour cette recherche.

— Production scientifique et valorisation

Fresson J., *et al.* (2022) Decreases in preterm birth during the first COVID-19 lockdown in France by gestational age sub-groups and regional COVID-19 incidence, *Annals of Epidemiology*, 72, pp. 74-81.
<https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2022.05.004>.

Durée : 18 mois | Financement : 60 816 €

Coordination

Jennifer Zeitlin | jennifer.zeitlin@inserm.fr
 UMR 1153, Centre de Recherche en Épidémiologie et Statistiques, équipe EPOPé, Université de Paris

RA-Covid-19 – Vague 8 | 2020

PsyCOVIDUM Estimation de la prévalence des manifestations dépressives dans le post-partum en contexte de pandémie de Covid-19

— Objectifs

À ce jour, il n'existe pas à notre connaissance de données permettant de connaître l'impact qu'a pu avoir le contexte pandémique lié à la Covid-19 sur la santé mentale des femmes enceintes en France, et il n'existe pas d'études portant sur l'impact de ce contexte pandémique sur la prévalence des troubles psychiques dans le post-partum, alors même que cette période correspond à un moment de particulière vulnérabilité sur le plan psychique, où le risque de suicide maternel s'avère être maximal.

L'objectif principal du projet PsyCOVIDUM est de définir l'évolution de la prévalence de femmes en post-partum immédiat présentant une symptomatologie dépressive en fonction de la dynamique de la pandémie de Covid-19. Il était prévu de mener cette recherche dans la population de trois maternités de la Région parisienne pratiquant un dépistage post-partum de la dépression périnatale reposant sur l'auto-questionnaire Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS).

— Résultats majeurs

Échéance de la recherche prévue en janvier 2023, résultats non encore disponibles à ce jour.

Durée : 12 mois | Financement : 149 816 €

Coordination

Élie Azria | elie.azria@wanadoo.fr
Fondation Hôpital Saint-Joseph

RA-Covid-19 – Vague 12 | 2021**IMPACT COVID19** Évaluation de l'impact de la crise Covid-19 sur la prise en charge thérapeutique des patients nouvellement diagnostiqués pour un glioblastome et pour un cancer du pancréas de stade IV**— Objectifs**

Le projet IMPACT COVID19 a commencé officiellement le 01/04/2021. Les centres hospitaliers spécialistes de ces deux cancers rares (glioblastome et cancer du pancréas – grands CHUs et CLCCs) dans lesquels nous souhaitons mettre en place la collecte des données ont commencé à être contactés. Cependant, dès avril 2021, la reprise très active de l'épidémie de Covid-19 (qui a conduit au troisième confinement d'avril-mai 2021) a de nouveau mis les établissements de santé dans une situation de crise empêchant toute prise de contact pour un projet de recherche, la priorité étant alors les soins aux patients. Et, même au-delà de cette période de crise aiguë, la reprise du fonctionnement habituel des établissements n'a pas été possible avant septembre 2021 (les hôpitaux ne pouvaient notamment pas recevoir de personnel extérieur avant cette date) ; soit un retard de cinq mois.

À ce jour, nous avons réussi à obtenir l'accord formel de 14 établissements (sur les 18 sollicités) et nous avons pu initier la collecte de données.

— Résultats majeurs

Au 12 septembre 2022, 257 cas ont été sélectionnés dans la cohorte pancréas et 608 dans la cohorte glioblastome. La collecte des données est toujours en cours.

La base a été gelée au 31 août 2022 afin de pouvoir faire le rapport pour l'ANR au 31 décembre 2022.

Durée : 21 mois | Financement : 150 000 €

Partenaires

Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopole |
Institut Claudius Regaud | UMR 912, Aix-Marseille
Université

Coordination

Gaëtane Simon | a-sirven@unicancer.fr
Unicancer

RA-Covid-19 – Vague 8 | 2020**KiT-COVID** Accès à la liste d'attente active pour une transplantation rénale en cas de rebond de Covid-19 : études de simulations pour aider aux futures recommandations**— Objectifs**

Contexte : la pandémie de Covid-19 a entraîné des interruptions d'activité de transplantation rénale (TR). Mais leur impact sur l'espérance de vie des candidats à la TR restent flous.

Méthodes : nous avons simulé l'évolution des candidats français à la TR en utilisant une approche multi-états semi-markovienne pour des durées de moratoire de 0 à 24 mois. Les modèles ont été estimés à partir des 63 927 patients français du registre REIN.

Résultats : pour les 8350 patients français actifs sur la liste d'attente au moment du moratoire, débuté le 16 mars 2020 pour 2,5 mois, 42 décès supplémentaires [IC95 % : -70 ; 150] jusqu'au 16 mars 2030. Dans cette population, nous avons rapporté un impact significatif sur la mortalité pour un moratoire qui aurait duré neuf mois : 135 décès attribuables [IC95 % : 31 ; 257].

Conclusion : l'arrêt de la TR pendant la pandémie représente une décision acceptable pour libérer les ressources des hôpitaux si le moratoire ne dépasse pas une période trop longue.

— Résultats majeurs

Grâce au registre REIN, ce projet nous a permis de modéliser l'incidence des nouveaux patients en insuffisance rénale terminale et leur évolution. Nous possédons ainsi un jumeau numérique de cette population qui nous permettra de simuler l'impact de futures crises et/ou politiques de santé (augmentation du nombre de donneurs vivants, élargissement des règles de prélèvement chez les donneurs décédés, etc.).

— Production scientifique et valorisation

Bonnemains V., *et al.* (2022) Impact of the kidney transplantation moratorium in France because of the COVID-19 pandemic: A cohort-based study, *Transplantation*, 106(12), pp. 2416-2425.

<https://doi.org/10.1097/tp.0000000000004369>.

Durée : 12 mois | Financement : 114 480 €

Partenaires

Agence de la biomédecine, Saint Denis | CIC 1402, Université de Poitiers | EHESP, Université de Rennes | Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement, Université de Bordeaux

Coordination

Yohann Foucher | Yohann.Foucher@univ-nantes.fr
UMR 1246, SPHERE, Université de Nantes

RA-Covid-19 – Vague 2 | 2020

CorDon Prélèvements de cornée pendant et après la pandémie SARS-CoV-2. Quels tests microbiologiques faut-il réaliser ? Quels risques ?

— Objectifs

La greffe de cornée est la plus fréquente de toutes les transplantations, mais la pénurie est immense (un greffon disponible pour 70 nécessaires dans le monde). Bien que les symptômes oculaires de la Covid-19 soient rarissimes, la cornée est exposée à l'environnement extérieur et pourrait théoriquement héberger le SARS-CoV-2. Le risque de transmission via la greffe de cornée n'est pas connu, et les recommandations sur les tests à réaliser chez les donneurs ne reposent que sur le principe de précaution. Tout nouvel algorithme de sélection des donneurs réduira le nombre de greffons disponibles. Afin d'édicter des recommandations reposant sur des données scientifiques robustes, il est urgent de mesurer s'il existe une contamination de la cornée. Nous avons déjà obtenu de l'Agence de la Biomédecine l'autorisation d'effectuer des prélèvements à des fins scientifiques pour ce protocole bicentrique (CHUs Saint-Étienne partenaire un ; Nantes partenaire deux). Dans CorDon qui durera 12 mois, un premier volet « épidémiologique » recherchera dans le nasopharynx, la conjonctive, la cornée et le liquide de conservation des greffons la présence du virus (PCR +/- culture) et analysera le statut des donneurs tout venant (Covid + comme -). Un second volet, physiopathologique, analysera dans le bioréacteur innovant du laboratoire Biologie, ingénierie et imagerie de la Greffe de Cornée (Université Jean-Monnet, Saint-Étienne) la possibilité d'infecter une cornée et de bloquer l'infection éventuelle par des *nanobodies* bloquants grâce au troisième partenaire du consortium (AFMB, UMR CNRS Marseille).

— Production scientifique et valorisation

Maurin C., et al. (2022) Exploration of the ocular surface infection by SARS-CoV-2 and implications for corneal donation: An ex vivo study, *Plos Medicine*, 19(3), p. e1003922. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003922>.

Thuret G., et al. (2020) One threat, different answers: the impact of COVID-19 pandemic on cornea donation and donor selection across Europe, *British Journal of Ophthalmology* [preprint].

<https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-317938>.

Durée : 18 mois | Financement : 125 076 €

Partenaires

Architecture et fonction des macromolécules biologiques | UMR 7257, Aix-Marseille Université | PHU 7, CHU de Nantes

Coordination

Gilles Thuret | gilles.thuret@univ-st-etienne.fr
Biologie ingénierie et imagerie de la Greffe de Cornée,
Université Jean-Monnet Saint-Étienne

Protection contre les infections virales

Le renforcement du rôle protecteur des masques respiratoires et l'optimisation de l'évaluation de leur efficacité est au centre de deux projets qui proposent la mise au point de textiles à base de nanofibres couplées à l'incorporation d'un agent biocide, permettant la filtration ainsi que la neutralisation des

micro-organismes et l'optimisation d'un banc expérimental d'expertise utilisant des bactériophages et une souche de coronavirus. Le développement de polyanions ouvre des perspectives pour de nouveaux agents antiviraux sous forme de films minces, d'hydrogels ou de nanoparticules.

P. 310

PROTECTION CONTRE LES INFECTIONS VIRALES

P. 310 | TELEMASQ

P. 311 | FAMAS

P. 312 | TerminAnion



Flash Covid-19 | 2020

TELEMASQ Textile ELEctrofilé à activité anti-infectieuse pour la confection de MASQues respiratoires

— Objectifs

Des nanofibres à propriétés bactéricides et virucides ont été élaborées par la technologie de l'électrospinning. Les performances de filtration des membranes électrofilées ont été mesurées en termes de perméabilité à l'air (test de « respirabilité »), et de performance de filtration vis-à-vis de particules aéropartées calibrées. L'efficacité anti-infectieuse contre des bactéries et contre un coronavirus humain a ensuite été évaluée. Le procédé d'électrospinning a été réalisé à l'échelle pilote sur un appareil d'électrospinning semi-industriel qui a permis de confectionner une membrane filtrante virucide qui a conduit à la confection d'une centaine de masques prototypes sur la chaîne de production industrielle de masques. Ce masque autodécontaminant présente donc une action protectrice accrue pour le porteur du masque lui-même, et pour autrui en évitant toute contamination croisée après usage.

— Résultats majeurs

Un voile de nanofibres de grammage d'environ 2g/m² déposé sur un non-tissé en polypropylène *meltblown* de 30g/m² a procuré des performances de filtration en conformité avec la norme européenne EN 14683 en termes de respirabilité et de performance de filtration. Une réduction bactérienne de 98,82 % contre *S. aureus*, et de 99,79 % contre *E. coli* ainsi qu'une réduction virale (souche coronavirus humain HCoV-229E) de 99,9 %, considérée comme « excellente efficacité », ont été mesurées. Ce projet a montré que l'électrospinning, une technologie de pointe en plein essor dans l'industrie textile, permet de produire des textiles filtrants de très faible grammage (2g/m²) offrant une efficacité de filtration et une respirabilité comparables à celles des non-tissés classiques *meltblown* de grammage supérieur utilisées dans la fabrication de masques (autour de 30g/m²). La présence d'un agent biocide dans les nanofibres apporte une protection supplémentaire pour le porteur et permet de réduire le risque de contamination croisée par les masques infectés mis au rebus après usage. La production de masques virucides prototypes qui a été réalisée sur une ligne de fabrication industrielle a montré la faisabilité technique de son développement industriel. De plus, sa fonctionnalité anti-infectieuse représente un atout commercial évident. Toutefois sa rentabilité économique ne permet pas pour l'instant son développement à grande échelle, car elle nécessite un fort investissement dans l'outil de production. Au-delà de la protection individuelle contre la Covid-19, ce concept de filtres en nanofibres virucides pourrait être étendu à la filtration de l'air ambiant des hôpitaux, des lieux publics, ou encore des transports. Une ouverture vers de telles applications pourrait donc offrir de nouvelles perspectives.

— Production scientifique et valorisation

Babaahmadi V., *et al.* (2021) Biodegradable and multifunctional surgical facemasks: A brief review on demands during Covid-19 pandemic, recent developments, and future perspectives, *Science of The Total Environment*, 798, p. 149233. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.149233>.

Panda P. K., *et al.* (2022) Electrospun nanofiber-based respiratory face masks – a review, *Emergent Materials*, 5, p. 261-278. <https://doi.org/10.1007/s42247-022-00350-6>.

Cheng V. C., *et al.* (2020) The role of community-wide wearing of face mask for control of coronavirus disease 2019 (COVID-19) epidemic due to SARS-CoV-2, *Journal of Infection*, 81(1), pp. 107-114. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.024>.

Zhu M., *et al.* (2017), Electrospun Nanofibers Membranes for Effective Air Filtration, *Macromolecular*, 302(1), p. 1600353. <https://doi.org/10.1002/mame.201600353>.

Woon Fong Leung W., *et al.* (2020) Electrostatic charged nanofiber filter for filtering airborne novel coronavirus (Covid-19) and nano-aerosols, *Separation and Purification Technology*, 250, p. 116886. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2020.116886>.

Paranthaman M. P. (2022) Effective antiviral coatings for deactivating SARS-CoV-2, *Materialstoday*, 14, p. 100228. <https://doi.org/10.1016/j.mtadv.2022.100228>.

Présentation du projet à la ministre de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation M^{me} Frédérique Vidal le 28/04/2020.

Interview par le journaliste G. Grallet, émission *tech24* diffusée sur France 24 le 29/05/2020.

Conférence : Double approche de la conception de masques auto-décontaminants durant la pandémie.

Durée : 20 mois | Financement : 196 668 €

Coordination

Bernard Martel | bernard.martel@univ-lille.fr
Unité des Matériaux et Transformations,
Université de Lille

RA-Covid-19 – Vague 1 | 2020

FAMAS Évaluation des masques faciaux contre la Covid-19 : efficacité de filtration virale et bactérienne

— Objectifs

Les virus respiratoires comme le coronavirus responsable de la Covid-19 se transmettent essentiellement par l'air sous forme de gouttelettes émises. Un masque facial peut ainsi être efficace pour réduire l'émission d'agents infectieux par le nez et la bouche d'un porteur. En conséquence, bien que les masques chirurgicaux et les « masques barrières » pour le grand public n'offrent pas une protection parfaite, l'efficacité des protections respiratoires des masques faciaux est d'une importance cruciale dans la lutte contre la Covid-19, et cela d'une manière complémentaire aux mesures d'éloignement physique, d'aération des locaux ou d'hygiène des mains. Ainsi, l'efficacité de filtration des masques faciaux à partir de gouttelettes de bioaérosol est une propriété majeure à évaluer expérimentalement. Notre projet concerne le besoin important et rapide d'évaluation de la filtration des masques faciaux utilisant des bioaérosols de pathogènes (virus ou bactéries).

— Résultats majeurs

Durant la première et la deuxième vague de la Covid-19 en France, notre projet FAMAS a permis de résorber en partie un goulot d'étranglement important sur l'évaluation réglementaire des masques faciaux (accréditation temporaire de l'ANSM obtenue en mai 2020 et expertises réalisées durant de nombreux mois pour des industriels et différents services de l'État). En outre, nos résultats ont permis de proposer des perspectives sur une éventuelle modernisation de l'essai d'efficacité de filtration bactérienne selon EN14683:2019 en termes de génération du bio-aérosol et de dénombrement bactérien. Enfin, un test d'efficacité de filtration virale, utilisant des virus bactériophages, très similaire à la norme EN14683:2019 en termes de préconisations techniques, a été développé pour une mise en service au début de l'année 2021.

— Production scientifique et valorisation

Pourchez J., et al. (2021) New insights into the standard method of assessing bacterial filtration efficiency of medical face masks, *Scientific Reports*, 11(1), p. 5887.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-85327-x>.

Accréditation ANSM temporaire d'un banc d'évaluation de filtration bactérienne des masques.

Durée : 6 mois | Financement : 149 040 €

Partenaires

EA 3064, Université Jean Monnet, Saint-Étienne

Coordination

Jérémie Pourchez | pourchez@emse.fr

U 1059, SAnté INgenierie BIologie Saint-Étienne

(SAINBIOSE), École nationale supérieure des Mines

Flash Covid-19 | 2020

TerminAnion

Systèmes de libérations de polyanions comme barrière de protection contre les infections virales

— Objectifs

Dans ce projet, nous visons à produire des structures polyanioniques à poids moléculaires précis obtenues via la dégradation contrôlée de polysaccharides naturels, afin de déterminer la longueur de chaîne optimale pour obtenir une activité antivirale contre le virus SARS-CoV-2. L'interaction entre les récepteurs ACE2 des cellules hôtes et les glycoprotéines Spike du SARS-CoV-2 est une cible potentielle pour une telle interruption physique du processus d'infection virale. Ainsi, on développera une famille de polyanions pour pouvoir interagir avec les glycoprotéines Spike du SARS-CoV-2. Les pseudo-particules (pp) de SARS-CoV-2 codant pour la GFP ou le gène rapporteur de la luciférase sont déjà disponibles chez les laboratoires partenaires pour le criblage des polyanions. Ensuite, les pp de SARS-CoV-2 seront utilisées pour infecter les cellules HEK293. Les polyanions seront également utilisés comme agent antiviral sous forme de films minces, d'hydrogels ou de nanoparticules, en utilisant des assemblages supramoléculaires avec un polycation, tel que la polyarginine. Les premières données obtenues permettront de développer un modèle mathématique qui prend en compte les structures virales et les structures polyanioniques pour prédire et adopter des mesures préventives pour les épidémies virales émergentes actuelles et futures.

— Résultats majeurs

Le projet TerminAnion a testé plus de 100 formulations et a finalement permis de mettre au point de nouveaux hydrogels et revêtements de surfaces à la fois antibactériens et antiviraux. Ils sont 100 % naturels, composés de polysaccharides extraits d'algues, de polypeptides issus d'acides aminés, et ne présentent aucune toxicité. Ces hydrogels peuvent inhiber les virus, mais également servir de barrière protectrice pour les muqueuses, par exemple. Contrairement aux gels hydroalcooliques qui ont une activité biocide instantanée, nos hydrogels peuvent avoir une efficacité prolongée dans le temps, et leur usage quotidien n'entraînera pas de risques pour la santé. Ce projet est actuellement en phase de maturation (financement SATT Conectus) en collaboration avec la société SPARTHA Medical pour réaliser le dépôt d'un brevet d'une part, puis identifier les marchés les plus prometteurs et finaliser le produit.

— Production scientifique et valorisation

Gribova V., et al. (2021) Prediction of coating thickness for polyelectrolyte multilayers via machine learning, *Scientific Reports*, 11, p. 18702.

<https://doi.org/10.1038/s41598-021-98170-x>.

Gribova V., et al. (2022) Polyarginine as a simultaneous antimicrobial, immunomodulatory and miRNA delivery agent within polyanionic hydrogels, *Macromolecular Bioscience*, 22(6), p. e2200043.

<https://doi.org/10.1002/mabi.202200043>.

Lebaudy E., et al. (2021) Recent Advances in Antiinflammatory Material Design, *Advanced Healthcare Materials*, 10(1), p. 2001373.

<https://doi.org/10.1002/adhm.202001373>.

Durée : 18 mois | Financement : 199 798 €

Partenaires

SPARTHA Medical | UMR_S 1110, Université de Strasbourg

Coordination

Philippe Lavallo | philippe.lavalle@inserm.fr

UMR_S 1121 Biomaterials and Bioengineering, Université de Strasbourg

Organisation des services hospitaliers et des soins



L'organisation des services hospitaliers et des soins est appréhendée sous l'angle des modalités de réorganisations des infrastructures et des services, de la gestion des équipements, de la reconfiguration du travail et des pratiques des professionnels.

Les niveaux d'étude concernent les établissements, les relations entre établissements, les services de santé et les différents acteurs au sein d'un territoire. Une étude comparée Brésil, Canada, France, Japon et Mali a, notamment, permis d'élaborer un guide des leçons apprises et d'organiser des ateliers réunissant les équipes de recherche et les personnels dans les hôpitaux étudiés (HospICoVID).

L'étude des cellules de crise territoriale a montré comment celles-ci sont devenues un lieu de concertation entre les acteurs du système – internes à l'hôpital, médecins de ville et personnels des Ehpad – qui se connaissaient peu au début de la pandémie et qui ont créé un collectif de travail, développé des apprentissages et inventé des solutions dans un contexte de manque de moyens matériels et humains (ReSOTON).

Les effets de la pandémie sur l'organisation des soins et les parcours ont aussi été étudiés, tant du point de vue des patients que de l'accès aux soins.

Le suivi des patients Covid de la première vague ayant commencé leur séjour hospitalier par les urgences a mis en évidence les caractéristiques des différents parcours (de courte, moyenne ou longue durée), l'importance du parcours de préhospitalisation et des incertitudes quant à la situation clinique en termes de diagnostic et de pronostic (ParcourspréHospCovid19).

Grâce à deux cohortes d'accidents vasculaires cérébraux et d'infarctus du myocarde en Région Aquitaine, il a été montré que la pandémie n'a altéré ni le fonctionnement ni la structuration des filières d'urgence dans ce domaine, grâce aux réorganisations transversales intervenues (AVICoVID).

Des entretiens auprès de 45 parents dont l'enfant est traité pour un cancer, dans cinq centres du Grand Est, ont permis de mettre en lumière les différentes stratégies d'adaptation des familles à l'émergence de cette nouvelle menace dans leur quotidien (PACCO).

Les conditions de mise en place des mesures sanitaires dans les maternités sont explorées du point de vue du vécu des patientes et des personnels dans deux hôpitaux en Île-de-France et deux structures de santé à la Réunion. Le flou des directives, les mesures comme la suppression des séances de préparation, l'absence des proches lors de l'accouchement – ont contribué à exacerber les expériences individuelles et, notamment, la solitude des femmes (MATER-Covid19).

L'impact de la pandémie sur la vie professionnelle et personnelle des soignants a été observée en termes de conditions de travail et de santé.

Une recherche collaborative conduite dans 17 pays d'Europe, auprès de 1 264 professionnels a permis de mettre en évidence les altérations de leur santé mentale, en particulier pour les aides-soignants, infirmiers, assistants sociaux, psychologues et psychothérapeutes (Psy-GIPPO2C).

L'interrogation de 707 professionnels ou étudiants en santé (professions médicales auxiliaires, médecine générale, maladies infectieuses) ont également montré des prévalences élevées d'épisode dépressifs, d'anxiété, d'épuisement professionnels (PSYCOVER).

Une enquête auprès de 127 personnels d'Ehpad dans le Sud-Ouest de la France a aussi mis en évidence les troubles de santé mentale auquel ils étaient confrontés (RECOV). Une recherche-action a permis de mieux connaître les difficultés des interventions des professionnels du travail social auprès de personnes âgées immigrées en contexte de pandémie et de produire une guide pratique (COVID-PAI-TS).

P. 318

GESTION DE L'ÉPIDÉMIE, ORGANISATION DES SOINS ET DU TRAVAIL

P. 318 | HospIcOVID

P. 319 | Psy-GIPO2C

P. 320 | ReSOTON

P. 321 | MATER-Covid19

P. 322

CONDITIONS DE TRAVAIL ET SANTÉ DES PERSONNELS DE SOIN

P. 322 | RECOV

P. 323 | PSYCOVER

P. 324

**GESTION DE L'ÉPIDÉMIE
ET PARCOURS DE SOINS**

P. 324 | AVICOVID

P. 325 | ParcourspréHospCovid19

P. 326 | PACCO

P. 327 | COVID-PAI-TS

Flash Covid-19 | 2020

HospICoVID Leçons apprises de la résilience des hôpitaux et du personnel face à l'épidémie de Covid-19

— Objectifs

Quelles leçons tirer de la résilience des systèmes de santé, des hôpitaux et de leur personnel face à la pandémie de Covid-19 ? Des études empiriques ont été menées dans sept hôpitaux : Brésil, Canada, France, Japon et Mali (entretiens individuels et collectifs, observations, ateliers leçons apprises) pour comparer les stratégies d'adaptation des hôpitaux et des personnels face à la crise. Ensuite, des enquêtes ont été menées – Brésil, Canada, France et Mali – pour comparer la prise en compte des inégalités dans la planification et la mise en œuvre de trois interventions de santé publique : dépistage, suivi des contacts et vaccination. Enfin, une stratégie de transfert de connaissances, fondée sur des données probantes, a permis de tirer des enseignements opérationnels et de capitaliser sur les expériences de terrain pour améliorer les réponses à la crise actuelle et aux crises futures.

— Résultats majeurs

L'utilisation d'un cadre d'analyse et d'outils de collecte communs a permis d'identifier des configurations récurrentes dans les sept hôpitaux sélectionnés : 1) réorganisation des infrastructures et services ; 2) gestion des équipements de protection et du matériel ; 3) réorganisation du travail et des pratiques des professionnels ; 4) risque de contamination des professionnels et des patients. Les hôpitaux étudiés sont arrivés, grâce à une forte implication de leur personnel, à « absorber » la crise.

Les enquêtes locales montrent que les inégalités sociales ont peu été prises en compte lors de la planification et de la mise en œuvre des interventions de dépistage, de suivi des contacts et de vaccination.

Un guide d'élaboration de leçons apprises a été rédigé. Des ateliers leçons apprises ont été organisés par les équipes de recherche des cinq pays dans les hôpitaux étudiés, et des notes de politique et de recherche ont été rédigées puis diffusées aux professionnels hospitaliers et aux décideurs.

De nouvelles collaborations ont été initiées, notamment avec l'Agence régionale de santé d'Île-de-France (initiation d'un projet de courtage en connaissances en faveur de la réduction des inégalités sociales de santé – CourtISS) et le LIEPP Sciences Po (étude de l'intervention de cabinets de conseil privés dans l'action publique en santé). <https://u-paris.fr/hospicovid/>.

— Production scientifique et valorisation

Mathevet I., et al. (2021) Accounting for health inequities in the design of contact tracing interventions: A rapid review, *International Journal of Infectious Diseases*, 106, pp. 65-70. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.010>.

Ost K., et al. (2022) Findings from a scoping review, *Journal of Clinical Epidemiology*, 143, pp. 30-60. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.11.030>.

Ridde V., et al. (2021) Learning from public health and hospital resilience to the SARS-CoV-2 pandemic: protocol for a multiple case study (Brazil, Canada, China, France, Japan, and Mali), *Health Research Policy and Systems*, 19(1), p. 76. <https://doi.org/10.1186/s12961-021-00707-z>.

Coulibaly A., et al. (2022) La résilience de l'hôpital du Mali face à la Covid-19 dans un contexte de pénuries, *Santé publique* [preprint], pp. 935-945.

<https://doi.org/10.3917/spub.pr1.0935>.

De Araujo Oliveira S. R., et al. (2022) Mise en œuvre de la capacité de réponse à la Covid-19 dans un hôpital du Brésil, *Santé publique* [preprint], pp. 1h-8.

<https://doi.org/10.3917/spub.pr1.0008>.

Gagnon-Dufresne M.-C., et al. (2022) Considering Social Inequalities in Health in Large-Scale Testing for Covid-19 in Montreal: A Qualitative Case Study, *BMC Public Health*, 22, p. 749.

<https://doi.org/10.1186/s12889-022-13163-3>.

Ridde V., et al. (2022) La réponse à la pandémie, une occasion manquée de s'attaquer aux inégalités au Québec et dans le monde. *The Conversation* [en ligne].

<https://theconversation.com/la-reponse-a-la-pandemie-une-occasion-manquee-de-sattaquer-aux-inegalites-au-quebec-et-dans-le-monde-180364>.

Gautier L., et al. (2021) On the resilience of hospital and public health staff facing COVID-19 in Quebec: did we reach a breaking point ? *International Health Policies* [en ligne].

<https://www.internationalhealthpolicies.org/featured-article/on-the-resilience-of-hospital-and-public-health-staff-facing-covid-19-in-quebec-did-we-reach-a-breaking-point/>.

Ridde V., et al. (2021) Qu'ont fait les hôpitaux chinois lors de la pandémie de Covid-19 ?, *The Conversation* [en ligne].

<https://theconversation.com/quont-fait-les-hopitaux-chinois-lors-de-la-pandemie-de-covid-19-158506>.

Durée : 18 mois | Financement : 199 935 €

Coordination

Valéry Ridde | valery.ridde@ird.fr

UPARIS UMR_D 196 CEPED, Université Paris-Cité

RA-Covid-19 – Vague 4 | 2020

Psy-GIPO2C Professionnels de la Psychiatrie et Covid-19 en Europe : Gestion de l'Impact Psychologique et Organisation de Crise et post-Crise

— Objectifs

L'étude s'est intéressée aux réorganisations générées par la crise sanitaire de Covid-19 dans les services européens de psychiatrie et santé mentale, et d'étudier comment les professionnels de ces services s'y sont adaptés afin d'assurer la continuité et la qualité des soins en santé mentale. Cette recherche collaborative par des méthodes mixtes – qualitatives et quantitatives – conduite entre mars et novembre 2021 dans 17 pays d'Europe a permis de documenter le vécu de 1264 professionnels européens de santé mentale. Sur cette base, ont été formulées des préconisations à l'usage des décideurs, devant permettre d'accompagner la réponse à la situation de crise dans les services nationaux de santé mentale.

— Résultats majeurs

L'étude a mis en exergue les nouvelles exigences et contraintes auxquelles les professionnels étaient confrontés, leurs difficultés à concilier leurs vies professionnelle et personnelle, et l'impact de la crise sur leur propre santé mentale, ajoutés à un contexte général marqué par les restrictions et l'anxiété, et pour certains à une situation personnelle perturbée. Les bouleversements de la vie professionnelle ont participé à l'altération de la santé mentale des professionnels des services de psychiatrie et santé mentale. Les réponses au questionnaire fournissent une estimation de la proportion des professionnels concernés : 59,5 % considèrent que leur santé mentale a été affectée dans ce contexte de crise sanitaire. La part des répondants déclarant que leur santé mentale a été négativement impactée excède 50 % pour quasiment tous les métiers, à l'exception des médecins généralistes et somaticiens ; les professionnels qui ont le plus fréquemment déclaré que leur santé mentale était affectée sont les aides-soignants, les infirmiers, les assistants sociaux, les psychologues et psychothérapeutes. S'ils sont peu nombreux à avoir reçu un soutien psychologique dans le cadre d'une prise en charge formalisée ou d'un programme spécifique dédié, cela fait ressortir l'importance de promouvoir le bien-être au travail. De plus, dans un double objectif d'amélioration de la santé au travail et de qualité des soins, cette étude pointe la nécessité d'accompagner les professionnels de la santé mentale dans leur processus d'appropriation des usages des dispositifs numériques.

— Production scientifique et valorisation

Fond-Harmant L., *et al.* (2021) International professional practices in mental health, organization of psychiatric care, and Covid-19: A survey protocol, *Plos One*, 16(12), p. e0261818.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261818>.

Gourret-Baumgart J., *et al.* (2021) The Early Impacts of the Covid-19 Pandemic on Mental Health Facilities and Psychiatric Professionals, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(15), p. 8034.

<https://doi.org/10.3390/ijerph18158034>.

Kane H., *et al.* (2022) Opportunities and Challenges for Professionals in Psychiatry and Mental Health Care Using Digital Technologies During the Covid-19 Pandemic: Systematic Review, *JMIR Publications*, 9(1), p. e30359.

<https://doi.org/10.2196/30359>.

Gourret-Baumgart J., *et al.* (2022) Lessons learned from the Covid-19 crisis: recommendations for action to optimize occupational health in mental health professionals in Europe, *Clinical Neuropsychiatry* [en ligne].

<https://doi.org/10.36131/2Fcnfioritieditore20220404>.

Durée : 20 mois | Financement : 129 600 €

Partenaires

Agence pour la Coopération scientifique Afrique, Luxembourg | Centre Neuro Psychiatrique Saint-Martin, Namur, Belgique | Haute École de la Province de Namur, Belgique

Coordination

Frédéric Denis | frederic.denis@univ-tours.fr
EA 7505, Éducation Éthique Santé, Université de Tours

Résilience | 2021

ReSOTON Des régulations territoriales au changement d'activité des acteurs locaux du système de soin gérant la crise Covid

— Objectifs

La crise Covid revêt un caractère durable inédit. Cette crise sanitaire, fondée sur beaucoup d'incertitudes concernant la propagation du virus et les moyens de s'en protéger, est différente d'une crise instantanée, délimitée dans le temps, dont il est assez aisé de faire un retour d'expérience pour mieux maîtriser l'avenir. Le milieu du soin a particulièrement été touché par cette crise, avec une réorganisation profonde du système de santé au niveau du territoire.

Notre projet ReSOTON vise à comprendre comment les acteurs de ce système de santé ont changé leurs pratiques professionnelles avec la crise Covid, et le rôle de la cellule de crise territoriale. Il s'agit de comprendre à la fois les impacts des régulations territoriales sur les changements des activités des acteurs internes à l'hôpital (chambre mortuaire, pharmacie) et externes (médecins de ville, Ehpad), et les dynamiques de coopération entre les différents acteurs avec des apprentissages dans leur activité individuelle et collective.

— Résultats majeurs

Nos résultats montrent que la cellule de crise territoriale est devenue, au fil du temps, un véritable lieu de concertation entre des acteurs du système de santé qui se connaissaient peu au début de la pandémie, et qui ont dû travailler collectivement face aux manques de moyens matériels et humains pour faire face à la crise. Le travail collectif a permis la création d'un collectif de travail, capable de se positionner par rapport à des prescriptions très nombreuses du ministère, parfois mal adaptées à la réalité territoriale, et de trouver des solutions innovantes.

Les retours d'expérience des acteurs des quatre terrains étudiés montrent des écarts entre ce développement constructif de la coopération en cellule de crise territoriale, et des personnels de terrain ne comprenant pas les décisions du niveau supérieur, ne connaissant pas la cellule de crise territoriale, ajouté à un épuisement de ceux-ci lié aux changements permanents avec des moyens de travail insuffisants (qui manquaient déjà avant la pandémie). Néanmoins, chaque acteur a trouvé par lui-même des ressources pour faire face à la crise, en montant des cellules de crise internes, en cherchant des appuis dans son réseau ou en s'appuyant sur la relation avec d'autres services. Ils ont pu développer davantage de régulations pour faire face aux perturbations de leur activité quand ils avaient déjà élaboré un collectif de travail avant la crise (y compris encadrement) ou quand ils ont pu faire l'expérience de nouvelles formes de travail collectif lorsque celui-ci était inexistant auparavant. Le durable se trouve dans des apprentissages de cette activité collective, dans la reconnaissance de la direction, et parfois dans des marges de manœuvre offertes par la crise, qui ont pu permettre de développer ses compétences individuelles.

— Production scientifique et valorisation

Caroly S., et al. (2022). La coopération entre l'hôpital et les acteurs de santé sur un territoire transformée par la gestion de la crise COVID, *Archives des maladies professionnelles et de l'environnement*, 84(4), p. 380.
<https://doi.org/10.1016%2Fj.admp.2022.07.097>.

Caroly S., et al. (2022) Coopération dans les cellules de crise Covid à l'hôpital et réseau de soin territoriale, *Actes du congrès de la Société d'Ergonomie de Langue Française 2022*, pp. 560-566.
<https://ergonomie-self.org/wp-content/uploads/2022/07/SELF-2022-actes.pdf>.

Caroly S., et al. (2022) Rapport REX Pharmacie Covid - Projet RESOTON : retour d'expérience de l'organisation collective des soins pour gérer la crise Covid-19 du CHU Grenoble Alpes et du réseau de soin, Rapport de recherche Laboratoire PACTE- UGA.

<https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-03650275>.

Caroly S., et al. (2022) Rapport REX médecins généralistes et crise Covid - Projet RESOTON : retour d'expérience de l'organisation collective des soins pour gérer la crise Covid-19 du CHU Grenoble Alpes et du réseau de soin, Rapport de recherche Pacte, Laboratoire de sciences sociales – Grenoble.

<https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-03712765>.

Caroly S., et al. (2022) Rapport REX chambre mortuaire et crise Covid - Projet RESOTON : retour d'expérience de l'organisation collective des soins pour gérer la crise Covid-19 du CHU Grenoble Alpes et du réseau de soin, Rapport de recherche Pacte, Laboratoire de sciences sociales – Grenoble.

<https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/halshs-03712856>.

Caroly S., et al. (2022) Rapport REX Ehpad associatif et hospitalier et crise Covid - Projet RESOTON : retour d'expérience de l'organisation collective des soins pour gérer la crise Covid-19 du CHU Grenoble Alpes et du réseau de soin, Rapport de recherche PACTE - Université Grenoble Alpes.

<https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-03795901>.

Caroly S., et al. (2022). Rapport REX Pharmacie covid - Projet RESOTON : Retour d'expérience de l'organisation collective des soins pour gérer la crise Covid-19 du CHU Grenoble Alpes et du réseau de soin, Rapport de recherche Laboratoire PACTE- UGA.
<https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-03650275>.

Reboul L., et al. (2022) Trois parcours de médecins femmes en zone désertifiée : impact du Covid. Séminaire CREAT/CNAM, Paris, 23-25 mai.

Caroly, S. (2021) La gestion collective de la crise dans le réseau de soins territorial. Séminaire Covid du laboratoire PACTE [Podcast]. <https://www.pacte-grenoble.fr/podcast-in-pacte>.

Durée : 12 mois | Financement : 72 420 €

Coordination

Sandrine Caroly | Sandrine.Caroly@univ-grenoble-alpes.fr
 UMR 5194, Pacte, Laboratoire de Sciences Sociales,
 Université Grenoble Alpes

Résilience Covid-19 | 2021

MATER-Covid19 Accoucher en temps de pandémie : faiblesses et résiliences des maternités en France

— Objectifs

La pandémie de Covid-19 a obligé à réorganiser les soins, y compris dans les maternités. Elle a fait réémerger les polémiques sur les violences obstétricales avec la dénonciation de deux pratiques observées pendant l'accouchement dans certains établissements : l'imposition du port du masque et le refus de permettre aux femmes d'être accompagnées. Ce projet a étudié la réorganisation des maternités depuis le début de la pandémie, ainsi que les expériences des personnels soignants et des femmes. Nous avons mené des entretiens semi-directifs auprès de femmes (n=55) et de professionnels de santé (n=34) afin de comprendre leurs vécus. Le recrutement s'est fait avec deux grands hôpitaux publics parisiens (Hôpital Necker et CHI Poissy Saint-Germain) en Île-de-France (n=54) et dans deux structures de santé (maison de naissance MaNaO et Centre Hospitalier Ouest Réunion – CHOR) à La Réunion (n=35).

— Résultats majeurs

L'analyse des résultats est en cours, mais plusieurs résultats se détachent déjà parmi nos pistes d'analyse. Le projet Mater-Covid19 souhaitait initialement se concentrer sur l'accouchement, mais la démarche inductive adoptée tout au long du projet nous a permis de considérer l'expérience de la maternité en temps de Covid de façon plus large et plus globale, en documentant les vécus des femmes, de la grossesse au post-partum.

Nos principaux résultats décrivent des vécus très contrastés chez les soignants, entre peur et excitation. Un « flou » dans les directives nationales et locales (au sein des hôpitaux) qui a été amplificateur d'angoisses chez le personnel soignant et chez les femmes ; une grande solitude des femmes avec un continuum de solitude et des ruptures sociales successives (de l'annulation de séances de préparation à la naissance et à la parentalité, d'une absence de reconnaissance du statut social de « femme enceinte », de l'absence de conjoint ou conjointe pendant le prétravail et/ou à l'accouchement, à une « descente aux enfers » dans le post-partum).

La maison de naissance « une bulle sans Covid » : parmi les femmes ayant accouché dans la maison de naissance MaNaO, la majorité a mentionné que cette structure semblait préservée des effets négatifs de la pandémie. Malgré des adaptations marginales des locaux, toutes les femmes ont pu y accoucher avec leur conjoint ou conjointe, et le retour précoce (trois heures après l'accouchement) à domicile a permis de maintenir les liens sociaux. De façon plus générale, la pandémie a exacerbé les expériences (négatives ou positives) des femmes ayant accouché en structure hospitalière ou en maison de naissance. Concernant les violences obstétricales, cette polémique a surajouté au mal-être de certains soignants ou de certaines soignantes ; le port du masque et les restrictions d'accompagnement en salles de naissances (décrites comme des violences obstétricales sur les réseaux sociaux) ont été très craintes, mais finalement peu vécues.

— Production scientifique et valorisation

Organisation d'une Journée d'Étude, Restitution de la recherche Mater-Covid19, 12 mai 2022, La Réunion.
Organisation d'un colloque international, Accoucher en temps de Covid, 8 juin 2022, Paris.

Durée : 12 mois | Financement : 75 028 €

Partenaires

Sexual and reproductive health and rights, Institut national d'études démographiques, Paris

Coordination

Clémence Schantz | clemence.schantz@ird.fr
UMR 196, Centre Population & Développement,
Université de Paris

RA-Covid-19 – Vague 2 | 2020

RECOV Impact de l'épidémie de Covid-19 sur la santé mentale des personnels d'Ehpad

— Objectifs

L'étude visait à examiner les problèmes de santé mentale allant d'une détresse psychologique légère à des troubles psychiatriques chez les personnels d'Ehpad, afin d'identifier les besoins en services spécialisés et de déterminer l'utilisation des services et les obstacles perçus à l'accès aux services spécialisés. Initialement, nous avons prévu d'inclure deux groupes : un échantillon de personnel d'Ehpad en Guadeloupe et un échantillon de personnel d'Ehpad dans le Sud-Ouest, et de leur proposer de participer à une enquête anonyme en ligne. Nous avons collaboré avec des chercheurs internationaux afin d'appliquer la même méthodologie d'enquête, ce qui nous permet de comparer nos résultats aux leurs.

— Résultats majeurs

L'échantillon de Guadeloupe n'a pas été suffisant pour être analysé, et ce malgré les efforts des membres de l'équipe exerçant sur place. Nous nous sommes donc concentrés sur l'échantillon du Sud-Ouest.

L'enquête a été complétée par 127 travailleurs (89,0 % de femmes, âge moyen = 43,42 ans, ET = 11,29), avec un taux de réponse de 28,5 % (comparable à celui obtenu dans des études internationales). Dans l'ensemble, 48,03 % du personnel ont déclaré avoir peur d'infecter les autres, au moins la plupart du temps. Une personne sur huit (14,96 %) a indiqué que ses proches craignaient d'être infectés par elle. Un tiers de l'échantillon (34,65 %) répondait aux critères d'au moins un probable trouble mental actuel. Les crises de panique (22,05 %) étaient le problème de santé mentale le plus fréquemment signalé, suivi de la dépression (16,54 %). Dans les analyses multivariées, le seul facteur associé à un trouble mental probable actuel était la présence de tout problème de santé mentale pré-pandémique (c'est-à-dire un trouble mental qu'ils avaient déjà avant la crise sanitaire). Le type de contrat de travail, le statut à temps plein et le statut du personnel médical par rapport au personnel non médical n'étaient pas significativement associés à l'état de santé mentale.

Face à ces résultats, nous prévoyons de poursuivre nos travaux sur le personnel d'Ehpad et de renforcer nos collaborations nationales et internationales.

— Production scientifique et valorisation

Husky M. M., et al. (2022) Nursing home workers' mental health during the COVID-19 pandemic in France, *The Journal of Post-Acute and Long-Term Care Medicine*, 23(7), pp.1095-1100. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2022.04.001>.

Durée : 12 mois | Financement : 70 956 €

Partenaires

U 1219, Bordeaux Population Health Research Center | UMR 5287, Université de Bordeaux

Coordination

Mathilde Husky | mathilde.husky@u-bordeaux.fr
EA 4139, Laboratoire de Psychologie, Université de Bordeaux

RA-Covid-19 – Vague 10 | 2020

PSYCOVER Étude longitudinale de l'impact psychologique de la pandémie à Covid-19 sur les professionnels de santé

— Objectifs

Depuis le début de la pandémie, la littérature scientifique indique des prévalences élevées de troubles de la santé mentale chez les soignants. Néanmoins, du fait de leur design, ces études transversales, uniquement auprès des soignants hospitaliers, sans prise en compte des déterminants sociaux, ne permettent pas de considérer au mieux cette problématique. Il existe également très peu d'études sur l'intérêt de dispositifs d'accompagnement qui pourraient améliorer leur santé mentale. Face à ce manque de données, l'enquête PSYCOVER a été menée auprès de professionnels de santé un an et deux ans après la pandémie (avril-octobre 2021/2022). Les objectifs sont : 1) évaluer leur santé mentale (dépression, anxiété, stress post-traumatique) ; 2) identifier les déterminants sociaux susceptibles d'influencer la santé mentale et l'épuisement professionnel ; 3) évaluer l'efficacité d'un dispositif (PsySTART-R/programme APD) qui améliorerait la capacité de résilience individuelle en France.

— Résultats majeurs

Au total, plus de 707 professionnels de santé ont été interrogés un an après le début de la pandémie (avril-octobre 2021) sur leurs caractéristiques sociales, leurs situation professionnelle et conditions de travail, santé physique et mentale, consommation de substances psycho-actives, épuisement professionnel et capacité de résilience. Parmi les 635 professionnels de santé qui ont finalisé leur questionnaire, 399 (62,8 %) ont participé au dispositif PsySTART-R/programme APD.

Parmi les 707 professionnels ou étudiants en santé qui ont participé à l'enquête en 2021, environ trois quarts étaient des femmes, et l'âge moyen était de 41 ans. Les participants étaient principalement issus des professions médicales et auxiliaires (88,6 %), et les spécialités les plus représentées étaient la médecine générale (33,1 %) et les maladies infectieuses (11,6 %). Les résultats montrent des prévalences élevées d'épisode dépressif majeur (51,2 % avec 20,9 % de cas modéré à sévère, selon le Patient Health Questionnaire-9), d'anxiété (58 % avec 19,8 % de cas modéré à sévère, selon le Generalized Anxiety Disorder-7), d'état de stress post-traumatique (ESPT) (8,9 % selon le Posttraumatic stress disorder Checklist -5) et d'épuisement professionnel (18,2 % selon le Maslach Burnout Inventory).

Des travaux – en cours de finalisation – ont été réalisés sur les facteurs associés, un an après le début de la pandémie, à : 1) la présence d'anxiété ; 2) la présence d'un syndrome d'épuisement professionnel ; 3) l'utilisation du dispositif PsySTART-R et APD. D'autres travaux sont en cours de réalisation sur les facteurs associés à la dépression et à l'ESPT. L'ensemble de ces travaux montre l'importance de certains déterminants sociaux, comme par exemple la présence d'un soutien social. Une deuxième vague de collecte des données est en cours depuis 2022 où l'ensemble des participants a été invité à participer. Cette nouvelle vague de collecte permettra d'étudier l'évolution de leur santé mentale entre un et deux ans après le début de la pandémie.

— Production scientifique et valorisation

Bertuzzi L., *et al.* (2022) Longitudinal survey on the Psychological Impact of the COVID-19 Pandemic in Healthcare Workers (PsyCOVER) in France: study protocol, *BMJ Open*, 12(1), p. e053009.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053009>.

Vuillermoz C., *et al.* (2020), La santé mentale des soignants face à la Covid-19, *The Conversation* [en ligne].
<https://theconversation.com/la-sante-mentale-des-soignants-face-a-la-covid-19-150229>.

Delabrouille Z., Présentation orale au 30th European Congress of Psychology, 5-9 juillet 2022, Ljubljana.

Vuillermoz C., Présentation orale au 30th European Congress of Psychiatry, 4-7 juin 2022, Budapest.

Fossi L., Présentation orale au Congrès 2021 de la Société française de Santé Publique. 13-15 octobre 2021, Poitiers.

Bertuzzi L., Présentation orale au 13^e Congrès français de Psychiatrie/4^e JSRP, 1^{er} décembre 2021, Montpellier.

Durée : 20 mois | Financement : 67 284 €

Partenaires

Santé publique France, Institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique

Coordination

Cécile Vuillermoz | cecile.vuillermoz@inserm.fr
UMR_S 1136, équipe ERES : équipe de recherche en épidémiologie sociale, Institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique

RA-Covid-19 – Vague 2 | 2020

AVICOVID Impact des modifications de recours aux soins et des réorganisations du système sanitaire, liées à l'épidémie Covid-19, sur la qualité des parcours de soins des patients victimes d'infarctus aigu du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral en Aquitaine

— Objectifs

Le risque a été identifié d'un impact négatif des conséquences sanitaires et sociétales de la pandémie à Covid-19 sur les prises en charge des pathologies non Covid, notamment celles nécessitant une action urgente, comme les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et les infarctus du myocarde (IDM).

Nous nous sommes intéressés à l'impact des changements de recours aux soins et des réorganisations hospitalières provoquées par la première vague de la pandémie de Covid-19 sur les délais de prise en charge aiguë des patients victimes d'AVC ou d'IDM, de façon globale, puis ciblée sur les patients vulnérables sur le plan clinique et social.

Le projet s'appuie sur les données de deux cohortes d'AVC et IDM, constituées à partir des registres aquitains cardio-neuro-vasculaires. Un recueil complémentaire exhaustif des organisations hospitalières mises en place en réponse à la pandémie a été réalisé. La période d'étude s'étendait de janvier 2019 à septembre 2020.

— Résultats majeurs

Cette étude a permis d'analyser les modifications des recours aux soins et les transformations du système de santé induites par la première vague de la pandémie de Covid-19, et d'étudier leur impact sur la prise en charge aiguë des patients victimes d'AVC et d'IDM et sur les inégalités de soins.

La première vague a vu les recours aux soins des patients des deux filières évoluer, avec une augmentation nette des appels au SAMU et une augmentation du délai de sollicitation du système de santé.

La pandémie n'a pas altéré le fonctionnement et la structuration des filières urgence AVC et IDM et n'a pas eu d'impact sur la prise en charge des patients AVC ou IDM vulnérables sur le plan clinique et social. Alors que la prise en charge des patients victimes d'AVC s'est vue détériorée, une plus forte résilience de la filière IDM a été constatée, liée à sa plus forte structuration. Les réorganisations transversales visant à concentrer les ressources sur les soins d'urgence (« plan blanc ») ont contribué au maintien de la qualité des soins.

Cette étude s'est appuyée sur deux bases de données de qualité caractérisées par une large couverture géographique, autorisant une diversité des prises en charge, et par une grande profondeur historique des données. Un recueil inédit des réorganisations hospitalières mises en œuvre en réponse à la pandémie de Covid-19 par l'ensemble des établissements de santé concernés a été réalisé, permettant de connaître leurs modes d'adaptation.

Notre étude a permis d'identifier précisément les réorganisations à favoriser pour préserver la qualité des prises en charge des patients victimes de pathologies nécessitant une prise en charge en urgence, au cours de cette pandémie ; leçons qui peuvent être retenues dans le cas de survenue d'autres crises sanitaires majeures.

Elle contribue à une meilleure compréhension des inégalités d'accès aux soins et à la définition d'une stratégie de santé dans le cas de crise sanitaire majeure.

— Production scientifique et valorisation

Lesaine, E. et al. (2022) Vulnérabilité, Covid-19 et qualité des prises en charge cardio-neuro-vasculaires en aigu, *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 10(3), p. S184 <https://doi.org/10.1016/j.respe.2022.06.150>.

Lesaine E. et al. (2022) Effects of healthcare system transformations spurred by the COVID-19 pandemic on management of stroke and STEMI: a registry-based cohort study in France, *BMJ*, 12(9), p. e061025.

<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-061025>.

Lesaine E., et al. (2022) Effects of healthcare system transformations spurred by the COVID-19 pandemic on management of stroke and STEMI: a registry-based cohort study in France, *BMJ Open*, 12, p. e061025.

<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2022-061025>.

Lesaine, E. et al. (2022) Place of Social and Clinical Health Inequalities in Stroke Management during the COVID-19 Pandemic: Results from a French Regional Stroke Observatory, *European Stroke Journal*, 7(1), p. 451.

<https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/covidwho-1928100>.

Communications orales, 26^e Journée de la Société française neuro-vasculaire, 17-19 novembre 2021, Paris.

Durée : 9 mois | Financement : 144 936 €

Coordination

Florence Glenisson |

florence.saillour-glenisson@u-bordeaux.fr

Unité Méthode Évaluation en Santé, Service d'Information Médicale, CHU Bordeaux

Résilience Covid-19 | 2021

Parcours pré-Hosp Covid19

Expérience patient et parcours pré-hospitalier des patients Covid-19 Analyse des trajectoires des soins, identification des événements marquants et propositions d'axes d'amélioration

— Objectifs

Lors de la première vague, une étude de la DREES a montré que près de 20 % des patients ont commencé leur séjour hospitalier avec le mode d'entrée « urgent ». En outre, dans la majorité des cas, au moment de la prise en charge des patients par le Samu en préhospitalier, les patients étaient déjà en condition critique, et quasiment tous avaient une ou plusieurs comorbidité(s). Ces patients fragiles qui nécessitaient une surveillance médicale accrue entamaient donc vraisemblablement trop tard leur parcours de soins. L'objectif de ce projet est donc de pouvoir identifier les parcours préhospitaliers des patients.

Question de recherche : les patients qui se présentent directement aux urgences dans un état critique et/ou ceux qui sont admis directement en réanimation sont-ils des patients qui se sont dégradés à la suite d'une errance dans leur parcours de soins ? Et, dans l'affirmative, comment caractériser et expliquer ces parcours ?

— Résultats majeurs

La première phase qualitative de ce projet s'est appuyée sur une approche originale de calendrier de vie qui explore l'expérience des patients sur les parcours de soins préhospitaliers pour la Covid-19. De ces entretiens, trois types de parcours émergent :

Les parcours courts (≤ 3 jours), qui concernent davantage les patients âgés ou comorbides avec un début brutal et une évolution rapide de la maladie.

Les parcours de moyenne durée, qui sont prédominants et représentent un peu plus de la moitié de l'échantillon, aspécifiques, avec une intensité progressive des symptômes et des tests souvent faux négatifs au début.

Enfin, les parcours longs, d'une durée supérieure à 10 jours, qui concernent généralement des patients jeunes sans comorbidité, qui multiplient les tests faux négatifs et les consultations, avec fréquemment une réassurance et un déni de gravité de la part des professionnels de santé. Ces derniers étaient plus susceptibles de présenter une symptomatologie sévère avec des épisodes de désaturation nécessitant des soins intensifs.

Le rôle des médecins en ambulatoire apparaît paradoxal : bien que les patients les sollicitent fréquemment, les médecins sont considérés comme impuissants à (ou peu désireux de) proposer un parcours de soins structuré. Un des résultats marquants de notre étude est l'errance médicale constatée dans les parcours les plus longs, même si elle est aussi le résultat d'une situation clinique caractérisée par une forte incertitude pronostique, et parfois diagnostique. Nous avons pu constater le rôle décisif de l'entourage immédiat qui, face à l'asthénie des patients, la dégradation de leur état de santé et de leur incapacité à agir, a été le moteur principal du déclenchement de l'hospitalisation.

La deuxième phase qualitative porte sur 316 patients survivants hospitalisés pour Covid-19. L'analyse est en cours.

— Production scientifique et valorisation

Khalid I., et al. (2021) Telemedicine monitoring of high-risk coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients by family medicine service after discharge from the emergency department, *Journal of family & community medicine*, 28(3), pp. 210-216. https://doi.org/10.4103/jfcm.jfcm_184_21.

Hoffmann M., et al. (2021) Surveillance and care for confirmed and suspected patients with COVID-19 in general practice (COVIDCare): study protocol for an observational trial, *BMC Family Practice*, 22, p. 173. <https://doi.org/10.1186/s12875-021-01515-8>.

Agarwal P., et al. (2021) Adoption, feasibility and safety of a family medicine-led remote monitoring program for patients with COVID-19: a descriptive study, *CMAJ Open*, 9(2), p. E324-E330. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20200174>.

Kyriakides J., et al. (2021) Analysis of an ambulatory care pathway for patients with COVID-19 utilising remote pulse oximetry, *Cureus*, 13(1), p. e12979. <https://doi.org/10.7759%2Fcureus.12979>.

Durée : 17 mois | Financement : 73 920 €

Coordination

Stéphanie Gentile | stephanie.gentile@ap-hm.fr
Fondation Institut hospitalo-universitaire, Marseille,
IHU Méditerranée Infection

RA-Covid-19 – Vague 10 | 2020

PACCO Le vécu des PARENTS d'enfant atteint de Cancer durant la crise de la COVID-19**Objectifs**

À partir d'entretiens téléphoniques et semi-directifs menés avec 49 parents dont un enfant est traité pour un cancer, la recherche PACCO analyse leur vécu de la crise sanitaire entre mars 2020 et août 2021. Les objectifs sont de comprendre comment cette menace incertaine a été intégrée dans le quotidien des familles et du soin, quels sont les effets des mesures sanitaires à la fois sur les prises en charge et sur l'organisation familiale au domicile et, enfin, comment les familles ont intégré ce nouveau risque. Les enquêtés ont été recrutés au sein de cinq centres de soins du Grand Ouest, selon une liste de profils socio-économiques préétablis. Les centres ont été choisis à partir du type de soins proposés, et notamment de l'existence ou non d'un centre d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, et du bassin de recrutement de population (rural, urbain, périurbain). Nous avons également adopté une démarche proactive pour équilibrer le ratio père-mère répondant.

Résultats majeurs

L'expérience singulière vécue par les enquêtés illustre le processus par lequel nos expériences deviennent « l'horizon liminaire de notre perception du social » (Martucelli : 2010) et, donc, comment le sens se construit d'abord à partir des expériences individuelles. Les épreuves auxquelles un individu est confronté permettent, à partir de la description des changements structuraux à l'échelle de l'individu, pris comme unité élémentaire du social, d'appréhender par l'articulation entre micro et macro, entre individu et société, le changement social.

En repérant ce qu'il y avait de spécifique et de commun dans les expériences de ces familles, nous avons dégagé à la fois les représentations des familles du risque Covid-19, ce que la crise sanitaire a induit sur la transformation des prises en charge dans les services d'OHP, mais aussi lors du retour à domicile, les différentes stratégies d'adaptation des familles et la manière dont elles se sont organisées pour faire face à la situation, que ce soit en termes de gestion des tâches domestiques, de l'emploi ou de la mobilisation de ressources sociales et émotionnelles. Nous avons aussi évoqué les inégalités entre les familles, et notamment les difficultés auxquelles celles dont le lieu de soins est éloigné du domicile familial ont dû faire face, notamment en termes de ruptures.

Enfin, en mettant en perspective nos données avec celles sur le vécu du confinement en population générale, nous avons dégagé les variables qui infléchissent les représentations des familles de la crise sanitaire : le temps écoulé depuis le diagnostic et l'intériorisation des gestes d'hygiène en amont du premier confinement, l'état de l'enfant – encore en soins ou en rémission – au cours des différentes restrictions imposées par les pouvoirs publics, et dans une moindre mesure, l'âge de l'enfant.

Les résultats de ce rapport permettent d'éclairer des éléments de connaissance manquants pour anticiper une nouvelle situation de crise sanitaire.

Production scientifique et valorisation

Lecompte H., et al. Traverser la crise, rapport de recherche PACCO.

Le 9 décembre 2020, le Dr Estelle Thebaud et la sociologue Hélène Lecompte ont présenté à l'INCa, l'étude exploratoire et son extension de la recherche.

Durée : 18 mois | Financement : 56 701 €

Partenaires

Grand Ouest Cancers de l'Enfant, CHU d'Angers

Coordination

Estelle Thebaud | estelle.thebaud@chu-nantes.fr
ONCOPL - Réseau régional de cancérologie
des Pays de la Loire

RA-Covid-19 – Vague 16 | 2021

COVID-PAI-TS Recherche-action pour outiller les professionnels du travail social : élaboration d'un guide de pratiques visant à intervenir auprès des personnes âgées immigrées en contexte de pandémie

— Objectifs

Les conditions de vie précaires des personnes âgées immigrées non européennes les plus marginalisées (PAI) les rendent vulnérables aux conséquences socio-économiques et sanitaires de la Covid-19. Dans un tel contexte, elles peuvent être amenées à recevoir le soutien de travailleurs sociaux (TS). Or, les connaissances au sujet de l'intervention sociale en situation de pandémie sont limitées, d'où la réalisation de cette recherche-action dont l'objectif émane d'un besoin exprimé par les TS : produire un guide de pratiques permettant d'intervenir adéquatement auprès des PAI en cas de pandémie. Cette recherche était guidée par les questions suivantes : quelles sont les difficultés, besoins et forces des PAI dans le contexte de la Covid-19 ? Quelles pratiques s'avèrent efficaces et contre-productives ? La recherche s'est déployée dans les Régions Hauts-de-France, Grand Est, IDF, Auvergne-Rhône-Alpes, Occitanie et PACA, autour d'une méthodologie qualitative (entretiens, focus group avec des PAI et intervenants sociaux).

— Résultats majeurs

La pandémie de Covid-19 a engendré des effets disproportionnés dans la vie de nombreuses PAI, déjà grandement fragilisées par la précarité de leurs conditions de vie. L'indisponibilité d'informations sanitaires officielles multilingues ; le traitement différencié des foyers non perçus comme des établissements à risque pour ses résidents (intervention tardive de la santé publique dans les foyers) ; la généralisation des technologies numériques comme seul moyen de communication (dématérialisation des démarches administratives) ; les pertes de revenus ; l'incompatibilité des mesures de distanciation et de confinement avec les logements ; les contrôles policiers ; les privations des espaces habituels de sociabilité ; la coupure brutale des liens familiaux et des réseaux de soutien social ;

les fermetures des frontières internationales ou encore l'impossibilité de pratiquer leurs rites culturels et religieux, sont autant de facteurs ayant contribué à surexposer les PAI aux effets biomédicaux, sociaux, sanitaires, économiques et psychosociaux de la pandémie. De nombreuses PAI disent désormais devoir quotidiennement composer avec l'anxiété, le stress, l'anxiété et la dépression. Ces problématiques sont d'autant plus préoccupantes que la survenue de la Covid-19 a ralenti ou interrompu l'accès aux soins. Les liens familiaux, les solidarités citoyennes et communautaires, les croyances et pratiques religieuses et spirituelles constituent d'importants leviers de résilience, permettant à de nombreuses personnes de trouver des formes d'adaptation et de soutien. Le rôle des professionnels de l'intervention sociale a également été déterminant. Plusieurs défis se sont cependant posés, tels que l'inaccessibilité ou l'incohérence des consignes institutionnelles, les enjeux éthiques induisant des injonctions paradoxales, la surcharge soudaine de travail et l'épuisement professionnel. Autant les PAI que les professionnels expriment un sentiment d'abandon de la part du gouvernement et des institutions.

— Production scientifique et valorisation

Organisation d'un Colloque international (2022) Difficultés, besoins et forces des PAI dans le contexte de la Covid-19 : quels enjeux pour l'intervention sociale ?, Université de Lorraine, Metz, 9-10 novembre.

Communication au Colloque de l'UNESCO (2021) Les sciences sociales face à la pandémie de Covid-19. 21-22 octobre.

https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000379455_fre.

À venir (2022) : capsule vidéo reprenant les grands thèmes du guide de pratiques (diffusée sur le Web) ; Webinaire - formation guide de pratiques (professionnels de l'intervention sociale).

Durée : 19 mois | Financement : 154 617 €

Partenaires

Laboratoire interuniversitaire de sociologie économique | Groupe d'intérêt scientifique Recherche, Action, Inclusion, Formations Sociales | Groupement des Écoles Santé Social de l'Institut Catholique de Lille (Institut Social de Lille, Institut Universitaire Santé Social) | Institut Méditerranéen de Formation et Recherche en Travail Social

Coordination

Kheira Belhadj-Ziane | kheira.belhadj-ziane@univ-lorraine.fr
EA 3478, Laboratoire Lorrain de Sciences Sociales (2L2S), Université de Lorraine

Éthique médicale et scientifique

L'épidémie suscite de nombreuses questions qui sont abordées au travers des dilemmes éthiques et moraux auxquels sont confrontées les équipes soignantes, ainsi que des patients et des proches.

Un protocole de recherche-action a été élaboré comme outil d'accompagnement pour répondre aux sollicitations que les équipes soignantes et les patients ou leurs proches adressaient au Centre d'éthique clinique de l'AP-HP. Afin de répondre aux demandes parvenues à la permanence téléphonique – concernant le triage, la perte de chance médicale, les risques de contamination liés aux patients déambulant, les visites aux personnes âgées ou en fin de vie, ou les directives – des mémos éthiques ont été élaborés qui avaient pour objectif de susciter la réflexion au niveau du patient, tout en tenant compte des enjeux collectifs. À l'issue de la première vague, des relectures éthiques ont permis aux professionnels de penser leurs malaises a posteriori (ETIC-COVID).

Des données recueillies par l'Observatoire Covid-19, Éthique et société, ont nourri un suivi, des retours et des analyses d'expériences qui ont permis d'identifier des points de vigilance éthique (COVID-ETHICS).

La publication d'un carnet de recherche en ligne a permis d'évoquer les enjeux éthiques et épistémologiques de la pandémie d'un point de vue philosophique et d'aborder les oppositions entre la santé et les libertés, la peur de la Covid et de la mort (EPANCOPI).

Les conditions de l'intégrité scientifique, les tensions et les adaptations normatives suscitées par l'accélération de la production des connaissances scientifiques et des publications ont aussi été étudiées dans le cadre d'une recherche participative associant sociologues, référents intégrité scientifique et acteurs institutionnels de la recherche (CovETHOS).

P. 332

ÉTHIQUE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

P. 332 | ETIC-COVID

P. 333 | COVID-ETHICS

P. 334 | CovETHOS

P. 335 | EPANCOPI



Flash Covid-19 | 2020

ETIC-COVID Covid-19 : les questions éthiques liées aux soins pendant et après la pandémie : qu'en disent les premiers concernés ?

— Objectifs

Ce protocole de recherche a été pensé comme un outil d'accompagnement pour répondre aux sollicitations que les équipes soignantes et les patients/proches étaient susceptibles d'adresser au Centre d'éthique clinique (CEC) de l'AP-HP. Le premier temps des permanences téléphoniques a révélé des questions éthiques émergentes concernant l'organisation des soins : triage, perte de chance médicale, risque de contamination lié aux patients déambulants, visites des personnes âgées ou en fin de vie, directives anticipées. Le CEC y a répondu par des « mémos éthiques » ayant pour objectif de ramener la réflexion au niveau du patient, tout en tenant compte des enjeux collectifs. Le deuxième temps des relectures éthiques à l'issue de la première vague a permis à des professionnels de penser leurs malaises éthiques *a posteriori*. Enfin, une étude d'éthique clinique plus classique dans des services ciblés a pu donner la parole à des patients/proches.

— Résultats majeurs

Si les inclusions ont concerné majoritairement des professionnels (n=117), 26 patients, 25 proches, deux représentants d'usagers et deux citoyens ont aussi pu être inclus. En plus des services cibles initialement identifiés (réanimation, urgences, soins palliatifs, gériatrie, médecine), des « cellules éthiques » et le secteur médicosocial ont été concernés. L'ensemble représente un échantillon hétérogène, mais l'extension inattendue de l'épidémie dans le temps a montré des pistes intéressantes de réflexion. D'une part, la méthodologie de recherche emprunte aux méthodes de recherche-action, permettant à la fois de nourrir l'étude des questionnements éthiques des interlocuteurs et de les aider à y répondre en pratique. D'autre part, elle s'appuie sur celle de l'éthique clinique, à partir d'une grille d'entretien basée sur les principes de l'éthique biomédicale (respect de l'autonomie, bienfaisance, non-malfaisance, justice). C'est aussi un travail pluridisciplinaire avec des soignants et des non-soignants à toutes les étapes du processus (entretiens, discussions des situations, analyse des données) qui apportent une couleur originale aux conclusions de l'étude.

La chronologie étendue de l'étude, tout le long de l'évolution de l'épidémie, a permis d'identifier trois crises successives : crise des certitudes, crise de l'habituel et crise de confiance. Leur point commun est d'interroger la question de la responsabilité. Si la « responsabilité sociale » est indissociable de la médecine, cette crise renvoie brutalement cette question aux professionnels qui doutent alors de leur rôle de décideurs. Inversement, des patients/proches dénoncent une crise de la communication et peuvent revendiquer davantage de « responsabilité citoyenne » dans le domaine médical.

— Production scientifique et valorisation

Maglio M., et al. (2022) Soigner pendant la crise : entre pratiques habituelles et malaises éthiques. Les 'relectures éthiques' du Centre d'éthique clinique de l'AP-HP, *Éthique & Santé*, 19(1), pp. 22-30.

<https://doi.org/10.1016/j.etiqe.2022.01.003>.

Maglio M., et al. (2021) Quels questionnements éthiques pendant le premier confinement national ? L'expérience du Centre d'éthique clinique de l'AP-HP, *Éthique et Santé*, 18(2), pp. 88-95.

<https://doi.org/10.1016/j.etiqe.2021.03.006>.

Murano M. C., et al. (2021) Clinical Ethics Consultation during the First COVID-19 Lock Down in France: The 'Commitment Model': Balancing General Questions and Individual Cases, *The Journal of Clinical Ethics*, 32(2), pp. 155-164.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34129531/>.

Foureur N., et al. (2021) Éthique clinique et Covid-19. Brochure du Centre d'éthique clinique.

Faidherbe V., et al. (2022) L'éthique clinique en temps de crise : repenser la responsabilité, Colloque international du projet ANR COVID ETHICS 'Fabriquer l'éthique en temps de crise'. Perspectives interdisciplinaires et retour d'expériences de la pandémie Covid-19, Paris.

Marta Spranzi M. (2021) The COVID crisis and the boundaries of doctor's perception of their own mission, 16th Annual International Conference on Clinical Ethics and Consultation (ICCEC) en visioconférence avec l'Afrique du Sud.

Foureur N. (2021) Covid-19 : quelles leçons de la crise sanitaire ?, Rencontre du cycle : Agir en temps de crise, 20 janvier, Institut d'études avancées, Paris.

Foureur N. (2020) Santé : comment réinventer l'hôpital ?, 6^e édition des Rencontres Capitales à l'Institut de France, 19-21 novembre, Paris.

Foureur N. (2020) COVID-19 et santé : retour sur expériences du groupe d'éthique clinique et retrouvailles..., Journée de bilan annuel CEC, groupe d'éthique clinique.

Durée : 24 mois | Financement : 27 999 €

Coordination

Nicolas Foureur | nicolas.foureur@aphp.fr
Centre d'éthique clinique, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

Flash Covid-19 | 2020

COVID-ETHICS Fabriquer l'éthique en temps de crise pandémique. Anticipation, confiance, innovation**Objectifs**

Le projet COVID-ETHICS s'inscrit dans le champ de l'éthique, comprise comme réflexion transversale et interdisciplinaire visant à clarifier les « motifs moraux » de nos actions (valeurs, normes, finalités, conséquences). La particularité de notre démarche est d'inscrire cette réflexion au plus proche des terrains et des pratiques, et de mobiliser des savoirs académiques pluriels (philosophie, épistémologie, éthique médicale, sociologie). Toute crise majeure, soit-elle sanitaire, est un accélérateur et un révélateur de dilemme éthique et un exercice grandeur nature de hiérarchisation de valeurs. Au cœur des crises, l'éthique se fabrique précisément parce que celles-ci révèlent la fragilité et la précarité de nos structures mentales et pratiques, à toutes les échelles – personnelle, familiale, sociale, mondiale. Nous partons du constat qu'un engagement analytique et critique vis-à-vis de l'épidémie actuelle de Covid-19 est indispensable pour mieux en comprendre les dimensions éthiques, et ainsi renforcer nos capacités d'anticipation et la pertinence des interventions. L'objectif est d'obtenir des résultats concrets pour renforcer notre cadre d'analyse des enjeux éthiques dans l'anticipation et la gestion des situations pandémiques, informés des crises précédentes et immergés dans celle de la Covid-19. Nous organisons notre travail autour de quatre axes thématiques : suivi, retour et analyse d'expériences de terrain ; construire l'éthique en temps de crise ; crise sanitaire et éthique de l'anticipation ; éthique de la fiabilité scientifique. La recherche s'appuiera sur les données recueillies par l'Observatoire Covid-19, éthique et société, afin de procéder à un suivi et à une analyse des enjeux, à l'identification de points de vigilance à approfondir d'un point de vue éthique, et à émettre des propositions dans le cadre des réseaux qui se sont constitués.

Production scientifique et valorisation

Coutellec L., et al. (2020) La difficile construction d'un commun dans les sciences. Crise pandémique et éthique de la recherche, *Natures Sciences Sociétés*, 28(3-4), pp. 214-215. <https://doi.org/10.1051/nss/2021012>.

Israel-Jost V., et al. (2021) [Building the scientific commons. Conflictualities and pluralism in the light of clinical trials Covid-19], *Medecine Sciences*, 37(1), pp. 89-96. <https://doi.org/10.1051/medsci/2020254>.

Hors-série *Cahiers de l'Espace Éthique* (2020) Au cœur de la pandémie du coronavirus – Vivre, décider, anticiper, Espace éthique/Île-de-France.

https://www.espace-ethique.org/sites/default/files/hors-serie-ee_covid19.pdf.

Sénépart S. (2021) Synthèse : Face aux crises pandémiques et écologiques : la santé globale comme enjeux scientifique, éthique et politique, Espace éthique/Île-de-France, synthèse 7^e édition des Conversations éthiques, science et société, mai [en ligne].

<https://www.espace-ethique.org/ressources/captation-integrale/face-aux-crisis-pandemiques-et-ecologiques-la-sante-globale-comme>.

Coutellec L. (dir) *De nouveaux territoires pour l'éthique de la recherche : Repères, responsabilités et enjeux*, Toulouse, éditions Érès, coll. « Recherches en éthique appliquée », 2021, 192 p.

Durée : 27 mois | Financement : 90 396 €

Partenaires

Espace éthique Île-de-France

Coordination

Léo Coutellec | leo.coutellec@u-psud.fr

U 1018 Recherches en éthique et en épistémologie,
Centre de recherche en épidémiologie et santé des
populations

RA-Covid-19 – Vague 9 | 2020

CovETHOS L'intégrité scientifique, l'éthique de la recherche et du soin à l'épreuve de la Covid19

— Objectifs

Le projet CovETHOS étudie l'impact de la situation exceptionnelle créée par la pandémie de la Covid-19 sur l'éthique de la recherche et l'intégrité scientifique. Il associe des chercheurs, des médecins, des membres du Réseau national des référents intégrité scientifique (RESINT) et des membres du Conseil français à l'intégrité scientifique (CoFIS) dans un dispositif original de recherche-action participative. Le projet se développe sur trois plans : 1) une enquête qualitative avec la réalisation d'entretiens et de six *focus group* ; 2) une enquête quantitative avec la production et l'administration d'un questionnaire destiné aux scientifiques ; 3) la constitution et l'exploitation d'une base de données originale sur les rétractations de publications liées à la Covid-19.

— Résultats majeurs

Le projet CovETHOS est une expérience de recherche participative originale basée sur la collaboration de sociologues avec des référents Intégrité ou des acteurs institutionnels impliqués dans le paysage de l'intégrité scientifique en France.

Le travail de coconstruction de l'enquête dans ses différentes phases a permis d'atteindre, et très souvent de dépasser, nos objectifs scientifiques initiaux. Il a servi de modèle pour l'élaboration d'une des principales tâches du projet international (POIESIS) retenu pour financement dans le cadre de l'appel Horizon WIDERA et dont l'équipe de CovETHOS est responsable. Ce projet, qui a démarré en septembre 2022, fait collaborer sept partenaires européens. Sur le plan scientifique, le projet CovETHOS apporte des résultats inédits sur l'état de représentation des scientifiques concernant l'impact de la crise Covid-19 sur l'éthique de la recherche et l'intégrité scientifique. Le versant qualitatif de l'enquête a déjà donné lieu à plusieurs présentations lors de conférences. Le versant quantitatif a donné lieu à la rédaction d'un premier rapport, rendu public à la fin du mois de septembre. Ce rapport présente les principaux résultats de la passation de notre questionnaire auprès du personnel CNRS. Il constitue une première scientifique en présentant une mesure précise de la familiarité des répondants avec les normes et les valeurs de l'intégrité scientifique, mais également la façon dont ceux-ci perçoivent le rôle de la crise Covid-19 sur leurs propres pratiques.

Le projet CovETHOS a donné lieu à la signature d'un accord inédit entre le CNRS et l'Inserm pour pouvoir, là encore pour la première fois, étendre à l'Inserm notre enquête quantitative. Cette enquête, programmée pour l'automne 2022, permet d'apporter un regard nouveau sur l'impact de la crise Covid-19 sur les métiers de la recherche.

— Production scientifique et valorisation

Rapport de recherche (2022) L'intégrité scientifique et l'éthique de la recherche à l'épreuve de la crise Covid-19. Une enquête par questionnaire auprès du personnel CNRS, Gemass [en ligne].

<https://www.gemass.fr/projet-covethos-le-rapport-de-recherche-est-boucle-lintegrite-scientifique-et-lethique-de-la-recherche-a-lepreuve-de-la-crise-covid-19-une-enquete-par-questionnaire-aupres-du-personnel/>.

Dubois M. (2022) Une étude pour mesurer l'influence de la crise sanitaire sur la science, *CNRS Info* [en ligne].

<https://www.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/une-etude-pour-mesurer-linfluence-de-la-crise-sanitaire-sur-la-science>.

Durée : 21 mois | Financement : 91 314 €

Coordination

Michel Dubois | michel.dubois@cnrs.fr
UMR 8598, Groupe d'étude des méthodes de l'analyse sociologique de la Sorbonne, Science et cognition, Sorbonne Université

RA-Covid-19 – Vague 11 | 2020

EPANCOPI Les questions éthiques de la pandémie de Covid-19 et leurs enjeux épistémologiques

— Objectifs

Le projet EPANCOPI porte sur les enjeux éthiques et épistémologiques de la pandémie de Covid-19, sous un angle principalement philosophique. Il part du constat qu'il existe un vide dans la littérature philosophique francophone actuelle en regard des différents enjeux éthiques de la pandémie (qu'il s'agisse de la légitimité de pratiques telles que les confinements ou l'obligation vaccinale, par exemple), et de leurs aspects épistémologiques (comment s'assurer de la fiabilité des données concernant l'efficacité des confinements ou des vaccins, par exemple). L'objectif du projet était donc à la fois de combler ce vide, et de créer une synergie entre chercheurs francophones, afin d'alimenter la recherche philosophique autour des pandémies.

Nous avons ainsi entrepris d'alimenter l'espace public de contributions philosophiques courtes et accessibles sur notre carnet de recherche en ligne, et organisé, parallèlement, un colloque destiné à fédérer les chercheurs intéressés par ces questions.

— Résultats majeurs

Le projet a donné naissance à deux types de productions, qui sont encore en cours de réalisation. Il a d'abord donné lieu à un carnet de recherche en ligne dans lequel nous avons posté de courts billets de réflexion sur certains aspects de la pandémie (l'opposition entre santé et liberté, la peur de la Covid, l'obligation vaccinale, le complotisme, la peur de la mort, etc.). Ces billets proposaient un effort réel de vulgarisation afin de rendre accessibles les arguments abordés au grand public, et d'enrichir ainsi le débat public. Ce carnet de recherche a donné lieu à de nombreuses interactions, que ce soit par l'entremise des commentaires ouverts, des réseaux sociaux, ou par les sollicitations de journalistes. D'autre part, le projet a donné lieu à un colloque autour des enjeux éthiques et épistémologiques de la pandémie, qui a permis de fédérer des chercheurs en philosophie, mais aussi en sociologie, ou en éthique médicale. Des collaborations se sont ainsi mises en place avec différents chercheurs et chercheuses, ainsi qu'avec le collègue que nous avons recruté comme post-doctorant, Thomas Bonnin, collaborations qui ont donné lieu à des conférences et projets de publications avec certains des membres du projet EPANCOPI.

Les deux aspects de ce projet ont donné lieu à des projets différents : 1) un livre de vulgarisation philosophique basé sur les résultats du carnet de recherche, à paraître en début d'année 2023 aux éditions Hermann ; 2) un volume spécial de la revue *Lato Sensu* (revue de la Société de philosophie des sciences), basé en partie sur les communications du colloque, à paraître au premier semestre 2023 ; 3) enfin, les contributions du colloque ont été mises en ligne.

— Production scientifique et valorisation

Création d'un carnet de recherche en ligne :

<https://epancopi.hypotheses.org/>

Colloque international (2022) Enjeux éthiques et épistémologiques de la pandémie Covid-19, Maison des Sciences de l'Homme, Clermont-Ferrand [communications en ligne].

<https://www.canal-u.tv/chaines/clermontmsh/les-enjeux-ethiques-et-epistemologiques-de-la-pandemie-de-covid-19>

Publication d'un livre de philosophie grand public sur les enjeux philosophiques des pandémies, éditions Hermann, Paris, 2023.

Publication d'un numéro de la revue *Lato Sensu* en 2023.

Durée : 19 mois | Financement : 66 513 €

Coordination

Samuel Lepine | samuel.lepine@uca.fr

EA 3297, Laboratoire philosophies et rationalités,
Université Clermont Auvergne

Perceptions, comportements, cohésion sociale

Les perceptions, les représentations et les comportements face à l'épidémie ou aux mesures mises en place sont analysés du point de vue de la compréhension des mécanismes de propagation du virus, de la perception du risque⁽¹⁾, des conditions de l'adoption des recommandations ou de la violation des mesures officielles⁽²⁾. Le rôle des différents déterminants est exploré à travers : les attitudes vis-à-vis de la science ou des experts ; la confiance à l'égard des acteurs (représentants de l'État, élus...) et des organisations (agences, hôpitaux, médias, ONG)⁽³⁾ ; les catégories sociales ; les variables individuelles et les préférences sociales (altruisme, générosité, confiance, propension à coopérer)⁽⁴⁾.

L'étude des effets de l'épidémie et de la distanciation sociale sur la cohésion sociale et les sociabilités est au centre de plusieurs projets⁽⁵⁾. Le repli sur soi et la peur de la contagion peuvent susciter plus d'égoïsme, moins de compassion et de confiance à l'égard d'autrui ; ou, à l'inverse, l'épidémie peut faire émerger des configurations sociales faisant plus de place à la réciprocité et à la coopération. Les nouvelles règles de vie sont susceptibles d'avoir un impact sur la composition des ménages, les projets de vie, les formes d'insertion professionnelle, les formes de sociabilité et de solidarité ou encore les attitudes sociopolitiques, par exemple, en termes de radicalisation des opinions, de participation, de confiance à l'égard des institutions. L'articulation entre vie professionnelle et vie familiale est redéfinie, les inégalités entre femmes et hommes et entre catégories sociales prennent des formes nouvelles. La pandémie, et les mesures qui l'ont accompagnée, ont aussi été étudiées du point de vue de leurs effets sur le bien-être et la santé mentale⁽⁶⁾.

L'adaptation des messages de prévention est une question centrale. L'étude des représentations de l'épidémie et de la maladie, des perceptions des mesures, des facteurs contribuant à l'érosion ou au renforcement des pratiques de prévention, ainsi que des besoins en informations des citoyens peut participer à l'élaboration de recommandations⁽⁷⁾. Les attitudes face aux vaccins sont étudiées du point de vue du rôle du statut socio-économique, des représentations de la science

et des autorités sanitaires, ainsi que des mobilisations critiques ou politiques⁽⁸⁾ ou encore du point de vue de la capacité des personnes souffrant de schizophrénie à consentir de manière éclairée à la vaccination⁽⁹⁾.

Appréhender les mesures sanitaires sous l'angle des expériences sociales (par exemple, pour des soignants, des intervenants institutionnels, des citoyens, des lycéens) permet de décrire tant les conditions de l'observance que les obstacles comportementaux ou cognitifs⁽¹⁰⁾.

L'épidémie est aussi marquée par la peur des morts collectives ou l'angoisse de contamination auxquelles s'ajoutent, pour les personnes endeuillées, les adaptations des rituels funéraires mises en place pour réduire les risques sanitaires⁽¹¹⁾. Les effets de cette limitation de la ritualité sont étudiés du point de vue de ses influences sur les pratiques des professionnels, sur le processus de deuil et le vécu des familles⁽¹²⁾. Mais les incertitudes qui accompagnent l'épidémie suscitent aussi un sentiment collectif et individuel de désorientation, de « naviguer dans l'inconnu » qui est exploré dans ses multiples dimensions spatiales, temporelles et sociales⁽¹³⁾.

Les représentations de l'épidémie interrogent aussi les relations entre sociétés et animaux sauvages⁽¹⁴⁾.

Les initiatives des institutions culturelles en matière de recueil des traces de l'épidémie sont analysées du point de vue des citoyens ayant participé et de leurs attentes, ainsi que de celles des institutions elles-mêmes⁽¹⁵⁾.

1. GERICO, COMPRI, REPEAT
2. CONFINOBS, Covid-19-SocioDistant, SAPRIS, COCONEL
3. TRACTRUST, COSOCO
4. DISTANCING, RESPIRE, CoCo, VICO
5. COSOCO, COCONEL, Fam.Conf, DYNPANDEMIC, MigraChiCovid, FOCUS Study, VICO, CIESCO
6. FOCUS STUDY, SAPRIS, COCONEL, DYNPANDEMIC
7. CIESCO, COMPRI, Com Covid-19, SLAVACO, BEHAVIRAL
8. CIESCO, SLAVACO, CoVaMax, BEHAVIRAL
9. SCHIZOVAC
10. BEHAVIORAL, COMESCOV, MASKOVID
11. COFUNERAIRE
12. COVIDEUIL
13. DIS-Covid
14. RegWet
15. ArchiCOVID

P. 340

LES DÉTERMINANTS DES PERCEPTIONS, DES REPRÉSENTATIONS ET DES COMPORTEMENTS FACE À L'ÉPIDÉMIE ET AUX MESURES DE PRÉVENTION

P. 340 | REPEAT

P. 341 | TRACTRUST (Tracking Trust)

P. 342 | Covid-19-SocioDistant

P. 343 | CONFINOBS

P. 344 | SAPRIS

P. 345 | COCONEL

P. 346 | FOCUS Study

P. 347 | GERICO

P. 348

SOCIABILITÉS, DISCRIMINATIONS, COHÉSION SOCIALE

P. 348 | DISTANCING

P. 349 | RESPIRE

P. 350 | CoCo

P. 351 | VICO

P. 352 | COSOCO

P. 353 | Fam.Conf

P. 354 | DYNPANDEMIC

P. 355 | MigraChiCovid

P. 356

COMMENT ADAPTER LES MESSAGES

P. 356 | CIESCO

P. 357 | COMPRI

P. 358 | Com Covid-19

P. 359

**ATTITUDES DES POPULATIONS ET STRATÉGIES
VACCINALES**

P. 359 | SLAVACO

P. 360 | CoVaMax

P. 361 | SCHIZOVAC

P. 362

PRATIQUES DE PRÉVENTION ET PRATIQUES SOCIALES

P. 362 | COMESCOV

P. 363 | BEHAVIRAL

P. 364 | MASKOVID

P. 365

**RITUELS DE DEUILS, RAPPORT AU TEMPS
ET À L'ESPACE**

P. 365 | COFUNERAIRE

P. 366 | COVIDEUIL

P. 367 | DIS-Covid

P. 368

RELATIONS ENTRE SOCIÉTÉS ET ANIMAUX SAUVAGES

P. 368 | RegWet

P. 369

MÉMOIRES ET TRACES DE PANDÉMIE

P. 369 | ArchiCOVID

Flash Covid-19 | 2020

REPEAT Représentations, perceptions et attitudes face au virus Covid-19

— Objectifs

Le projet REPEAT est un travail international comparé visant à mesurer et comprendre les dynamiques de représentations, de perceptions et d'attitudes des citoyens en période de propagation du virus Covid-19. À partir d'une large série d'enquêtes (45 enquêtes au total) conduites dans 20 pays (et deux territoires ultramarins français), les objectifs poursuivis étaient les suivants : mesurer de manière dynamique les perceptions et les représentations sociales au sein de populations diverses ; expliquer les raisons pour lesquelles les gens sont plus ou moins susceptibles d'appliquer les recommandations publiques ; étudier les conditions dans lesquelles la période post-Covid-19 est susceptible à la fois d'augmenter la fragmentation au sein des sociétés, et d'affecter la cohésion sociale ; examiner la manière dont les gens réagissent à la crise en termes de bien-être économique, d'implications fiscales, et de préférences sur le rôle de l'État.

— Résultats majeurs

Parmi les résultats majeurs du projet REPEAT (toujours en cours d'exploitation), signalons l'analyse des déterminants du niveau d'obéissance et de respect des mesures sanitaires : un premier travail publié dans *PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences)* a mis en évidence une différence significative et robuste entre les hommes et les femmes (les femmes étant plus respectueuses). Un second travail, encore publié dans *PNAS*, a permis de démontrer empiriquement que les sociétés composées de citoyens peu confiants vis-à-vis des autres sont aussi celles où le niveau d'obéissance a été le plus élevé, suggérant que l'individualisation des rapports inter-sociaux a contribué à réduire le coût social des mesures restrictives et privatives de relations sociales.

D'autres résultats majeurs en sciences sociales ont, par exemple, démontré que l'effet de cohésion sociale (« rally round the flag ») attendu de la part des citoyens confrontés à une inquiétude forte pour l'avenir n'a pas été décisif pour comprendre le fort niveau d'adhésion aux mesures sanitaires restrictives.

En utilisant les données des enquêtes menées en décembre 2020 dans dix pays développés (N=13 326), nous découvrons un paradoxe de genre du vaccin Covid-19. Étant plus concernées par la Covid-19 et plus susceptibles de croire être infectées, on pourrait s'attendre à ce que les femmes soient plus favorables à la vaccination que les hommes. Au contraire, nos résultats montrent que les femmes sont moins d'accord que les hommes pour être vaccinées et pour rendre la vaccination obligatoire. Nos données suggèrent que leur hésitation à se faire vacciner est en partie due au scepticisme, puisque les femmes sont moins susceptibles de croire que la vaccination est la seule solution à la Covid-19, et plus susceptibles de croire que la Covid-19 a été créée par de grandes entreprises.

— Production scientifique et valorisation

Algan Y., et al. (2021) Trust in scientists in times of pandemic: Panel evidence from 12 countries, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(40), p. e2108576118.

<https://doi.org/10.1073/pnas.2108576118>.

Altiparmakis A., et al. (2021) Pandemic politics: policy evaluations of government responses to COVID-19, *West European Politics*, 44(5-6), pp. 1159-1179.

<https://doi.org/10.1080/01402382.2021.1930754>.

Becher M., et al. (2021) Ideology and compliance with health guidelines during the COVID-19 pandemic: A comparative perspective, *Social Science Quarterly*, 102(5), pp. 2106-2123.

<https://doi.org/10.1111/ssqu.13035>.

Brouard S., et al. (2022) 'Citizens' Attitudes Under Covid19', a cross-country panel survey of public opinion in 11 advanced democracies, *Scientific Data*, 9(1), p. 108.

<https://doi.org/10.1038/s41597-022-01249-x>.

Daoust J.-F., et al. (2021) A guilt-free strategy increases self-reported non-compliance with COVID-19 preventive measures: Experimental evidence from 12 countries, *Plos One*, 16(4), p. e0249914.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249914>.

Galasso V., et al. (2020) Gender differences in COVID-19 attitudes and behavior: Panel evidence from eight countries, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(44), pp. 27285-27291.

<https://doi.org/10.1073/pnas.2012520117>.

Kritzinger S., et al. (2021) 'Rally round the flag': the COVID-19 crisis and trust in the national government, *West European Politics*, 44(5-6), pp. 1205-1231.

<https://doi.org/10.1080/01402382.2021.1925017>.

Vasilopoulos P., et al. (2022) Emotions, governmental trust and support for the restriction of civil liberties during the covid-19 pandemic, *European Journal of Political Research*.

<https://doi.org/10.1111/1475-6765.12513>.

Audition de Sylvain Brouard et Martial Foucault par la commission du Pr Didier Pittet le 25 septembre 2020 à Paris.

Audition de Martial Foucault par le ministre des Outre-mer, M. Sébastien Lecornu, le 21 septembre 2021.

Brouard S., et al. (2020) Le confinement, reflet des inégalités sociales liées au logement et au niveau de revenu des Français, *Le Monde*, 21 avril.

https://www.lemonde.fr/politique/article/2020/04/21/le-confinement-reflet-des-inegalites-sociales-liees-au-logement-et-au-niveau-de-revenu-des-francais_6037292_823448.html.

Audition de Martial Foucault au Sénat, MCI destinée à évaluer les effets des mesures prises ou envisagées en matière de confinement (27/05/2021).

Durée : 12 mois | Financement : 146 641 €

Coordination

Martial Foucault | martial.foucault@sciencespo.fr
UMR 7048, CEVIPOF, Centre de recherches politiques,
Sciences Po

Flash Covid-19 | 2020

TRACTRUST (Tracking Trust) Surveiller la confiance et la méfiance : analyser les médias sociaux pour soutenir la réponse de santé publique à la Covid-19

— Objectifs

Comment favoriser la diffusion, l'acceptabilité et l'adhésion des mesures de santé publique dans la lutte contre l'épidémie de Covid-19 ? Comment identifier les principaux facteurs à l'origine des paniques, des rumeurs et de la stigmatisation pour limiter leurs effets ? Comment renforcer la circulation des savoirs dans le débat public et assurer les conditions de confiance dans les politiques de santé publique ? Ce projet s'appuie sur une méthodologie innovante pour comprendre les dynamiques de médiatisation d'une épidémie hors du commun, avec la perspective de mettre ces nouvelles connaissances au service des mesures de santé publique. Il se concentre en particulier sur les questions de confiance dans l'autorité politique et sanitaire, en mobilisant les approches issues de l'anthropologie (dynamiques de blâme et d'héroïsation), la sociologie politique (construction de l'autorité politique et dynamiques de politisations), les études sur les sciences (fondation de l'autorité scientifique et médicale, mais aussi des analyses des controverses) et les sciences sociales computationnelles (pour saisir les multiples traces numériques produites pendant l'épidémie).

— Résultats majeurs

Ce projet a permis de suivre de nombreuses controverses qui ont marqué l'épidémie en France, au cours desquelles sont apparues et se sont stabilisées de nouvelles dynamiques de blâme et d'héroïsation. Les moments de médiatisation des connaissances scientifiques se sont avérés centraux pour comprendre les prises de décisions politiques, leur mise en œuvre et leur réception. En effet, celles-ci devaient être prises alors que les incertitudes sur le virus favorisaient le déploiement des controverses scientifiques, portées par les chercheurs et médecins eux-mêmes, et relayées par les médias et les réseaux sociaux. Que ce soit sur le recours à des traitements (comme l'hydroxychloroquine), la réception des décisions sur la vaccination, la place de l'expertise scientifique dans la décision politique, l'antisémitisme, ou le sens donné à l'infortune, ces épisodes soulignent la nécessité d'analyser conjointement le contexte politique de la gestion de l'épidémie et la légitimité des connaissances mobilisées, et invitent à suivre la pluralité des porte-paroles qui s'expriment au nom de la science et de la médecine, voire de la religion. Cette relation entre politique et savoirs a occupé une place cruciale dans le débat démocratique.

Ces travaux ont donné lieu à trois ensembles de publications, en sciences sociales et en santé publique : 1) analyses des dynamiques de controverses sur les réseaux sociaux et dans les médias, mobilisant les outils de l'anthropologie politique, de la sociologie politique des sciences, et des sciences sociales computationnelles (analyse de réseaux, traitement automatique de la langue et réduction de dimensionnalité) ; 2) études

sur la perception de la population française à partir d'échantillons représentatifs (articulation entre science et décision politique, masques, application de *tracing* TousAntiCovid, conduite d'essais cliniques, vaccination, efficacité de certains traitements) ; 3) analyse sur les savoirs et les pratiques religieuses en temps d'incertitude et d'infortune pandémique. Ces travaux permettent de conserver une mémoire des débats et controverses qui se sont déroulés sur un temps très court, tout en participant à une réflexion commune sur la politisation de la santé publique.

— Production scientifique et valorisation

Atlani-Duault L., et al. (2020) Tracking Online Heroisation and Blame in Epidemics, *The Lancet Public Health*, 5(3), pp. E137-E138.

[https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30033-5](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30033-5).

Atlani-Duault L., et al. (2020) COVID-19: France grapples with the pragmatics of isolation, *The Lancet Public Health*, 5(11), pp. e573-e574.

[https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30235-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30235-8).

Atlani-Duault L., et al. (2020) France's COVID-19 response: balancing conflicting public health traditions, *The Lancet*, 396(10246), pp. 219-221.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31599-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31599-3).

Atlani-Duault L., et al. (2021) Immune evasion means we need a new COVID-19 social contract, *The Lancet Public Health*, 6(4), pp. e199-e200.

[https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00036-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00036-0).

Schultz É., et al. (2021) French Public Familiarity and Attitudes toward Clinical Research during the COVID-19 Pandemic, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(5), p. 2611.

<https://doi.org/10.3390/ijerph18052611>.

Schultz É., et al. (2022), Does the public know when a scientific controversy is over? Public perceptions of hydroxychloroquine in France between April 2020 and June 2021, *Therapies*, 77(5), pp. 591-602.

<https://doi.org/10.1016/j.therap.2022.01.008>.

Faccin M., et al. (2022), Assessing the influence of French vaccine critics during the two first years of the COVID-19 pandemic, *Plos One*, 17(8), p. e0271157.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271157>.

Atlani-Duault L. (dir), *Les Spiritualités en temps de pandémie*, Paris, Albin Michel, 2022, 224 p.

Durée : 38 mois | Financement : 195 008 €

Partenaires

Medialab, Sciences Po | UMR 7116, Centre de sociologie des organisations | UMR 8598, Sorbonne Université

Coordination

Laetitia Atlani-Duault | laetitia.atlani-duault@u-paris.fr
Centre population et développement, Centre IRD d'île-de-France

Flash Covid-19 | 2020

Covid-19-SocioDistant Covid-19 et Distanciation sociale : Temps subjectif et régulation sociocognitive des comportements à risque

— Objectifs

Malgré leur nature hautement stratégique, les mesures de distanciation sociale ne sont pas nécessairement respectées, cela même dans le cas où les risques pour la santé de chacun sont scientifiquement avérés, connus et très largement médiatisés. Comme le notent certains épidémiologistes, la manière dont les individus répondent aux recommandations gouvernementales importe au moins autant que la nature des recommandations elles-mêmes. La question des comportements individuels et collectifs et de leurs déterminants est donc clairement posée dans la lutte contre la propagation de la Covid-19. D'où la légitimité des sciences de la cognition et du comportement, et singulièrement de la psychologie sociale et cognitive dans ce domaine de la santé, comme pour toutes les questions des conduites dites à risque.

La compréhension de ces phénomènes psychologiques complexes réclame d'articuler différents niveaux d'explication. Précisément, le projet Covid-19-SocioDistant permettra : 1) de fournir une première estimation quantifiée de la manière dont des variables de niveaux différents – intra-individuel, situationnel, positionnel et idéologique – interviennent dans les représentations que se forgent les individus à propos de la Covid-19, de ses risques pour la santé, et de la légitimité et utilité des recommandations officielles en la matière ; 2) de tester les relations entre ces représentations et les comportements, les intentions et souhaits des individus de ne pas respecter la distanciation sociale ; 3) d'estimer les effets du confinement sur le sentiment d'isolement social, les affects et la perception du temps, qui peuvent conduire à la violation des règles de confinement, sachant que les représentations peuvent aussi influencer ces dimensions conatives et cognitives. À l'interface des SHS et des sciences de la vie et de la santé, ce projet – bien qu'élaboré dans l'urgence d'une crise sanitaire sans précédent – permettra ainsi une compréhension des dynamiques sociocognitives, émotionnelles et comportementales en rapport avec le respect ou la violation des mesures officielles de distanciation sociale, s'agissant en particulier du confinement. Les données de ce type font encore largement défaut, alors qu'elles sont indispensables pour compléter les modélisations des épidémiologistes et économistes, et pour lutter efficacement contre la propagation de virus comme la Covid-19.

— Production scientifique et valorisation

Droit-Volet S., et al. (2020) Time and Covid-19 stress in the lockdown situation: Time free, 'Dying' of boredom and sadness, *Plos One*, 15(8), p. e0236465.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236465>.

Droit-Volet S., et al. (2021) The Persistence of Slowed Time Experience During the COVID-19 Pandemic: Two Longitudinal Studies in France, *Frontiers in Psychology*, 12, p. 721716.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.721716>.

Martinelli N., et al. (2021) The Impact of the COVID-19 Pandemic on Vulnerable People Suffering from Depression: Two Studies on Adults in France, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(6), p. 3250.
<https://doi.org/10.3390/ijerph18063250>.

Martinelli N., et al. (2021) Time and Emotion During Lockdown and the Covid-19 Epidemic: Determinants of Our Experience of Time, *Frontiers in Psychology*, 11, p. 3738.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.616169>.

Huguet P., et al. (2022) Epidemiology of fake news in the age of digital transition, *Revue de neuropsychologie*, 12(1), pp. 97-98.
<https://doi.org/10.1684/nrp.2021.0646>.

Huguet P., et al. (2020) Épidémiologie des fake news à l'heure de la transition numérique, *Revue de neuropsychologie*, 12(2), pp. 221-222.
<https://www.jle.com/10.1684/nrp.2020.0576>.

Droit-Volet S. (2022) Covid-19 et distanciation sociale : temps subjectif et régulation sociocognitive des comportements à risque, *La fondation CNRS* [en ligne].
<https://fondation-cnrs.org/covid-19-distanciation-sociale-temps-subjectif-regulation-socio-cognitive-comportements/>.

Baudet C. (2020) Que sait-on de l'impact psychologique de la crise ? *CNRS Le Journal* [en ligne].
<https://lejournal.cnrs.fr/nos-blogs/covid-19-la-parole-a-la-science/que-sait-de-limpact-psychologique-de-la-crise>.

Vernet A. (2020) Un chercheur de Clermont-Ferrand explique pourquoi la nature humaine n'est pas faite pour le confinement, *La Montagne* [en ligne].
https://www.lamontagne.fr/clermont-ferrand-63000/actualites/un-chercheur-de-clermont-ferrand-explique-pourquoi-la-nature-humaine-nest-pas-faite-pour-le-confinement_13790686/.

Droit-Volet S. (2021) Perception du temps et émotion en temps confiné, 13^e Congrès français de psychiatrie, Montpellier, 1-4 décembre.

Durée : 18 mois | Financement : 154 656 €

Coordination

Sylvie Droit-Volet | sylvie.droit-volet@uca.fr
Laboratoire de psychologie sociale et cognitive,
Université Clermont Auvergne

Flash Covid-19 | 2020

CONFINOBS Observance et observation des mesures barrières et du confinement : une approche d'économie comportementale

— Objectifs

Déterminants du respect des mesures prophylactiques anti-COVID-19.

Combinaison de multiples méthodes :

- 1) DCE : *discrete choice experiment* (méthode des choix discrets).
- 2) Tâches expérimentales pour éliciter les préférences pour le risque, l'impatience et les préférences sociales.
- 3) Questionnaire déclaratif sur la tolérance au risque, l'impatience et la confiance.
- 4) Questionnaire sociodémographique.
- 5) Test d'un *nudge* comparatif.

— Résultats majeurs

Le groupe a obtenu des résultats dans les champs de recherche suivants : 1) le niveau d'acceptabilité globale d'une politique de restrictions sanitaires, dans la population toute entière et pour des sous-segments de population (les jeunes, les femmes, les plus vulnérables) ; 2) le niveau d'acceptabilité pour des « menus » de politiques sanitaires, tels qu'ils ont été pensés en sortie de confinement (niveau d'acceptabilité pour des dosages variés des différentes restrictions, plus ou moins substituables entre elles, et avec la prolongation d'un strict confinement) ; 3) l'observance de certaines mesures prophylactiques (port du masque, gestes barrières) et leur lien avec des déterminants comportementaux (aversion au risque, impatience, esprit de coopération, etc.) ; 4) l'influence des normes sociales (de type *nudge*) sur les intentions des individus à respecter les consignes de confinement, en cas de nouvelle crise pandémique.

Enfin, il a été admis au financement de l'ANR une prolongation des recherches pour la période 2021-2022, avec deux nouvelles vagues d'enquêtes, si possible répétées sur les mêmes sujets. L'objectif est d'étudier l'évolution de la propension des individus à respecter les consignes sanitaires, ainsi que l'évolution de déterminants comportementaux sous-jacents, notamment leur propension à coopérer.

— Production scientifique et valorisation

Blayac T., et al. (2021) Population preferences for inclusive COVID-19 policy responses, *The Lancet Public Health*, 6(1), p. e9. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30285-1](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30285-1).

Rafai I., et al. (2022) Stated Preferences Outperform Elicited Preferences for Predicting Compliance with COVID-19 Prophylactic Measures, *SSRN Scholarly Paper*, ID 4031918. <https://doi.org/10.2139/ssrn.4031918>.

Blayac T., et al. (2022) Nudging for lockdown: behavioural insights from an online experiment, *SSRN Scholarly Paper*, ID 4031910.

<https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4031910>.

Wen X., et al. (2022) Did Mindful People Do Better during the COVID-19 Pandemic? Mindfulness Is Associated with Well-Being and Compliance with Prophylactic Measures, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(9), p. 5051.

<https://doi.org/10.3390/ijerph19095051>.

Nguyen Van P., et al. (2021) Designing acceptable anti-COVID-19 policies by taking into account individuals' preferences: evidence from a Discrete Choice Experiment. *EconomiX Working Paper 2021-33*. University of Paris Nanterre, *EconomiX*. <https://ideas.repec.org/p/drm/wpaper/2021-33.html>.

Blayac T., et al. (2020) Quelles mesures sanitaires les Français sont-ils prêts à accepter? *The Conversation* [en ligne], 30 décembre.

<https://theconversation.com/quelles-mesures-sanitaires-les-francais-sont-ils-prets-a-accepter-152326>.

Obtention d'un nouveau contrat ANR.

Durée : 20 mois | Financement : 71 991 €

Coordination

Marc Willinger | marc.willinger@umontpellier.fr
CEE-M - Centre d'Économie de l'Environnement,
Université de Montpellier

Flash Covid-19 | 2020

SAPRIS Santé, perception, pratiques, relations et inégalités sociales en population générale pendant la crise Covid-19

— Objectifs

Le projet SAPRIS vise à conduire une vaste enquête répétée en population générale, permettant d'appréhender les principaux enjeux épidémiologiques et sociaux de l'épidémie de SARS-CoV-2, et les mesures prises pour la combattre. Seront notamment étudiés la compréhension et le respect des mesures de prévention, la perception du risque pour soi-même et, en général, l'incidence des symptômes de la Covid-19, et d'autres problèmes de santé dont la santé mentale, le recours ou le renoncement aux soins, les effets sur la vie quotidienne, les relations sociales et le travail, ainsi que la prise en charge des enfants. L'analyse des inégalités sociales sera l'axe transversal majeur. Un questionnaire de 30 minutes sera posé par internet dans quatre grandes cohortes épidémiologiques totalisant plus de 200 000 sujets : Constances, Elfe-Epi-page, Nutrinet et E3N-E4N. Cette méthodologie offre l'opportunité de travailler sur de grands échantillons, pour lesquels de nombreuses données sociales et médicales avaient été recueillies avant le début de l'épidémie, permettant ainsi de mesurer prospectivement son impact sur la santé, les relations sociales et la situation professionnelle. En outre, ces bases de données ont été établies selon des protocoles rigoureux qui permettent d'obtenir des estimations représentatives des indicateurs étudiés. La phase un de l'enquête sera réalisée début avril et l'enquête sera répétée régulièrement pour suivre les évolutions de l'état de santé, des pratiques sociales et de la confiance dans les actions publiques et scientifiques de lutte contre l'épidémie.

— Production scientifique et valorisation

Carrat F., et al. (2021) Incidence and risk factors of COVID-19-like symptoms in the French general population during the lockdown period: a multi-cohort study, *BMC Infectious Diseases*, 21(1), p. 169.

<https://doi.org/10.1186/s12879-021-05864-8>.

Bajos N., et al. (2021) Social inequalities and dynamics of the early COVID-19 epidemic: a prospective cohort study in France, *BMJ Open*, 11(11), p. e052888.

<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-052888>.

Bajos N., et al. (2021) When lockdown policies amplify social inequalities in COVID-19 infections: evidence from a cross-sectional population-based survey in France, *BMC Public Health*, 21(1), p. 705.

<https://doi.org/10.1186/s12889-021-10521-5>.

Carrat F., et al. (2022) Age, COVID-19-like symptoms and SARS-CoV-2 seropositivity profiles after the first wave of the pandemic in France, *Infection*, 50, pp. 257-262.

<https://doi.org/10.1007/s15010-021-01731-5>.

Maudet M., et al. (2021) Les représentations de l'épidémie de Covid-19 à l'épreuve des différences sociales et du temps, *Revue française de sociologie*, 62(3/4), pp. 413-450.

<https://doi.org/10.3917/rfs.623.0413>.

Pailhé A., et al. (2022) Children's well-being and intra-household family relationships during the first COVID-19 lockdown in France, *Journal of Family Research*, 34(1), pp. 249-280.

<https://doi.org/10.20377/jfr-718>.

Durée : 24 mois | Financement : 199 494 €

Coordination

Nathalie Bajos | nathalie.bajos@inserm.fr
Institut de recherche interdisciplinaire sur les enjeux sociaux, sciences sociales, politique, santé-genre, santé, sexualités – EHESS

Flash Covid-19 | 2020

COCONEL COronavirus et CONfinement : Enquête Longitudinale

— Objectifs

L'objectif du projet COCONEL était de suivre en temps réel l'impact du premier confinement (mars-mai 2020) sur les conditions de vie et le quotidien des Français, y compris leur sommeil et leur santé mentale, mais aussi de suivre leur adhésion aux mesures de gestion de crise (cette adhésion étant une incertitude forte et cruciale des crises sanitaires), en restant attentif à la différenciation sociale de ces phénomènes. À partir d'enquêtes transversales hebdomadaires répétées, réalisées auprès d'échantillons représentatifs de la population adulte française métropolitaine (neuf vagues réalisées entre fin mars et fin juin, N=1 000 ou 2 000, dernières vagues centrées sur la santé mentale et la vaccination à distance du déconfinement), il s'agissait à la fois d'informer les autorités et le public en temps réel, et de nourrir des travaux de recherche multidisciplinaires sur les situations de crise (sociologie, démographie, psychologie sociale, économie, santé publique...).

— Résultats majeurs

Nos résultats ont très vite mis en évidence l'impact massif et délétère du premier confinement sur les conditions de vie des Français, de même que sur les liens sociaux extradomestiques (avec par exemple le télescopage des sphères familiales et professionnelles) et intradomestiques (relations entre conjoints, entre parents et enfants), ou encore le sommeil et les symptômes anxieux et dépressifs. Surtout, cet impact était socialement différencié, d'où un accroissement très net des inégalités sociales en général, et de santé en particulier, induites par cet impact : ce sont les plus modestes, les moins diplômés, les plus mal logés, les moins bien insérés sur le marché du travail, les couples précaires, les femmes (en particulier pour les conditions de télétravail et le partage des tâches domestiques), les plus jeunes et les plus âgés, qui ont été les plus touchés.

Malgré tout, l'adhésion au confinement, certes critique et également socialement différenciée, est restée très forte tout au long de cette période, malgré une lente érosion au fil des semaines. Dans le même temps, l'épidémie est restée à distance de la majorité des Français (pas de cas de Covid-19 dans le foyer, ni parmi les proches). En revanche, elle s'est invitée dans chaque foyer grâce à une médiatisation absolument sans précédent, qui a contribué à une véritable « infodémie », suscitant de fortes craintes. Le traitement médiatique de l'épidémie a donc sans doute joué un rôle, à la fois dans l'adhésion au confinement et dans la dégradation de la santé mentale de la population.

Nous avons également mis en évidence un déclin de la confiance à l'égard des autorités, un soutien persistant mais ambigu à la science, ainsi qu'une forte poussée « complotiste » (dont on peut toutefois noter qu'elle a été nourrie par la gestion de crise : centralisation et confidentialité des prises de décision au sein du Conseil de défense, controverse sur les masques, mesures coercitives...). Dès mars, nous avons aussi pu observer une politisation sans précédent des enjeux vaccinaux, que nous avons suivie ensuite jusqu'en 2022 dans le cadre du projet ANR SLAVACO.

— Production scientifique et valorisation

Léger D., et al. (2020) Poor sleep associated with overuse of media during the COVID-19 lockdown, *Sleep*, 43(10), p. zsaal25. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsaal25>.

Peretti-Watel P., et al. (2020) A future vaccination campaign against COVID-19 at risk of vaccine hesitancy and politicisation, *The Lancet Infectious Diseases*, 20(7), pp. 769-770. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30426-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30426-6).

Peretti-Watel P., et al. (2020) Anxiety, depression and sleep problems: a second wave of COVID-19, *General Psychiatry*, 33(5), p. e100299. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2020-100299>.

Peretti-Watel P., et al. (2021) Attitudes about COVID-19 Lockdown among General Population, France, March 2020, *Emerging Infectious Diseases*, 27(1), pp. 301-303. <https://doi.org/10.3201/eid2701.201377>.

Ward J.K., et al. (2020) The French public's attitudes to a future COVID-19 vaccine: The politicization of a public health issue, *Social Science & Medicine*, 265, p. 113414. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113414>.

Peretti-Watel P. (ed.) *Huis-clos avec un virus ? Comment les Français ont-ils vécu le premier confinement ?* Villeneuve d'Ascq, Presses universitaires du Septentrion, 2022, 270 p.

Outre les valorisations scientifiques, 11 notes de synthèses ont été rédigées et diffusées d'avril à juin, à destination des autorités et des médias.

Durée : 16 mois | Financement : 98 820 €

Partenaires

Biothérapie et Vaccinologie, CIC Cochin-Pasteur |
Département SHSCS, EHESP | ORS PACA Observatoire
Régional de la Santé de Provence-Alpes-Côte d'Azur |
UMR 7238, Sorbonne Université

Coordination

Patrick Peretti-Watel | patrick.peretti-watel@inserm.fr
VITROME, Vecteurs Infections tropicales et
Méditerranéennes, IHU Méditerranée Infection

Résilience Covid-19 | 2021

FOCUS Study Évaluer l'impact de la pandémie de la Covid-19 sur la santé et la vie sociale des jeunes adultes : une analyse comparative à base de méthodes mixtes entre le Canada et la France

— Objectifs

Notre projet de recherche a mis en évidence l'impact majeur de la pandémie sur la détérioration de la santé mentale chez les jeunes adultes (18-30 ans), avec une augmentation de la dépression, de l'anxiété et du sentiment de solitude à la fois en France et au Canada.

Nous avons montré que cette détérioration des indicateurs de santé mentale était plus importante chez des publics de jeunes spécifiques tels que les minorités sexuelles, les jeunes racisés ou étant dans des situations sociales plus défavorables. Nos travaux ont également mis en évidence que les jeunes qui avaient fait part de leur besoin de soutien en santé mentale avaient moins accès aux services sociaux en France qu'au Canada.

Nous avons mis en évidence une meilleure acceptabilité de la vaccination contre la Covid au Canada qu'en France, et montré que les jeunes vivant en milieu rural, les moins diplômés, et ceux respectant moins les gestes barrières étaient plus réticents à se faire vacciner que les autres.

— Résultats majeurs

Grâce à cette étude FOCUS, nous avons mis en place un réseau de collaborations entre la France et le Canada, avec des chercheurs travaillant sur des thématiques variées telles que la vaccination, les inégalités sociales de santé, la santé mentale, la sexualité et les substances psycho-actives.

Des partenariats ont également été mis en place avec d'autres équipes travaillant sur la santé des jeunes adultes dans chacun des deux pays.

— Production scientifique et valorisation

Jauffret-Roustide M., et al. (2021) Les oubliés de la pandémie. Santé mentale et bien-être social des jeunes adultes, *Esprit*, Juin(6), pp. 57-65.

<https://doi.org/10.3917/espri.2106.0057>.

Coulaud P.-J., et al. (2022) Young adults' mental health and unmet service needs in the context of the COVID-19 pandemic across Canada and France, *Community mental health journal*, 28, pp. 1-11.

<https://doi.org/10.1007/s10597-022-01000-1>.

Coulaud P.-J., et al. (2022) COVID-19 vaccination intention among young adults. Comparative results from a cross-sectional survey in Canada and France, *Vaccine*, 40(16), pp. 2442-2456.

<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.02.085>.

Knight R., et al. (2020) Irresponsables, négligents, égoïstes... En finir avec les stéréotypes sur les jeunes et la Covid-19, *The Conversation* [en ligne], 16 décembre.

<https://theconversation.com/irresponsables-ego-stes-negligents-en-finir-avec-les-stereotypes-sur-les-jeunes-et-la-covid-19-150854>.

Knight R., et al. (2020) Young adults unfairly blamed for the spread of COVID-19, now face stress and uncertain future, *The Conversation* [en ligne], 29 novembre.

<https://theconversation.com/young-adults-unfairly-blamed-for-covid-19-spread-now-face-stress-and-uncertain-futures-150608>.

Rencontre avec Marie Jauffret-Roustide sur l'impact de la Covid-19 et des mesures barrières sur la santé mentale des jeunes adultes, *Actualités de l'ANRS* [en ligne], 21 octobre 2021. www.anrs.fr/fr/actualites/948/rencontre-avec-marie-jauffret-roustide-sur-limpact-de-la-covid-19-et-des-mesures.

Muzzo É., FOCUS sur les défis des jeunes en temps de pandémie, *l-express.ca* [en ligne], 15 janvier.

<https://l-express.ca/focus-sur-les-defis-des-jeunes-en-temps-de-pandemie/>.

Inserm (2021) À l'Inserm, la lutte contre la pandémie de Covid-19 se poursuit. Communiqué [en ligne].

<https://presse.inserm.fr/a-linserm-la-lutte-contre-la-pandemie-de-covid-19-se-poursuit/41977/>.

Durée : 12 mois | Financement : 79 315 €

Coordination

Marie Jauffret-Roustide |

Marie.JAUFFRETROUSTIDE@santepubliquefrance.fr

UMR CNRS 8044/ Inserm U1276 / EHESS, Centre d'étude des mouvements sociaux

Résilience | 2021

GERICO Réduire la compensation de risque

— Objectifs

Une série d'études apportent des résultats convergents indiquant que, pendant la pandémie de Covid-19, la conformité avec l'obligation du port du masque sanitaire amène généralement à une moindre conformité avec la recommandation de garder une distance interpersonnelle minimale (d'un mètre en France). Dans l'état actuel des connaissances, on sait que cette forme de compensation des risques est avérée, mais ses causes réelles ne sont pas connues. Le but scientifique de GeRICO est d'expliquer l'effet de réduction de distance entraîné par le masque sanitaire. Du point de vue des politiques publiques, le but appliqué de GeRICO est de proposer des recommandations pour atténuer l'effet de compensation de risque provoqué par la coexistence entre l'obligation du port du masque et la règle du mètre de distance.

— Résultats majeurs

Le projet a testé deux mécanismes explicatifs candidats : 1) les gens s'approchent davantage lorsque le masque est porté en raison d'un « faux sentiment de sécurité » (opérationnalisé comme une perception de risque) ; 2) les gens s'approchent plus en présence du masque parce que celui-ci, en atténuant la voix, dégrade l'intelligibilité de la parole. En outre, le projet a examiné si le genre, le statut social et l'origine perçue modèrent l'effet de réduction de la distance du masque. D'un point de vue méthodologique, GeRICO repose sur une combinaison originale et complémentaire d'expériences sur le terrain et en réalité virtuelle. Au moment où ce résumé est écrit, la collecte de données est achevée, mais les analyses n'en sont qu'à leurs débuts. Certains résultats s'avèrent cependant robustes. En premier lieu, nous confirmons que le masque réduit la distance interpersonnelle, et ce aussi bien sur le terrain qu'en laboratoire. En second lieu, les données soutiennent l'hypothèse selon laquelle l'atténuation de l'amplitude vocale explique une partie de l'effet du masque sur la distance. Les résultats sont moins clairs en ce qui concerne le rôle des perceptions de risque, pour lesquelles nos données semblent aller dans le sens d'un effet nul.

Durée : 12 mois | Financement : 79 040 €

Partenaires

UMR 7048, Institut d'études politiques | UMR 7110, Université Paris Diderot | UMR 9193, Université de Lille

Coordination

Martin Aranguren | martin.aranguren@cnrs.fr
UMR 8245, Unité de Recherches Migrations et Sociétés
Université Paris Cité

Flash Covid-19 | 2020

DISTANCING Distanciation sociale et évolution des préférences sociales en période de crise sanitaire aiguë**— Objectifs**

Le projet DISTANCING vise à étudier l'impact des mesures inédites de distanciation sociale mises en œuvre au début de la pandémie de Covid-19, afin de limiter sa contagion, sur les préférences sociales des individus, c'est-à-dire leur prosocialité, leur capacité de faire confiance à autrui ainsi que leurs perceptions de la norme sociale concernant la violation de la règle de distanciation sociale. À l'aide d'une démarche d'économie expérimentale, l'étude a engagé plus de 400 participants interrogés chaque semaine depuis le début du premier confinement, le 16 mars 2020, jusqu'au 24 juin 2020. Chaque session comprenait des mesures incitées financièrement, précisément un test d'orientation en termes de valeurs sociales, un jeu de confiance, un jeu de coordination pour mesurer la norme sociale face à la violation de la règle de distanciation, et un questionnaire pour mesurer le degré de distanciation sociale avec la famille et les amis, ainsi que la perception des risques sanitaires.

— Résultats majeurs

La question initiale était de savoir si le confinement et la peur de la contagion allaient conduire les individus à développer des préférences plus égoïstes et à faire moins confiance à autrui, ou au contraire s'ils allaient renforcer le sentiment de dépendance à autrui et transformer les normes sociales quant au caractère approprié ou non des interactions sociales. Les résultats expérimentaux ont montré que les mesures de confinement ont eu peu d'effet sur les préférences sociales des individus, et seule une inflexion initiale de la confiance à autrui a été identifiée, suivie d'une stabilité. En revanche, elles ont eu un effet immédiat sur la perception par les individus du caractère inapproprié des rassemblements sociaux et sur leur comportement réel, indépendamment du risque sanitaire perçu pour eux-mêmes. Si la nature fondamentale des individus n'a pas changé, la norme sociale s'est adaptée instantanément aux nouvelles règles, ce qui explique certainement leur respect massif lors de ce premier confinement. La recherche a pu ainsi s'appuyer sur une expérience naturelle de grande ampleur pour montrer à la fois la stabilité des préférences sociales fondamentales et la possible malléabilité de certaines

normes sociales face à une menace et un danger collectifs. Ces résultats confirment que le succès des mesures de distanciation sociale repose sur leurs capacités à modifier rapidement les habitudes des personnes en modifiant la perception de certaines normes sociales, comme le fait de rencontrer des amis ou d'organiser des événements sociaux. Ces résultats montrent que l'efficacité d'une loi ne dépend pas que des sanctions monétaires imposées en cas de violation, mais également de l'évolution du jugement de la société sur ce qu'il est approprié ou pas de faire. La recherche a débouché sur un nouveau programme de travail portant sur la dynamique des normes sociales, en particulier sur le rôle des leaders dans l'accompagnement du changement des normes.

— Production scientifique et valorisation

Casoria F., et al. (2021) Perceived social norm and behavior quickly adjusted to legal changes during the COVID-19 pandemic, *Journal of Economic Behavior & Organization*, 190, pp. 54-65. <https://doi.org/10.1016/j.jebo.2021.07.03>.

Casoria F., et al. (2020) Social distancing, trust and pro-sociality in times of acute health crisis (Working paper).

41 interventions dans la presse écrite ou orale (liste des articles et interventions disponible sur demande).

Durée : 12 mois | Financement : 28 620 €

Coordination

Marie-Claire Villeval | villeval@gate.cnrs.fr
UMR 5824 Groupe d'analyse et de théorie économique,
ENS, Université de Lyon

Résilience | 2021

RESPIRE Résilience post-Covid et préférences économiques et sociales : une étude d'économie comportementale avec un approfondissement sur la propension à coopérer

— Objectifs

Le projet se concentre sur la question de savoir si, et comment, les préférences vis-à-vis du risque, les préférences temporelles et les préférences sociales (esprit coopératif, altruisme) ont été affectées par la crise sanitaire de la Covid-19. En effet, la littérature existante documente la sensibilité du système de préférences aux chocs exogènes comme les épidémies ou les aléas naturels : confrontés aux crises, les agents économiques modifient leurs grands « paramètres décisionnels » face aux crises. Cependant, la mesure dans laquelle ces changements sont temporaires ou permanents est inconnue. De plus, lorsqu'un contre-choc survient (par exemple, une vaccination à grande échelle qui « répare » le problème), la question est encore plus inconnue. Apporter des réponses à ces questions peut être crucial pour la conception de politiques publiques post-crise, car l'un des impacts majeurs de la crise est le risque de perte de confiance et de coopération, ainsi que la montée d'attitudes antisociales et d'isolement social.

Au cours du déroulement du projet de recherche, le rôle du vaccin dans l'enchaînement vertueux crise/retour à la normale a dû être atténué. Notre hypothèse implicite – partagée à l'époque par la communauté scientifique – était que le vaccin allait provoquer un retour à la normale plus net. En effet, on pensait qu'il serait protecteur vis-à-vis de nouvelles infections et de la contagion, et donc plus efficace comme outil de lutte contre la diffusion du virus. Cela n'a finalement pas été le cas. Ceci n'empêche pas de considérer le vaccin comme un outil salvateur (choc positif réparateur, après le choc négatif de la Covid), mais pas exactement au même degré qu'attendu, puisqu'il permet simplement de mieux « vivre avec ».

— Résultats majeurs

Le projet comportait deux vagues d'enquête (V2 et V3), à la suite d'une vague antérieure réalisée dans le cadre d'un autre projet (V1, CONFINOBS, ANR 20-COVI-000). Les analyses préliminaires de la vague 2 ont mis en évidence : 1) que la décision vaccinale est en lien avec les déterminants comportementaux fondamentaux attendus, mais avec un résultat surprenant concernant les préférences temporelles (l'impatience est un moteur de l'acceptation du vaccin) ; 2) que les variations

de consommation de produits à effets addictifs survenues pendant le confinement (alcool, tabac, jeux d'argent, écran, etc.) ont tendance à durer. Les niveaux de consommation observés reviennent difficilement aux niveaux antérieurs. Au fond, la question traitée est celle de la « résilience », ou au contraire de « l'hystérèse », des variations de consommation liées au premier confinement ; le résultat est plutôt celui d'une hystérèse, sauf pour un des produits, l'alcool, qui présente le trait d'un retour à la normale ; 3) qu'il existe des changements de préférences économiques et sociales entre la vague 1 et la vague 2, avec une augmentation sensible de la propension à coopérer, notamment pour les générations les plus jeunes.

— Production scientifique et valorisation

Hswen Y. et al. (2022) Economics of attention: The gender-based binge communication study on depression, *SSM - Population Health*, 17, p. 100993.

<https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2021.100993>.

Blayac T., et al. (2022) Les attendus d'une approche d'économie comportementale pour les décisions individuelles face à la pandémie de COVID-19 : succès et déceptions, *médecine/sciences*, 38(6-7), pp. 594-599.

<https://doi.org/10.1051/medsci/2022077>.

Wen X., et al. (2022). Did Mindful People Do Better during the COVID-19 Pandemic? Mindfulness Is Associated with Well-Being and Compliance with Prophylactic Measures, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(9), p. 5051.

<https://doi.org/10.3390/ijerph19095051>.

Durée : 12 mois | Financement : 75 040 €

Coordination

Bruno Ventelou | bruno.ventelou@univ-amu.fr
UMR 7316, Aix-Marseille Sciences Économiques,
Environnement et Santé

Flash Covid-19 | 2020

CoCo Faire face à la Covid-19 : Distanciation sociale, cohésion, et inégalité dans la France de 2020

— Objectifs

Dès l'adoption des premières mesures d'interventions non pharmacologiques pour endiguer la pandémie, ce projet s'est donné pour mission d'observer les évolutions des comportements et des opinions des résidents en France face à la crise, en évaluant les effets sociaux de la pandémie grâce à des protocoles de recherche rigoureux et une méthodologie robuste. Il a mis en œuvre un suivi longitudinal (*ex ante / ex post*), faisant appel à des méthodes mixtes (quantitatives et qualitatives), et prenant en compte un large éventail d'indicateurs socio-économiques, sociopsychologiques et sociopolitiques. La question de recherche principale a été : comment les différents groupes sociaux (par sexe, âge, classe sociale, emploi, type de ménage et de logement, zone de résidence) ont-ils réagi devant la crise sanitaire ?

— Résultats majeurs

Le projet a fourni des informations précises sur plusieurs aspects de la vie sociale pendant la pandémie. On se penche ici sur trois : travail, famille et bien-être subjectif.

1) Lors du premier confinement, 42 % des travailleurs ont été mis au chômage technique ou en congé. Parmi ceux qui ont continué à travailler, la moitié l'a fait entièrement de chez elle et l'autre moitié est restée sur son lieu de travail habituel. Les classes inférieures et moyennes inférieures, tant qu'elles pouvaient continuer à travailler, l'ont fait sur leur lieu de travail habituel, créant ainsi un nouveau clivage de classe fondé non pas tant sur le contenu que sur le lieu de travail. Le travail à domicile a protégé contre les baisses de salaire et l'infection par la Covid-19. Cependant, il a mêlé étroitement travail domestique et travail professionnel, ce qui était source de tensions, notamment pour les femmes travaillant à domicile et ayant de jeunes enfants dans les couples à double revenu.

2) L'organisation de la vie familiale a changé radicalement en temps de confinement. En particulier, la moitié des femmes ont déclaré qu'elles faisaient plus de travaux ménagers qu'avant le confinement, en passant surtout beaucoup plus de temps que les hommes à superviser les travaux scolaires de leurs enfants.

3) La majorité n'était pas psychologiquement déprimée par la situation sans précédent, mais en fait mieux lotie qu'auparavant, en particulier au premier semestre 2020. Notre indice de bien-être subjectif a diminué depuis l'automne 2020, mais n'est jamais descendu au niveau de 2019. Néanmoins, le bien-être subjectif des femmes, des personnes les plus vulnérables financièrement, des personnes vivant seules et des chômeurs est resté nettement inférieur à la moyenne.

— Production scientifique et valorisation

Dominguez-Folgueras M. (2021) Difficult Times: The Division of Domestic Work under Lockdown in France, *Social Sciences*, 10(6), p. 219.

<https://doi.org/10.3390/socsci10060219>.

Ferragina E., et al. (2022) The End of Austerity as Common Sense? An Experimental Analysis of Public Opinion Shifts and Class Dynamics During the Covid-19 Crisis, *New Political Economy*, 27(2), pp. 329-346.

<https://doi.org/10.1080/13563467.2021.1952560>.

Pasqualini M., et al. (2022). Who took care of what? The gender division of unpaid work during the first year of the COVID-19 pandemic in France, *Demographic Research*, 46(34), pp. 1007-1036.

<https://doi.org/10.4054/DemRes.2022.46.34>.

Recchi E., et al. (2020) The 'Eye of the Hurricane' Paradox: An Unexpected and Unequal Rise of Well-Being During the Covid-19 Lockdown in France, *Research in Social Stratification and Mobility*, 68, p. 100508.

<https://doi.org/10.1016/j.rssm.2020.100508>.

Saf M., et al. (2020) La France confinée. Anciennes et nouvelles inégalités. *Presses de Sciences Po* [en ligne], p. 95.

<https://hal-sciencespo.archives-ouvertes.fr/hal-03203725>.

Ferragina E., et al. (2020) An obituary for austerity narratives? An experimental analysis of public opinion shifts and class dynamics during the Covid-19 crisis. Working Paper 20/5. MaxPo Discussion Paper.

<https://www.econstor.eu/handle/10419/228969>.

Durée : 21 mois | Financement : 198 396 €

Partenaires

Centre de données sociopolitiques, Fondation nationale Sciences Politiques, Sciences Po Paris

Coordination

Ettore Recchi | ettore.recchi@sciencespo.fr
Observatoire sociologique du changement, Sciences Po Paris

RA-Covid-19 – Vague 8 | 2020

VICO Enquêter sur les conditions de vie et les relations sociales avant, pendant et après le confinement

— Objectifs

La recherche menée visait à documenter de façon aussi précise que possible les conséquences de la crise sanitaire dans plusieurs domaines de la vie sociale : l'emploi, le logement, la vie quotidienne, les usages numériques et la sociabilité. La question de recherche portait, centralement, sur les bouleversements des relations personnelles pendant les confinements de 2020 et 2021, et leurs effets sur l'ensemble de la vie sociale. La recherche s'est appuyée sur une vaste enquête longitudinale débutée par une première vague d'enquête par questionnaire auprès de plus de 16 000 répondants en avril-mai 2020. Cette enquête s'est poursuivie, toujours auprès des répondants de la première vague, par deux autres vagues d'enquêtes par questionnaire (décembre 2020-janvier 2021, puis décembre 2021-janvier 2022), et trois campagnes d'entretiens approfondis (novembre-décembre 2020 et printemps 2021, auprès d'un total de 330 personnes).

— Résultats majeurs

Les recherches et analyses menées, en s'appuyant sur les résultats des vagues successives de l'enquête longitudinale par questionnaire et par entretien, réalisée auprès des membres du panel VICO, ont permis de démontrer tout d'abord que la crise sanitaire a considérablement bouleversé les dynamiques ordinaires des relations de sociabilité, et que les atteintes à celles-ci ont été socialement inégales : en particulier, les sociabilités des jeunes adultes ont été beaucoup plus affectées que les autres, ce qui a contribué à renforcer les difficultés de ces tranches d'âge pendant la crise sanitaire. Et d'autre part, les vagues de l'enquête, réalisée à partir de décembre 2020 par questionnaire et par entretien, ont permis de montrer que ces conséquences sociales de la crise sanitaire et ces atteintes aux dynamiques habituelles des relations personnelles sont nettement plus durables qu'anticipé initialement. Alors que la crise sanitaire avait, de façon certes assez éphémère, été initialement pensée comme le déclencheur possible d'un changement de société et de l'avènement d'un « monde d'après », les bouleversements les plus commentés du premier confinement (valorisation du temps libre, des solidarités de voisinage, des préoccupations environnementales) ont été plus conjoncturels que d'autres transformations nettement plus structurelles, et potentiellement moins facilement réversibles : progression du travail à distance, poursuite du mouvement de numérisation des loisirs, persistance d'un repli relationnel sur les liens forts et une sociabilité plus « homophile » (c'est-à-dire entre personnes socialement semblables) qu'avant la crise...

— Production scientifique et valorisation

Grossetti M. (2022) Covid-19's pandemic braking policies: a rise in generality of disorder to limit irreversibilities, *EPJWeb of Conferences*, 263, p. 01004.

<https://doi.org/10.1051/epjconf/202226301004>.

Charlap C. (2021) Le 'temps des femmes' pendant le confinement (mars-mai 2020), *Temporalités*, 34-35.

<https://doi.org/10.4000/temporalites.9146>.

Grossetti M., et al. (2021) Turbulences résidentielles et parcours de vie. Saisir les perturbations biographiques à partir des configurations du foyer, *Temporalités*, 34-35.

<https://doi.org/10.4000/temporalites.9518>.

Bessin M., et al. (2021) Les expériences temporelles du confinement : une épreuve inédite de synchronisation, *Temporalités*, 34-35.

<https://doi.org/10.4000/temporalites.10010>.

Grossetti M., et al. (2021) Comment le confinement a-t-il mis à l'épreuve les relations interpersonnelles ?, in : *Personne ne bouge : Une enquête sur le confinement du printemps 2020*, Grenoble, UGA Éditions, 2021, pp. 165-172.

Endelstein L., Roux S., Favre G. (dir.) *Effets secondaires. Vivre au temps du Covid-19*, Lormont, Le Bord de l'eau, coll. « Documents », 192 p.

Durée : 18 mois | Financement : 144 838 €

Partenaires

Laboratoire Interdisciplinaire Solidarités, Sociétés, Territoires | Laboratoire d'économie et de sociologie du travail | Centre de recherches historiques | École des hautes études en sciences sociales | Institut Francilien Recherche Innovation Société | UMR 5193, Sciences Po Grenoble | UMR 6025, Université de Nantes | UMR 7217, Centre de recherches sociologiques et politiques de Paris

Coordination

Pierre Merckle | pierre.merckle@univ-grenoble-alpes.fr
UMR 5194, Pacte, Laboratoire de Sciences Sociales, équipe Régulations, Sciences Po Grenoble

Résilience | 2021

COSOCO Covid-19 et Cohésion Sociale

— Objectifs

Notre projet vise à objectiver l'impact de la pandémie en France sur les principales dimensions de la cohésion sociale, essentielle à la résilience des sociétés : économique (inégalités, insertion professionnelle...), politique (radicalisation des opinions, participation et engagement, confiance dans les institutions), socioculturelle (sentiment d'intégration, liens sociaux, valeurs) et qualité de vie. Le travail s'est appuyé sur l'analyse des séries temporelles uniques de l'Enquête Conditions de vie et aspirations du CRÉDOC (CDV) qui est menée chaque année depuis 1978 auprès d'un échantillon représentatif de la population de 3 000 personnes, renouvelé à chaque vague. L'analyse économétrique réalisée repose sur trois modèles déployés : évaluation de l'impact moyen de la période épidémique ; mesure de l'impact de chaque période pandémique sur trois quantiles, afin de détecter les effets de polarisation et/ou homogénéisation de la période ; effets de l'intensité épidémique et des mesures d'endiguement.

— Résultats majeurs

Sur le plan scientifique, on observe une société qui cherche à se rassembler dans l'adversité.

Les différentes dimensions de la cohésion sociale qui relèvent du regard posé par la population sur la situation ont plutôt été renforcées par la crise : légitimité des institutions, réévaluation positive de son niveau de vie personnel passé et actuel, renforcement des liens symboliques avec la diffusion du sentiment que la cohésion sociale est forte. L'importance des actions individuelles dans le vivre-ensemble est encore davantage placée au cœur du modèle, un probable signe du souhait des citoyens de faire leur part au plus fort de la tempête.

En revanche, le tableau est plus sombre concernant trois aspects de mesure objective de la cohésion sociale : un an après le début des mesures sanitaires, la fréquence des liens sociaux s'est distendue, la diversité des liens s'est réduite, la participation à des associations de loisirs ou sportives s'est trouvée largement affaiblie, le sentiment d'appartenance à différents collectifs et la qualité des liens semblent être un peu dégradés.

On constate une amplification des inégalités, valable sur toute la période.

La qualité de vie s'améliore au début de la période, puis se dégrade à mesure que les restrictions de liberté perdurent.

Enfin, émerge l'apparition d'une nouvelle ligne de fracture par rapport au passe sanitaire et à la vaccination.

Collaborations et échanges nouveaux :

LISST Université Toulouse Jean-Jaurès, Paris School of Economics, Dauphine-PSL, IRD, Université de Bourgogne, École des Hautes Études en Sciences Sociales, DGCS Direction générale de la cohésion sociale, DREES, Université Grenoble Alpes – Laboratoire Pacte, CNRS Paris 13, Sciences Po

— Production scientifique et valorisation

Journée d'études COSOCO – ANR, 5 mai 2022, CRÉDOC, Paris. Résumé disponible sur :

<https://www.credoc.fr/publications/journee-detude-cosoco-anr-5-mai-2022>.

Présentation/envoi des résultats à différents représentants des pouvoirs publics : Élysée, DGCS, DREES.

Hoibian S. (2020) L'individu « responsable », un soutien aux politiques sociales qui chancelle, *Regards*, 58, pp. 21-33.

<https://doi.org/10.3917/regar.058.0021>

Durée : 12 mois | Financement : 79 957 €

Partenaires

École d'affaires publiques, Sciences Po | Non Communicable Diseases and Trauma Division, Santé publique France | UMR 5116, Sciences Po Bordeaux | UMR 8209, Université Paris Cité | UMR 8239, Sciences Po

Coordination

Sandra Hoibian | hoibian@credoc.fr
Centre de Recherche pour l'Étude et l'Observation des Conditions de Vie, Paris

RA-Covid-19 - Vague 4 | 2020

Fam.Conf L'expérience du confinement dans les familles**Objectifs**

Le projet Fam.Conf propose d'examiner les formes de l'articulation entre travail et famille mises en place pendant le confinement, en les croisant à une analyse des inégalités sociales, notamment de classe et de genre, situées dans des contextes nationaux contrastés. Nous proposons *in fine* une analyse des transformations engendrées sur le plan du maintien en emploi et de la poursuite de la carrière professionnelle, de l'organisation du travail et de son articulation avec les engagements familiaux, de l'éducation et de la continuité pédagogique.

Cette recherche sera conduite dans trois pays d'Europe : la France, la Suède et la Suisse. Le choix des lieux d'observation se justifie par leur gestion très différenciée de la pandémie, et par leur inscription dans des régimes distincts d'État social (du type libéral ou résiduel suisse à la social-démocratie suédoise, en passant par le corporatisme conservateur français). Dans chaque pays, une vingtaine de monographies familiales

seront réalisées. Nous ciblerons des familles composées d'un couple et d'au moins un enfant de 0 à 12 ans, en faisant varier, selon les stratifications locales, les propriétés sociales, les positions dans l'emploi et les lieux de résidence. Il s'agira d'effectuer au minimum deux entretiens enregistrés avec deux membres de la famille, qui porteront sur : le cadre de vie, la trajectoire des membres de la famille (trajectoires sociale, scolaire, résidentielle, professionnelle, conjugale, etc.) ; l'organisation familiale et l'articulation travail/famille avant, pendant et après le confinement (répartition de la prise en charge des enfants et du foyer, rythmes familiaux, scolaires, professionnels, etc.) ; l'emploi et les conditions de travail, les pratiques de sociabilité et de loisirs des membres de la famille avant, pendant et après le confinement ; les réalisations scolaires et extrascolaires pendant le confinement ; les relations et pratiques familiales (sociabilité, occupations, etc.) avant, pendant et après le confinement.

Durée : 18 mois | Financement : 100 548 €

Partenaires

Haute école de travail social et de la santé Lausanne |
Institut des sciences sociales, Université de Lausanne |
UMR 8209, EHESS | Uppsala universitet, Uppsala (Suède)

Coordination

Julie Landour | julie.landour@dauphine.psl.eu
UMR 7170, Institut de Recherche Interdisciplinaire en
Sciences Sociales, Université Paris Dauphine

RA-Covid-19 – Vague 16 | 2021

DYNPANDEMIC Comprendre les dynamiques sociales en Europe pendant la pandémie**— Objectifs**

L'émergence et la propagation de l'épidémie de Covid-19 ont bouleversé nos vies. Il est maintenant primordial que les chercheurs en sciences sociales contribuent à l'analyse de cette crise. Dans ce cadre, l'objectif de notre projet est d'étudier les dynamiques sociales à l'œuvre pendant la pandémie en Europe, en mettant l'accent sur le bien-être psychologique et la santé mentale. Certains sous-groupes de la population sont plus vulnérables que d'autres, et nous cherchons à mettre au jour les facteurs qui sous-tendent ces inégalités sociales. Pour ce faire, nous analysons les données individuelles et longitudinales COME-HERE (COVID-19, MENTAL HEalth, RESilience and self-regulation) portant sur cinq pays européens (Allemagne, Espagne, France, Italie et Suède). Parce que le choc que représente la pandémie est complexe, nous proposons de l'analyser en adoptant une démarche multidisciplinaire.

— Résultats majeurs

Pour la France, l'Allemagne, l'Espagne et l'Italie, A. E. Clark, et al. observent une baisse des inégalités de revenu entre janvier 2020 et janvier 2021. Cette baisse globale cache une période de hausse des inégalités, suivie d'une période de baisse (plus marquée que la hausse). Les auteurs avancent l'explication suivante : la baisse de l'inégalité de revenu est liée au fait que les politiques de soutien financier ont été dirigées vers les plus défavorisés et n'ont pas complètement compensé les pertes de revenu des plus aisés.

B. Apouey, et al. montrent que la propension générale à suivre les recommandations officielles de prévention contre la Covid-19 varie au cours du temps dans les différents pays (Suède comprise). Un lien statistiquement significatif entre santé mentale et suivi des recommandations est mis au jour. Les pistes de recherche actuelles portent sur la santé mentale de certains groupes de population (comme les travailleurs les plus exposés) et sur le lien entre comportements de santé (sommeil, alimentation) et bien-être psychologique.

— Production scientifique et valorisation

Apouey B., et al. (2020) Gig Workers during the COVID-19 Crisis in France: Financial Precarity and Mental Well-Being, *Journal of Urban Health*, 97(6), pp. 776-795.

<https://doi.org/10.1007/s11524-020-00480-4>.

Clark A. E., et al. (2021) The fall in income inequality during COVID-19 in four European countries, *The Journal of Economic Inequality*, 19(3), pp. 489-507.

<https://doi.org/10.1007/s10888-021-09499-2>.

Borga L. G., et al. (2022) Characteristics associated with COVID-19 vaccine hesitancy, *Scientific Reports*, 12, p. 12435.

<https://doi.org/10.1038/s41598-022-16572-x>.

Clark A. E., et al. (2021) Pandemic Policy and Life Satisfaction in Europe [en ligne].

<https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-03202345>.

Letters :

<https://www.parisschoolofeconomics.eu/IMG/pdf/pandemic-policy-brief-sleep-behaviour-march-2021.pdf>

<https://www.parisschoolofeconomics.eu/IMG/pdf/pandemic-policy-brief-gender-inequality-march-2021.pdf>

<https://www.parisschoolofeconomics.eu/IMG/pdf/pandemic-policy-brief-well-being-april-2021.pdf>

<https://www.parisschoolofeconomics.eu/IMG/pdf/pandemic-policy-brief-opinions-vaccination-june-2021.pdf>

<https://www.parisschoolofeconomics.eu/IMG/pdf/pandemic-policy-brief-vaccine-reluctance-sept-2021.pdf>

Durée : 12 mois | Financement : 155 299 €

Coordination

Bénédicte Apouey | benedicte.apouey@gmail.com

UMR 8545, Paris-Jourdan Sciences Économiques, ENS

Flash Covid-19 | 2020

MigraChiCovid Migrations chinoises de France face à la Covid-19 : Émergence de nouvelles formes de solidarité en temps de crise

— Objectifs

Le Projet MigraChiCovid vise à analyser les représentations, perceptions, attitudes et pratiques relatives à la pandémie de la Covid-19 au sein de la population chinoise (migrants et descendants) en France. S'appuyant sur des enquêtes qualitatives et quantitatives (entretiens, observations participantes, ethnographies en ligne et hors ligne, questionnaire), le projet se décline en trois volets de travail : 1) études des pratiques professionnelles et des rôles de professionnels de santé d'origine chinoise en France durant la pandémie (MEDIC) ; 2) analyses des vécus de discrimination et de racisme anti-asiatique liés à la Covid-19 et des luttes contre ces traitements différenciés (DISCRI) ; 3) études de la mutation des rapports au pays d'origine et des responsabilités citoyennes transnationales dans les luttes contre la Covid-19 (TRANSNA).

— Résultats majeurs

À travers le projet MigraChiCovid, nous apportons des éclairages sur une population immigrée relativement peu présente dans le débat public et dans la recherche académique, et qui pourtant est enracinée dans le tissu social, économique et culturel français.

Nos études sur le racisme antichinois et anti-asiatique plus en général (DISCRI) ont permis de visibiliser une problématique longuement négligée, et de comprendre, d'une part, les logiques sociales qui l'alimentent et, d'autre part, les appréhensions et conceptualisations de ce phénomène contemporain du racisme anti-asiatique par les personnes qui en sont victimes. Cette posture permet d'inscrire les luttes contre le racisme anti-asiatique dans le cadre plus global des mouvements antiracistes en France.

Nos études sur l'engagement des professionnels de santé d'origine chinoise (MEDIC) ont mis en lumière certains angles morts du système de santé français, notamment concernant la prise en charge des personnes étrangères en condition de précarités administrative et économique. Nous avons aussi montré quelles sont les démarches qui peuvent être prises à l'échelle organisationnelle du soin et du *care* afin de promouvoir l'accès aux soins des populations migrantes.

Nos analyses sur les pratiques transnationales et les mutations des rapports au pays d'origine chez des migrants chinois et leurs descendants (TRANSNA) ont souligné les initiatives citoyennes mises en place (par exemple, les envois de matériels sanitaires) à l'échelle locale et transnationale afin de contrer la propagation du virus face à la pandémie, d'optimiser diverses ressources et informations dont on dispose, et de venir en aide aux personnes et aux familles en situation de précarité.

Les différents résultats collectés dans le cadre du projet MigraChiCovid ont été largement mobilisés par les journalistes, les acteurs associatifs, les institutions publiques (par ex. ARS), et les décideurs politiques.

— Production scientifique et valorisation

Wang S., et al. (2022) Déni et (d)énonciation du racisme anti-asiatique au temps de la Pandémie de Covid-19 : Le cas de la population chinoise en France, *Émulations – Revue de sciences sociales*, (42), pp. 129-148.
<https://doi.org/10.14428/emulations.42.08>.

Wang S., et al. (2022) Liens sociaux au temps de la Covid-19 : les personnes âgées chinoises à Paris, *Cérontologie et société*, 44(168).

<https://doi.org/10.3917/gsl.pr1.0003>.

Wang S., et al. (2021) Au-delà de la stigmatisation et de la solidarité : Regards croisés sur la population d'origine chinoise en France au temps de la pandémie de Covid-19, *Revue Européenne des Migrations Internationales*, 37(1-2), pp. 303-313.

<https://doi.org/10.4000/remi.18674>.

Wang S., et al. (2021) I'm more afraid of racism than of the virus!: racism awareness and resistance among Chinese migrants and their descendants in France during the Covid-19 pandemic, *European Societies*, 23(1), pp. S721-S742.

<https://doi.org/10.1080/14616696.2020.1836384>.

Wang S., et al. (2021) Capitalizing on Opportunities during the Covid-19 Pandemic: Business Transitions among Chinese Immigrant Entrepreneurs in France, *Journal of Chinese Overseas*, 17(2), p. 293.

https://brill.com/view/journals/jco/17/2/article-p293_4.xml.

Wang S., et al. (2021) Le racisme anti-asiatique au temps de la pandémie de Covid-19 : vécus, énonciations et luttes, *Politika* [en ligne].

<https://www.politika.io/fr/article/racisme-antiasiatique-au-temps-pandemie-covid19-vecus-enonciations-luttes>.

Exposition photographique, (Sans) Frontières au temps du coronavirus : Regards croisés sur la population d'origine chinoise en France, 2 février-4 avril 2022, Campus Condorcet, Aubervilliers. Documentaire : *Between Two Worlds: The Chinese Diaspora in France in the Time of Covid-19* (disponible en 3 langues EN/FR/CH).

Audition de la coordinatrice du projet à l'Assemblée nationale au propos du racisme anti-asiatique en France.

Interventions des membres du projet à des manifestations scientifiques organisées en Europe, US, Chine, etc.

Interventions des membres du projet aux médias et établissements publics (i.e. MNHI, ARS, Mairies, etc.).

Durée : 23 mois | Financement : 199 377 €

Partenaires

Association Chinoise de France – Français de Chine – CFFC |
Association des Jeunes Chinois de France – AJCF

Coordination

Simeng Wang | simeng.wang@cnr.fr
CERMES3, Centre de recherche médecine, sciences,
santé, santé mentale, Université Paris-Cité

Flash Covid-19 | 2020

CIESCO La confiance dans les institutions étatiques et scientifiques à l'épreuve du coronavirus

— Objectifs

Le projet CIESCO a permis de comprendre les conditions de réception des discours des représentants de l'État lors de la crise du coronavirus. Durant la crise épidémique, la population a affiché un niveau de confiance beaucoup plus élevé envers les scientifiques qu'envers le pouvoir politique. Si les groupes sociaux défavorisés sont habituellement plus distants à l'égard des injonctions étatiques, cette défiance a été accentuée durant la crise épidémique par le bouleversement général des conditions de travail lors du premier confinement. Les personnes les moins diplômées et issues des milieux les moins favorisés ont été les plus critiques à l'égard des mesures prises par le législateur, ce qui s'est fortement ressenti durant la campagne vaccinale : les personnes du bas de la hiérarchie sociale ont été les plus enclines à refuser le vaccin contre la Covid-19. La confiance envers le gouvernement s'est révélée être significativement associée à cette réticence vaccinale.

— Résultats majeurs

Les principales avancées peuvent s'énoncer en quatre rubriques :

- 1) L'enquête, menée dans deux hôpitaux d'Île-de-France et du Grand-Est, a permis de montrer que cette vague épidémique, loin de se réduire à une parenthèse enchantée, a plutôt fait percevoir aux agents la possibilité de s'émanciper des logiques bureaucratiques et comptables. Ce qui a permis à l'hôpital public de maintenir son niveau de fonctionnement, ce sont le surtravail des personnels et leur consentement à s'investir dans leur mission bien au-delà de ce que prévoient les règlements. Les critiques à l'égard de représentants de l'État indifférents aux réalités locales ont constitué le ferment d'une solidarité territoriale.
- 2) Dans une recherche quantitative conduite à partir de l'enquête SAPRIS, on a pu montrer que les mots choisis pour parler de l'épidémie renvoient à deux types de rapport à l'épidémie : d'un côté, une relation personnelle centrée sur la sphère domestique et la santé individuelle, assumée majoritairement par des femmes et des personnes ayant contracté la maladie ; de l'autre, une relation politique, caractérisée par une montée en généralité à l'échelle d'enjeux sociétaux, privilégiée par les hommes, plutôt âgés et plus souvent cadres.
- 3) Grâce à une enquête qualitative réalisée dans un quartier de Mulhouse, on a pu montrer que l'accès aux institutions pourvoyeuses de protection et de prestations est devenu singulièrement plus compliqué. Les tensions générées par les contrôles d'identité ont été plus nombreuses, ce qui a ravivé le sentiment d'un quartier sous contrainte policière. Durant toute la crise épidémique, les mesures sanitaires adoptées par les pouvoirs publics (confinement, gestes barrières, etc.) ont suscité une forte adhésion, mais ont été appliquées dans un climat de défiance à l'égard des gouvernants.
- 4) L'exploitation de la cohorte EpiCov a permis de mettre au jour les déterminants de l'hésitation vaccinale, et notamment une réticence genrée à l'égard du vaccin contre la Covid-19.

— Production scientifique et valorisation

Bajos N., et al. (2021) Social inequalities and dynamics of the early COVID-19 epidemic: a prospective cohort study in France, *BMJ Open*, 11(11), p. e052888.

<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-052888>.

Bajos N., et al. (2021) When lockdown policies amplify social inequalities in COVID-19 infections: evidence from a cross-sectional population-based survey in France, *BMC Public Health*, 21(1), p. 705.

<https://doi.org/10.1186/s12889-021-10521-5>.

Bajos N. et al. (2022) The social specificities of hostility toward vaccination against Covid-19 in France, *Plos One*, 17(1), p. e0262192.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262192>.

Gelly M., et al. (2021) Soigner sans compter. Les agents de l'hôpital public face à l'épidémie de Covid-19, *Revue française des affaires sociales*, (4), pp. 15-34.

<https://doi.org/10.3917/rfas.214.0015>.

Maudet M., et al. (2021) Les représentations de l'épidémie de Covid-19 à l'épreuve des différences sociales et du temps. *Revue française de sociologie*, 62, pp. 413-450.

<https://doi.org/10.3917/rfs.623.0413>

Gelly M., et al. (2021) Hôpital : réformes, crises et résistances, *Revue française des affaires sociales* [preprint].

<https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-03500083>.

Spire A. (2021) Les démocraties sont condamnées à susciter l'adhésion des citoyens, *CNRS Le Journal* [en ligne], 23 février. <https://lejournal.cnrs.fr/consentement-de-la-population>.

Bajos N., Spire A. (2021) Vaccination contre le Covid-19 : 'On a eu tendance à interpréter les hésitants comme des réfractaires', *Le Monde* [en ligne], 25 juin.

https://www.lemonde.fr/planete/article/2021/06/25/on-a-eu-tendance-a-interpreter-les-hesitants-comme-des-refractaires_6085663_3244.html.

Hivert J., Spire A. (2020) Les quartiers populaires sous la loupe, *Dernières nouvelles d'Alsace* [en ligne], 12 décembre.

<https://www.dna.fr/actualite/2020/12/12/les-quartiers-populaires-sous-la-loupe>.

Spire A. (2021) La figure du médecin reste une référence à qui se fier, *Libération* [en ligne], 5 avril.

https://www.liberation.fr/societe/sante/la-figure-du-medecin-reste-une-reference-a-qui-se-fier-20210405_URP7Z57KIB-DK7ALG2KDTBKJUH4/

Spire A. (2021) Vaccination contre le Covid-19 : 'Certains ne voient pas encore l'intérêt', *L'Est Républicain* [en ligne], 1^{er} juillet.

<https://www.estrepublicain.fr/sante/2021/07/01/vaccination-contre-le-covid-19-certains-ne-voient-pas-encore-l-interet>.

Durée : 24 mois | Financement : 199 850 €

Coordination

Alexis Spire | alexis.spire@gmail.com

Institut de recherche interdisciplinaire sur les enjeux sociaux, Sciences sociales, Politique, Santé, Sociologie

Flash Covid-19 | 2020

COMPRI COvid-19 : Mesures de Prévention et Représentations de l'Infection et du Risque en population générale**— Objectifs**

Le premier confinement ayant duré plus longtemps que prévu, la phase qualitative en a été de même. Nous avons suivi une soixantaine de personnes pendant toute cette période et quelque temps après le premier déconfinement. Au total, nous avons obtenu auprès de ces personnes suivies régulièrement plus de 300 entretiens. Le codage sur Nvivo achevé en juin 2022, nous pouvons dès lors avancer sur les articles.

— Résultats majeurs

Nous avons pu suivre l'évolution des représentations et des pratiques des personnes pendant le premier confinement. Si, avant le confinement, les gens ne réalisaient pas toujours ce qui s'annonçait, d'autres s'étaient confinés avant même que la mesure gouvernementale ne fût mise en place. C'est surtout la décision de confiner qui a marqué les esprits. Pendant les deuxième et troisième semaines de confinement, non seulement les personnes étaient globalement respectueuses des mesures, mais elles allaient au-delà des gestes barrières préconisés. Un léger frémissement vers l'abandon de certains gestes s'est fait sentir à partir de la cinquième semaine, puis un abandon progressif et continu s'est poursuivi jusqu'à la fin du confinement et encore plus après la fin de la mesure. Les personnes âgées ne furent pas celles qui adoptaient des gestes au-delà des préconisations, car elles étaient confinées. Les cadres, les employés (notamment dans le secteur médical) et les femmes avaient des pratiques très protectrices. Le fait d'habiter dans un environnement urbain a favorisé ce type d'attitude. La situation professionnelle sur site ou en distanciel n'a pas eu d'influence, ni le fait d'avoir un ou plusieurs critères de vulnérabilité individuelle, de cohabiter avec une personne pour laquelle il est risqué de l'attraper, ou d'avoir un proche atteint de la maladie. On observe une discordance entre risque perçu et pratiques de prévention. Après cinq semaines de confinement, la perception du risque ne détermine pas ou peu les pratiques. On observe durant cette période l'inscription dans une « dynamique préventive » chez la quasi-totalité des enquêtés. Ce n'est qu'à la septième semaine que les pratiques très préventives s'érodent, mais moins vite que chez les autres.

D'un point de vue anthropologique, les personnes tentent de donner du sens à l'événement. Cependant, tout en aspirant à de nouveaux comportements, de manière contradictoire, elles étaient impatientes de recommencer à consommer.

— Production scientifique et valorisation

Communication orale, Colloque du Réseau international francophone de recherche qualitative, juin 2021.

Communication orale, Congrès de Société française de santé publique, octobre 2021.

Communication orale, Colloque de l'Institut la Personne en médecine, mai 2022.

Durée : 12 mois | Financement : 180 360 €

Partenaires

Centre de Recherche des Cordeliers, Paris

Coordination

María Teixeira | maria.teixeira.rdb@gmail.com
UMR_S 1123 Épidémiologie clinique et évaluation économique appliqué aux populations vulnérables, Université Paris Diderot – Paris 7

RA-Covid-19 – Vague 3 | 2020

Com Covid-19 Impacts des communications publiques et recommandations pour améliorer les messages de santé : double étude longitudinale qualitative et expérimentale

— Objectifs

Le projet Com Covid-19 s'attache à mieux comprendre, d'une part, la perception des politiques publiques et de la communication mises en place par les instances publiques (du point de vue de la réception, de l'acceptation et des réactions suscitées), d'autre part, les besoins en information des citoyens. Ces travaux seront conduits en lien avec Santé publique France. Des recommandations à destination des instances publiques seront élaborées.

— Production scientifique et valorisation

Courbet D., *et al.* (2020) Quel est le meilleur message pour inciter les Français à se protéger du Covid-19 ?, *The Conversation* [preprint].

<https://hal-amu.archives-ouvertes.fr/hal-03226632>.

Durée : 12 mois | Financement : 27 000 €

Partenaires

Centre de recherche sur le transport et la logistique, Aix-Marseille Université | Laboratoire de psychologie sociale, Aix-Marseille Université

Coordination

Didier Courbet | didier.courbet@orange.fr
EA 7492, Institut méditerranéen des Sciences de l'Information et de la Communication, Université de Toulon

RA-Covid-19 – Vague 8 | 2020

SLAVACO Suivi Longitudinal des Attitudes à l'égard d'un Vaccin contre la COvid-19

— Objectifs

Le projet SLAVACO (janvier 2021-décembre 2022) visait à analyser les rapports du public à la campagne de vaccination contre la Covid-19 dans toute leur richesse (intentions de vaccination, expérience de la vaccination, facilité d'accès, jugement sur les politiques vaccinales, sur le passe sanitaire, etc.). Nous avons réalisé des enquêtes par questionnaires auprès du public, des enquêtes auprès des professionnels de santé, et une analyse des mobilisations et discussions sur le réseau social Twitter. En s'appuyant sur un consortium de chercheurs issus des sciences sociales et médicales, ce projet visait à la fois à contribuer aux réflexions de santé publique sur la manière de lutter contre l'épidémie, et aux réflexions de sciences sociales sur les rapports ordinaires aux vaccins, aux acteurs de santé et aux politiques publiques plus généralement.

— Résultats majeurs

Les contributions de ce projet ont été multiples, notamment du fait de l'implication de chercheurs aux spécialités très diverses.

Une première contribution a consisté à proposer un suivi de différents aspects des attitudes à l'égard de la vaccination, de l'épidémie et des modalités d'interventions gouvernementales dans ce domaine : inquiétude face à l'épidémie, l'émergence de nouveaux variants, intentions de vaccination, jugements sur les différents vaccins disponibles, les rappels, la vaccination des enfants, l'obligation vaccinale, le passe sanitaire... Nos analyses de l'évolution de ces attitudes et pratiques, ainsi que des profils sociaux associés, ont informé les décideurs publics et le débat public.

Le travail sur les attitudes différenciées des professionnels de santé à l'égard de la vaccination contre la Covid-19 a contribué aux réflexions actuelles sur la manière dont les réformes successives du système de santé peuvent affecter les relations entre les professionnels de santé et les autorités sanitaires. Nous avons notamment pu nous appuyer sur nos travaux antérieurs sur la vaccination contre la grippe pour situer dans le temps long l'hésitation vaccinale chez le personnel infirmier et paramédical exerçant à l'hôpital durant l'épidémie de Covid-19.

En croisant l'analyse des mobilisations en ligne avec celle des questionnaires, nous avons contribué aux réflexions actuelles sur la manière dont ce qui se passe sur les réseaux sociaux peut réellement affecter les attitudes et comportements du public, et de quels publics en particulier.

Enfin, la réalisation de cinq enquêtes par questionnaires nous a permis d'explorer le rapport entre la vaccination et des dimensions inexplorées avant la Covid-19 : rapport aux institutions, à la politique, à la science, à la nature, aux médecines alternatives, à la maternité, au système de santé, aux effets secondaires... Du fait de la richesse de ces enquêtes, leur analyse se prolongera bien après la fin officielle de ce projet.

— Production scientifique et valorisation

Gagneux-Brunon A., *et al.* (2022) Public opinion on a mandatory COVID-19 vaccination policy in France: a cross-sectional survey, *Clinical Microbiology and Infection*, 28(3), pp. 433-439. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.10.016>.

Ward J.K., *et al.* (2022) The French health pass holds lessons for mandatory COVID-19 vaccination, *Nature Medicine*, 28(2), pp. 232-235.

<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01661-7>.

Verger P., *et al.* (2021) Attitudes of healthcare workers towards COVID-19 vaccination: a survey in France and French-speaking parts of Belgium and Canada, 2020, *Eurosurveillance*, 3(21). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.3.2002047>.

Khouri C., *et al.* (2022) Impact of Vaccine Hesitancy on Onset, Severity and Type of Self-reported Adverse Events: A French Cross-Sectional Survey, *Drug Safety*, 45(10), pp. 1049-1056. <https://doi.org/10.1007/s40264-022-01220-0>.

Schultz E., *et al.* (2022) From contact tracing to COVID-19 pass holder; the tortured journey of the French TousAntiCovid contact tracing app, *Public Health*, 206, pp. 5-7. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2022.02.009>.

Faccin M., *et al.* (2022) Assessing the influence of French vaccine critics during the two first years of the COVID-19 pandemic, *Plos One*, 17(8), p. e0271157.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271157>.

Production de six notes à destination du public et des décideurs publics, disponibles sur :

<http://www.orspaca.org/search/node/slavaco>.

Nombreuses apparitions médiatiques.

Auditions par : le CCNE, la DGS, le Conseil d'orientation à la stratégie vaccinale, la CTV de la HAS, la Commission des affaires sociales.

Durée : 18 mois | Financement : 149 787 €

Partenaires

Département SHSCS, EHESP | UMR D 257, IHU Méditerranée Infection

Coordination

Jeremy Ward | jeremy.ward.socio@gmail.com
Centre de recherche, médecine, sciences, santé, santé mentale, société UMR CNRS 8211 – Unité Inserm 988 – EHESS – Université de Paris

RA-Covid-19 – Vague 16 | 2021

CoVaMax Étude des leviers permettant de maximiser la vaccination contre la Covid-19 dans la population adulte âgée de 18 à 64 ans à faible risque d'infection sévère

— Objectifs

Le projet CoVaMax propose un modèle comportemental de la vaccination pandémique dans la population de 18-64 ans et évalue les leviers permettant de maximiser la vaccination contre le SARS-CoV-2, globalement et dans différentes cibles de la vaccination : les soignants ; une population définie alternativement par un risque plus élevé de Covid-19 grave (adultes de 50-64 ans), ou de transmission du SARS-CoV-2 (adultes de 18-49 ans) ; les populations les plus désavantagées socialement. Le projet articule le développement d'une méthode d'enquête qui distingue le comportement antivaccin de l'hésitation vaccinale, les résultats d'enquêtes en ligne dans des échantillons représentatifs de la population de 18-64 ans (juin et décembre 2020) ou non (soignants du CHU de Bordeaux ; visiteurs des sites d'information AMELI et Santé publique France), et l'approfondissement des résultats par des études qualitatives (soignants du CHU de Bordeaux ; populations désavantagées socialement).

— Résultats majeurs

Nous avons développé une méthode d'enquête basée sur des choix entre vaccins hypothétiques contre le SARS-CoV-2. L'utilisation de cette méthode révèle qu'un comportement antivaccin est fréquent dans la population âgée de 18-64 ans avant le démarrage de la campagne de vaccination en janvier 2021. L'annonce de premiers vaccins efficaces fin novembre 2020 (Pfizer, Moderna) est associée à une augmentation du refus de la vaccination dans la population âgée de 18-64 ans (de 28,1 % en juin à 42,5 % en décembre 2020). Mis à part le comportement antivaccin, l'hésitation vaccinale (ou inversement l'acceptation du vaccin) dépend des attributs des nouveaux vaccins : efficacité, durée d'immunité, risque d'effet indésirable grave (EIG), origine du laboratoire fabricant le vaccin et effecteur de la vaccination. Cependant, les différences annoncées entre nouveaux vaccins ne sont pas suffisantes pour modifier sensiblement l'acceptation vaccinale dans cette population.

Le comportement antivaccin et l'hésitation vaccinale dépendent des attributs des nouveaux vaccins, mais aussi des caractéristiques des individus interrogés, notamment socio-démographiques (sexe, âge, niveau d'éducation) et du comportement vaccinal antérieur (par exemple contre la grippe saisonnière). Le poids de ces caractéristiques sur l'acceptation des nouveaux vaccins est particulièrement évident dans la population hétérogène des « soignants » : un comportement antivaccin est retrouvé chez une minorité des médecins (7 %) et une majorité d'aides-soignantes (55 %) travaillant à l'hôpital en décembre 2020.

Plusieurs études qualitatives confirment les résultats principaux des enquêtes dans différentes cibles de la vaccination (soignants ; populations désavantagées socialement) et permettent d'évaluer les leviers principaux permettant d'améliorer la vaccination contre le SARS-CoV-2 hors contrainte.

— Production scientifique et valorisation

Cambon L., et al. (2022) Increasing acceptance of a vaccination program for coronavirus disease 2019 in France: A challenge for one of the world's most vaccine-hesitant countries, *Vaccine*, 40(2), pp. 178-182.

<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.11.023>.

Schwarzinger M., et al. (2021) COVID-19 vaccine hesitancy in a representative working-age population in France: a survey experiment based on vaccine characteristics, *The Lancet Public Health*, 6(4), pp. e210-e221.

[https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00012-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00012-8).

Velardo F., et al. (2021) Regional Differences in COVID-19 Vaccine Hesitancy in December 2020: A Natural Experiment in the French Working-Age Population, *Vaccines*, 9(11), p. 1364.

<https://doi.org/10.3390/vaccines9111364>.

Bourreau C., et al. (2022) Study Group Determinants of COVID-19 Vaccination Intention among Health Care Workers in France: A Qualitative Study, *Vaccines*, 10(10), p. 1661.

<https://doi.org/10.3390/vaccines10101661>.

Schwarzinger M., et al. (2021) COVID-19 vaccine hesitancy: is official communication the key?, *The Lancet Public Health*, 6(6), pp. E353-E354.

[https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00108-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00108-0).

Auditions : task-force vaccination du gouvernement, Commission technique des vaccinations (HAS), SpF, HCSP, NHS Scotland. Contributions au débat public avec résultats publiés en ligne sur le site SpF et trois tribunes (*The Conversation, Libération*). Participation colloque EHESS (2022) Allez Savoir – Festival des sciences sociales.

Durée : 12 mois | Financement : 154 481 €

Coordination

Michaël Schwarzinger | michael.schwarzinger@inserm.fr
U 1219, équipe Méthodes pour la recherche
interventionnelle en santé des populations, Bordeaux
Population Health Research Center

Résilience | 2021

SCHIZOVAC Attitudes envers les vaccins et compétence à consentir à la vaccination anti Covid-19 dans la schizophrénie**Objectifs**

Contexte : les individus avec un diagnostic de trouble mental sont plus à risque de mourir ou d'avoir des séquelles importantes suite à une contamination par la Covid-19.

Concernant les individus avec schizophrénie, les données internationales ont mis en évidence qu'ils étaient moins vaccinés que la population générale.

Objectifs : étudier les déterminants individuels (attitudes envers la vaccination en général, compétence à consentir, capacité cognitive, symptomatologie, données démographiques) prédisant l'intention de se faire vacciner contre la Covid-19 chez les individus ayant reçu un diagnostic de schizophrénie.

Méthode : nous avons mené une étude transversale entre avril et octobre 2021. 100 patients atteints de schizophrénie et 72 témoins de la population générale ont été recrutés. Plusieurs centres experts en schizophrénie, en plus du centre de Montpellier, ont participé (Marseille, Grenoble, Clermont-Ferrant, Versailles...).

Production scientifique et valorisation

Raffard S., et al. (2022) Attitudes towards vaccines, intent to vaccinate and the relationship with COVID-19 vaccination rates in individuals with schizophrenia, *Vaccines* 10(8), p. 1228. <https://doi.org/10.3390/vaccines10081228>.

Raffard S., et al. (2022) Diminished capacities to make treatment decision for COVID-19 vaccination in schizophrenia, *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, Apr.30, pp. 1-5.

<https://doi.org/10.1007/s00406-022-01413-9>.

Eisenblaetter M., et al. (2022) Adaptation and validation of a French version of the Vaccination Attitudes Examination (VAX) scale, *medRxiv* [preprint].

<https://doi.org/10.1101/2022.04.28.22274372>.

Point Recherche Fondamental :

<https://www.fondation-fondamental.org/point-recherche-du-29-juin-0>.

Durée : 46 mois | Financement : 79 841 €

Partenaires

Psychiatrie adulte, CHU de Montpellier

Coordination

Stéphane Raffard | s-raffard@chu-montpellier.fr

EA 4556, Dynamique des capacités humaines et des conduites de santé (Epsilon), Université de Montpellier

Flash Covid-19 | 2020

COMESCOV Containment and health measures to limit COVID-19 transmission: Social experiences in France, Italy and the USA in the time of a pandemic

— Objectifs

CoMeSCov est un programme de recherche en sciences sociales (anthropologie, histoire, sciences politiques) qui porte sur les mesures sanitaires prises pendant les premiers mois de la pandémie de Covid-19. Son objectif est de documenter et d'analyser en France, en Italie et aux USA les expériences sociales des mesures sanitaires (confinement, isolement, distanciation, protection, etc.) visant à limiter la transmission de la Covid-19, et ce pour différentes catégories d'acteurs sociaux. Dans une approche comparée, transdisciplinaire et multi-située, il aborde la vie sociale, l'interprétation, la compréhension, l'acceptabilité de quelques-unes des mesures sanitaires, les pratiques ordinaires et les adaptations construites au quotidien, et ce pour différentes catégories de personnes en temps de pandémie. La rapidité et la fréquence dans le changement des consignes sur un temps court ont déstabilisé bien des acteurs sociaux. Une attention particulière a donc été portée à la temporalité de la vie sociale des mesures à partir des phases de sidération, routinisation, banalisation, etc., pour obtenir une compréhension située et contextualisée.

CoMeSCov comprend quatre axes qui se sont en maintes occasions croisés ou superposés : 1) expériences sociales des mesures de protection par des soignants, hospitaliers ou libéraux ; 2) expériences des mesures sanitaires auprès de professionnels et bénévoles (associations, initiatives citoyennes) œuvrant en soutien de populations en situation de vulnérabilité sociale, ainsi que de personnes fréquentant leurs services ou destinataires des actions menées ; 3) changements induits pour les rites funéraires et notamment les soins mortuaires ; 4) constructions de nouvelles sociabilités, activités professionnelles, relationnelles ou familiales parmi les personnes en confinement ou en isolement.

— Résultats majeurs

CoMeSCov s'intègre dans le Réseau anthropologie des épidémies émergentes (RAEE), coordonné par deux unités de l'IRD, avec plus de 150 membres chercheurs ou professionnels de santé, et donc à l'interface entre recherche en sciences sociales et santé publique. Ce réseau est fortement investi dans l'incitation et la valorisation des recherches sur les épidémies, notamment dans l'objectif de contribuer à la stratégie

de *preparedness* promue par l'OMS, mais aussi d'analyser les conséquences sociologiques des épidémies parmi les individus en société. Le RAEE participe activement à l'amendement et l'adaptation des outils de la riposte, à l'élaboration de modules pédagogiques, ou à la réalisation de formations. Les expériences et les savoirs acquis, dans les pays du Sud comme dans ceux du Nord, ont permis de coconstruire plus facilement une recherche opérationnelle impliquée et appliquée pour des interventions sanitaires plus adaptées aux contextes sociaux et culturels.

— Production scientifique et valorisation

Baxerres C., *et al.* (2021) Le vivant face aux 'crises' sanitaires, *Anthropologie & Santé* [preprint], (22).

<https://doi.org/10.4000/anthropologiesante.9735>.

Sams K., *et al.* (2021) '...but not gagged': Responding to Covid-19 and its control measures in France, Italy and the USA, *Anthropology Today*, 37(6), pp. 5-8.

<https://doi.org/10.1111/1467-8322.12685>.

Alfieri C., *et al.* (2020) Mourning while fighting for justice: The first months of the NOI DENUNCEREMO association, Bergamo, Italy, *Somatosphère : Science, Medicine, and Anthropology* [preprint].

<http://somatosphere.net/2020/mourning-while-fighting-for-justice.html/>.

Desclaux A., *et al.* (2020) Covid-19, les sciences sociales dans la bataille, *IRD le Mag* [preprint].

<https://lemag.ird.fr/fr/covid-19-les-sciences-sociales-dans-la-bataille>.

Kra F., *et al.* (2020) L'anthropologie impliquée à l'hôpital en contexte d'épidémie de Covid-19 pour accompagner les fins de vie et les décès hospitaliers, *The Conversation* [en ligne].

<https://theconversation.com/lanthropologie-impliquee-a-l-hopital-en-contexte-depidemie-de-covid-19-pour-accompagner-les-fins-de-vie-et-les-deces-hospitaliers-145815>.

Kelley S. (2021) 'Nous pouvons le combattre dans les urnes' : identité politique et Covid-19 aux États-Unis, *Carnet de l'EHESS* [en ligne].

<https://www.ehess.fr/fr/carnet/coronavirus/%C2%AB-nous-pouvons-combattre-dans-urnes-%C2%BB-identit%C3%A9-politique-et-covid-19-aux-%C3%A9tats>.

Durée : 18 mois | Financement : 184 169 €

Partenaires

CNE Centre Norbert-Elias, Aix-Marseille Université

Coordination

Marc Egrot | marc.egrot@ird.fr

LPED Laboratoire Population, Environnement, Développement, IRD

Flash Covid-19 | 2020

BEHAVIRAL Défis comportementaux dans la crise de la Covid-19 : le cas de l'hygiène des mains**Objectifs**

L'objectif général du projet était de s'appuyer sur ce que l'on connaît du comportement humain pour faciliter la lutte contre la Covid-19. Notre proposition initiale était focalisée sur le lavage des mains, mais nous avons choisi de réorienter le projet lorsque les données épidémiologiques ont établi que le principal mode de transmission était aérien.

Notre projet s'est développé autour de trois axes : 1) un suivi et une compréhension des opinions vis-à-vis de la vaccination Covid-19, 2) des études sur l'impact de l'épidémie sur la psychologie, et 3) des études visant à déterminer les meilleurs moyens de communiquer autour des gestes barrières et de la vaccination. Sur ce dernier point, nous avons élaboré un *chatbot* visant à répondre aux questions les plus courantes portant sur la vaccination Covid-19, et montré que, en contexte expérimental, il pouvait faire évoluer positivement les opinions sur le sujet.

Résultats majeurs

Voici certaines de leçons que nous tirons de ce projet :

- 1) Les opinions pour ou contre la vaccination révèlent des inquiétudes globalement similaires quel que soit le vaccin.
- 2) L'opinion vis-à-vis de la vaccination est réactive aux nouvelles informations. L'opinion publique était très négative avant la distribution des vaccins, mais elle s'est rapidement améliorée avec l'accumulation des résultats des essais cliniques et le constat que la première vague de vaccination se déroulait bien.
- 3) Cependant, l'hésitation vaccinale et le refus de la vaccination ont perduré.

Nos travaux ont permis de montrer que l'utilisation d'un simple *chatbot* permettant de visualiser facilement des arguments répondant aux interrogations de la population conduisait à une évolution favorable des intentions vaccinales. Plus globalement, ces travaux invitent à mieux anticiper non seulement les solutions technologiques ou biomédicales en réponse aux crises sanitaires, mais aussi les conditions sociales et psychologiques favorables à leur déploiement. Le dernier kilomètre de l'action publique, qui permet à un dispositif médical ou à une politique publique de véritablement toucher les citoyens, n'est pas nécessairement le plus aisé à franchir.

Production scientifique et valorisation

Altay S., et al. (2021) Information delivered by a chatbot has a positive impact on COVID-19 vaccines attitudes and intentions, *Journal of Experimental Psychology: Applied*.

<https://doi.org/10.1037/xap0000400>.

Chevallier C., et al. (2021) COVID-19 Vaccine Hesitancy: Shortening the Last Mile, *Trends in Cognitive Sciences*, 25(5), pp. 331-333.

<https://doi.org/10.1016/j.tics.2021.02.002>.

Hacquin A.-S., et al. (2020) Sharp rise in vaccine hesitancy in a large and representative sample of the French population: reasons for vaccine hesitancy, *PsyArXiv* [preprint].

<https://doi.org/10.31234/osf.io/r8h6z>.

Hacquin A.-S., et al. (2020) Improving preventive health behaviors in the COVID-19 crisis: a messaging intervention in a large nationally representative sample, *PsyArXiv* [preprint].

<https://doi.org/10.31234/osf.io/hyvmg>.

Safra L., et al. (2021) Disease, perceived infectability and threat reactivity: A COVID-19 study, *Personality and Individual Differences*, 180, p. 110945.

<https://doi.org/10.1016/j.paid.2021.110945>.

Entretien avec Coralie Chevallier. Les défis comportementaux dans la crise du Covid-19. *ENS-PSL* [en ligne].

<https://www.ens.psl.eu/actualites/les-defis-comportementaux-dans-la-crise-du-covid-19>.

Chevallier C., et al. (2020) Le comportement, c'est le médicament, Atelier de retour d'expérience sur la communication durant la pandémie de COVID-19, Séminaire maladies infectieuses émergentes, 16 octobre.

<https://www.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/la-communaute-scientifique-sin-terroge-sur-la-communication-autour-du-covid-19>.

Chevallier C., et al. (2020) Trois recommandations d'actions pour lutter contre l'hésitation vaccinale. Note pour *Terra Nova* [en ligne].

<https://tnova.fr/societe/sante/trois-recommandations-d-actions-pour-lutter-contre-lhesitation-vaccinale/>.

Entretien avec Coralie Chevallier (2020) *Matinale de France Info*, 28 décembre.

Interviews sur la vaccination dans *Le Figaro* (10/12/2020), *L'Opinion* (28/12/2020), *La Vie* (12/2020), *Society* (02/2021), *The Atlantic* (02/2021).

Durée : 18 mois | Financement : 164 500 €

Partenaires

Économie, Université Paris Dauphine – Évolution et Cognition sociale, ENS

Coordination

Coralie Chevallier | coralie.chevallier@gmail.com
LNC2 Laboratoire de Neurosciences cognitives et computationnelles, ENS

Flash Covid-19 | 2020

MASKOVID « Haut les masques ? » Socio-économie des masques de protection lors de la pandémie de Covid-19

— Objectifs

En 2020, Covid et masques sont entrés dans le monde social. Cela dit, Covid et masques sont-ils indissociables ? Le masque n'a-t-il pas des origines plus anciennes ? Est-il désormais devenu un article de mode ? Le masque sanitaire standard a-t-il muté en multiples « variants » ? Comment se saisir des masques selon qu'on les destine à des enfants, à des « premiers de corvée », à des soignants ou à des commerçants ? Le masque a-t-il été porteur de préoccupations environnementales selon qu'il est jetable ou fait maison ? Comment discours savants et profanes sur la « vérité » des masques s'articulent-ils ? Notre enquête apporte des réponses à ces questions et à bien d'autres encore. Elle mobilise pour cela un riche éventail de données : archives historiques, témoignages, entretiens, articles de presse, discussions en ligne, etc.

— Résultats majeurs

Notre projet a produit de nombreux résultats : il montre notamment, à partir d'une enquête mobilisant plus de 2000 témoignages, comment ont évolué les préoccupations des personnes concernant les masques lors de trois moments clés de la pandémie (confinement, déconfinement, rentrée 2020). On voit que le développement très rapide des masques faits maison a apaisé les tensions de la pénurie, permis aux personnes de s'approprier l'objet masque, et donc contenu l'hostilité vis-à-vis de ce dispositif.

L'enquête montre bien d'autres résultats : par exemple, nous avons analysé à partir d'un forum de discussion les discours complotistes concernant le masque et montré que ces discours, en dépit de leur caractère intrinsèquement très discuté, contribuent paradoxalement à faire avancer les connaissances sur le masque, en portant la contradiction, en multipliant les angles d'approches, et donc en nous amenant à ne pas limiter le masque à sa stricte dimension sanitaire, mais à prendre en compte ses multiples dimensions (psychologiques, économiques, politiques, comportementales, etc.). Ce ne sont ici que deux exemples de résultats. Pour une approche plus complète, merci de se référer à la liste des publications.

— Production scientifique et valorisation

Cochoy F., Gaglio G., Daniau, A. (dir.) *Le masque sanitaire sous toutes ses coutures*, Paris, Armand Colin, 2022, 272 p.

Cochoy F., Calvignac C., Gaglio G., *L'appel à témoignages. Une méthode pour les sciences sociales*, Rennes, PUR, 2022, 122 p.

Cochoy F., et al. (2022) Mask self-production during the early Covid-19 pandemic. Lessons from a 'flash practice', *Sustainability: Science, Practice, and Policy* (in press), 18(1).
<https://doi.org/10.1080/15487733.2022.2107295>.

Gaglio G., et al. (2022) Chronique d'un 'mensonge'. Déclarations gouvernementales sur l'« inutilité » du port du masque en 'population générale' et réactions indignées du public, *Lien social et politiques*, 88, pp. 194-212.
<https://doi.org/10.7202/1090987ar>.

Calvignac C., et al. (2021) Le don de masques au secours de l'État et du marché ? Une redistribution solidaire aux effets ambivalents, *La Revue du MAUSS*, 57(1), pp. 273-291.
<https://doi.org/10.3917/rdm1.057.0273>.

Calvignac C., et al. (2022) Soigner et (se) protéger malgré la pénurie de masques. Les enseignements d'appels à témoignages lancés au cœur de l'épidémie de Covid-19, *Terrains & Travaux*, 40(1), pp. 173-195.
<https://doi.org/10.3917/tt.040.0173>.

Calvignac C. (2020) Que change le port du masque dans la relation soignant-soigné ?, *Sciences Humaines* [en ligne].
https://www.scienceshumaines.com/que-change-le-port-du-masque-dans-la-relation-soignant-soigne_fr_42302.html.

Gaglio G., et al. (2020) Des 'invisibles' tombent le masque, *The Conversation* [en ligne].
<https://theconversation.com/des-invisibles-tombent-le-masque-138439>.

Mallard A., et al. (2020) Ces petits commerçants qui ont résisté à la crise..., *The Conversation* [en ligne].
<https://theconversation.com/ces-petits-commerçants-qui-ont-resiste-a-la-crise-145956>.

Meyer M. (2020) La lutte contre le coronavirus, façon do-it-yourself, *La Recherche* [en ligne].
<https://www.larecherche.fr/covid-19-coronavirus/la-lutte-contre-le-coronavirus-fa%C3%A7on-do-it-yourself>.

Cochoy F. (2021) Des ambivalences du masque aux incertitudes du monde d'après, AOC [en ligne].
<https://aoc.media/analyse/2021/05/17/des-ambivalence>.

Durée : 18 mois | Financement : 30 000 €

Partenaires

Centre d'étude et de recherche travail, organisation, pouvoir | Groupe de Recherche en Droit, Économie et Gestion | Association pour la Recherche et le Développement des Méthodes et Processus Industriels – CSI

Coordination

Franck Cochoy | cochoy@univ-tlse2.fr
Laboratoire interdisciplinaire Solidarités, Sociétés, Territoires, Université de Toulouse

Flash Covid-19 | 2020

COFUNERAIRE Crise sanitaire, Crise de mortalité : conséquences sur les pratiques funéraires et potentielles inégalités

— Objectifs

Le projet COFUNERAIRE porte sur les enjeux funéraires en période de pandémie de Covid-19. Il documente comment les professionnels et professionnelles, les bénévoles et les personnes concernées ont pu élaborer des réponses, qui sont le plus souvent coconstruites, face à une double crise : crise de mortalité, d'une part, et crise sanitaire et organisationnelle, d'autre part. Le recueil des données s'est effectué durant les trois premières vagues de la pandémie de mars 2020 à juin 2021, en France, en Suisse et en Italie. Optant pour une approche ethnographique, au plus près des pratiques, il s'agit d'observer les arbitrages, les ajustements, les innovations et les éventuels conflits en fonction de contraintes qui ont varié selon les périodes et selon les territoires. Deux perspectives sont choisies : celle de suivre la trajectoire des corps morts du décès jusqu'à la sépulture en repérant les éventuels obstacles ; celle de recueillir en parallèle les récits des personnes endeuillées mises à l'épreuve au regard des conditions du mourir et de la possibilité, ou non, de dire adieu au mort dans des conditions jugées décentes. À l'aune de la littérature en anthropologie et en histoire, ce projet a pour objectif de valider, ou non, le basculement vers une prise en charge des défunts sur un registre mortuaire qui trancherait avec les pratiques ordinaires, et pourrait avoir des conséquences sur le deuil.

— Résultats majeurs

Les résultats du projet de recherche montrent qu'une triple série de contraintes est venue redéfinir les pratiques en usage concernant la phase de séparation ou d'adieu aux morts, tant du point de vue des professionnels et professionnelles que des personnes endeuillées. Les mesures de distanciation (confinement notamment) ont redéfini les rituels et les rassemblements lors des obsèques, au sujet d'un cérémonial culturellement fondamental. Les mesures sanitaires et réglementaires ont, quant à elles, modifié le rapport au mourant et aux morts, créant des impossibilités et générant des conflits moraux durant l'accompagnement en fin de vie, et lors de la manipulation des corps morts et de leur transport. La crise de mortalité a impliqué un nouveau rapport au temps avec des accélérations, ou au contraire des ralentissements, engendrant une saturation de l'activité des crématoriums et de certains espaces cimétériels (notamment des carrés confessionnels). Aux impossibilités ou limitations factuelles (toilette funéraire, rapatriement du corps, etc.), se sont ajoutés des conflits normatifs entre droit et usages, et des dilemmes moraux. La recherche a permis d'identifier que ces difficultés ont été accrues par deux principaux écueils : une réglementation instable dans le temps et parfois contradictoire avec les pratiques ordinaires ; une césure entre le secteur du soin et le secteur du funéraire, alors que la trajectoire des corps concerne l'ensemble de ces acteurs.

Les résultats montrent que les basculements les plus préjudiciables du point de vue des personnes endeuillées concernent l'impossibilité de « dire adieu aux morts », face à des cercueils fermés. Les dispositions les plus contraignantes (on pense à l'obligation des mises en bière immédiate) ont eu des conséquences en cascade. Plus généralement, il a été observé qu'une méconnaissance des pratiques funéraires par les acteurs publics a engendré des décisions créant des ruptures d'égalité, dont les décisionnaires n'ont vraisemblablement pas pris la mesure au début de la pandémie.

— Production scientifique et valorisation

Charrier P., et al. (2023) Ne pas rompre la trajectoire des corps morts. Articulations professionnelles durant la pandémie de COVID-19, *Sociologie : Crise sanitaire et confinement : quels apports de la sociologie ?* (sous presse).

Clavandier G., et al. (2022) Special issue introduction: burial and the politics of dead bodies in times of COVID-19: exception and rupture?, *Human Remains and Violence*, 7(2), pp. 4-18.

<https://doi.org/10.7227/HRV.7.2.2>.

Clavandier G., et al. (2021) From one body to another: The handling of the deceased during the COVID-19 pandemic. A case study in France and Switzerland, *Human Remains and Violence*, 7(2), pp. 41-63.

<https://doi.org/10.7227/HRV.7.2.4>.

Clavandier G. (2020) Contextualiser le deuil dans une ritualité funéraire perturbée, 12 (2), *Revue de Neuropsychologie*, pp. 243-246.

<https://www.cairn.info/revue-de-neuropsychologie-2020-2-page-243.htm>.

Clavandier G., et al. (2020), Élaborer une réponse funéraire en contexte de confinement, in : E. Hirsch (dir.), *Pandémie 2021*, Paris, Éditions du Cerf, pp. 517-526.

VoxPop, Comment réparer les vivants, émission animée par Nora Hamadi, Arte, 30 novembre 2021.

<https://www.youtube.com/watch?v=iqTXhjhIC54>.

Virus au Carré, interview de Mathieu Vidard, Pratiques funéraires et deuil au temps du Covid-19, *France Inter*, 7 mai 2020.

<https://www.franceinter.fr/emissions/le-virus-au-carre/le-virus-au-carre-07-mai-2020>.

Durée : 24 mois | Financement : 168 730 €

Coordination

Gaëlle Clavandier | gaelle.clavandier@univ-st-etienne.fr
Dynamiques sociales et politiques de la vie privée,
Centre Max-Weber (UMR 5283)

RA-Covid-19 – Vague 10 | 2020

COVIDEUIL Mort et Deuil sous Covid-19. Deuil et santé mentale en situation restrictive de l'accompagnement des malades et des rites

— Objectifs

Cette étude prospective s'inscrit dans la thématique « Éthique et dynamique sociale ». Elle évalue les effets de l'épidémie de Covid-19 et du confinement sur le deuil d'un proche en France à partir de mars 2020. L'interdiction, puis la restriction drastique des visites et des rituels d'adieu aux malades et aux défunts, ont modifié le processus du deuil chez de nombreuses personnes rencontrées à l'hôpital ou dans les consultations. En effet, ce ne sont pas seulement les malades de la Covid-19 et leurs familles qui ont été soumis aux limitations des visites et de l'expression du lien affectif, mais tous les malades et morts de la période.

Le caractère d'urgence de notre recherche réside dans le fait que nous analyserons la temporalité de l'état affectif du deuil dans une situation quasi expérimentale de limitation de la ritualité. Depuis mars 2020, 274 endeuillés ont été rencontrés pour rechercher l'aggravation ou la prolongation des manifestations de leur deuil.

— Résultats majeurs

À partir de mars 2020, trois augmentations massives de la mortalité suivies de trois confinements ont réduit, voire empêché, les visites aux malades et aux défunts en France et dans le monde entier.

Au total, ce sont 667 400 morts en 2020 qui n'ont pas pu être accompagnés comme ils l'avaient exprimé à leur famille, ou comme leur famille le souhaitait. Notre thématique générale de recherche est donc : la difficulté des adieux et l'empêchement de pratiquer les rites funéraires pendant l'épidémie de SARS-CoV-2 ont-ils entraîné ou aggravé une véritable psychopathologie du deuil ?

Les morts de la Covid-19 sont, en octobre 2022, au nombre de 151 000 environ en France. Notre échantillon de 274 endeuillés de toute la France est représentatif de la population endeuillée. Nous avons maintenant 274 web questionnaires complets au temps T1, 150 questionnaires complets au T2, et 124 questionnaires au T3. Nous terminons la transcription des entretiens qualitatifs et procédons maintenant à leur analyse par le logiciel ALCESTE (co-occurrences de mots) et par l'IPA (*Interpretative Phenomenological Analysis*). Cette partie qualitative fait partie de l'étude mixte qui permet de comparer les résultats des questionnaires avec l'expérience subjective des endeuillés.

D'autre part, nous avons établi de nombreux contacts à l'étranger grâce à Cوفيدeuil. Ce sont maintenant le Québec, la Belgique, la Suisse, l'Italie, la Grèce et le Mexique qui se sont joints à nous pour l'application de notre web questionnaire. Nous avons travaillé dans ce vaste consortium international pour comparer les traditions et les adaptations de ces pays à la pandémie de SARS-CoV-2. Ainsi, nos questions ont été traduites et adaptées dans ces différentes cultures afin de considérer si les croyances et les traditions funéraires ont pu répondre et se substituer à la minimisation de l'approche et de la célébration des défunts.

— Production scientifique et valorisation

Cherblanc J., et al., (2022) Sociographie des ritualités funéraires en temps de pandémie : des rites empêchés aux rites appropriés, *Canadian Review of Sociology*, 59(3), pp. 348-368. <https://doi.org/10.1111/cars.12390>.

Cherblanc J., et al. (2022) Pratiques rituelles numériques en temps de pandémie, *Études sur la Mort*, 1(157), pp. 75-96. <https://doi.org/10.3917/eslm.157.0075>.

Bacqué M.-F. (2022) Comment le deuil est passé de la culture à la psychiatrie, *Soins Psychiatrie*, 43(340), pp. 12-16. <https://doi.org/10.1016/j.spsy.2022.04.003>.

Bacqué M.-F. (2022) Rites funéraires : peut-on se passer des religions ? L'épidémie de la Covid-19 en France, une expérimentation du deuil sans rituels, *Bulletin Observatoire international du religieux*, 38.

<https://obsreligion.cnrs.fr/bulletin/rites-funeraires-peut-on-se-passer-des-religions-lepidemie-de-la-covid-19-en-france-une-experimentation-du-deuil-sans-rituels/>.

Bacqué M.-F. (2021) L'épidémie de Covid-19 : une expérimentation du deuil sans ritualité ?, *Résonance Funéraire*, 172.

<https://www.resonance-funeraire.com/magazine/dossiers/44-dossiers/5918-l-epidemie-de-covid-19-une-experimentation-du-deuil-sans-ritualite>.

Bacqué M.-F. (2021) Deuil sous Covid : 'Les conséquences psychologiques rejailliront probablement', *Libération* [en ligne].

https://www.liberation.fr/societe/deuil-sous-covid-les-consequences-psychologiques-rejailliront-probablement-20210704_PA5K3U2IABD2NMCAM5JQKIY5UY/.

Bacqué M.-F. (2021) Covid-19 : Comment faire son deuil en temps de pandémie ? Marianne Chenou, Grand entretien – *France Info* [en ligne].

https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/grand-entretien-covid-19-comment-faire-son-deuil-en-temps-de-pandemie_4365557.html.

Bacqué M.-F. (2021) Les morts du Covid-19 n'ont été ni identifiés ni pleurés collectivement, *Le Monde* [en ligne].

https://www.lemonde.fr/planete/article/2021/04/14/marie-frederique-bacque-les-morts-du-covid-19-n-ont-ete-ni-identifies-ni-pleures-collectivement_6076696_3244.html.

Bacqué M.-F. (2021) Cوفيدeuil : Quelle place pour le deuil en période d'épidémie ? MISHA [en ligne].

<https://www.misha.fr/actualites/actualite/covid-euil-quelle-place-pour-le-deuil-en-période-depidemie>.

Bacqué M.-F. (2021) Depuis un an, le deuil empêché des familles de victimes du Covid-19, *Le Monde* [en ligne].

https://www.lemonde.fr/planete/article/2021/03/28/depuis-un-an-le-deuil-empeche-des-familles-de-victimes-du-covid-19_6074717_3244.html.

Durée : 16 mois | Financement : 149 424 €

Coordination

Marie-Frédérique Bacqué | bacque@unistra.fr
UR 3071, Subjectivité, lien social et modernité, Université de Strasbourg

RA-Covid-19 – Vague 11 | 2020

DIS-Covid La désorientation et Covid-19

— Objectifs

L'objectif du projet DIS-Covid était d'étudier les effets psychologiques de la Covid-19 sur la population générale, avec l'hypothèse que certains d'entre eux s'expriment sous la forme d'un sentiment généralisé de désorientation dans de nombreux domaines (par exemple, désorientation temporelle, désorientation sociale, désorientation politique). Les nombreuses restrictions comme les confinements ou les couvre-feux, qui se sont étalés sur les années 2020 et 2021, ont ainsi provoqué d'importants changements dans la vie quotidienne des habitants de pays éprouvés par la pandémie : restrictions de déplacements, moins de contact avec des proches, travail depuis la maison, entre autres. Il semblait pertinent d'investiguer la désorientation possiblement éprouvée suite à ces adaptations des modes de vie.

— Résultats majeurs

La méthode générale du projet a été d'établir un ensemble d'hypothèses, distribuer un questionnaire qualitatif pour explorer la phénoménologie propre à la crise, développer un questionnaire psychologique quantitatif pour mesurer différentes formes de désorientation et leurs relations, valider cet instrument en le distribuant à un large échantillon durant une période de restriction, et enfin analyser formellement l'ensemble des données récoltées. Cinq papiers de recherche sont issus de ce projet et sont tous désormais accessibles, soit sous la forme de publications, soit sous la forme de *preprint* (dans l'attente de leur publication).

Un premier papier publié dans la revue *Global Discourse* en mai 2021 a présenté l'hypothèse générale de la survenue d'une désorientation généralisée à plusieurs domaines à la suite des restrictions mises en place pour lutter contre la Covid-19.

Un second papier détaille le développement et la validation d'un instrument psychologique quantitatif permettant d'évaluer la désorientation temporelle et la désorientation sociale dans des situations de crise comme celle de la Covid-19.

Un troisième papier, accepté dans la revue *Phenomenology and the cognitive sciences*, conduit un examen phénoménologique de plus de 149 témoignages récupérés en mars 2021 en France et au Royaume-Uni (durant une période de couvre-feu en France) par un questionnaire qualitatif.

Un quatrième papier explore ces mêmes témoignages par l'angle d'une analyse thématique et à correspondances multiples. Cette analyse nous permet d'offrir une perspective plus descriptive sur l'ensemble des témoignages récoltés.

Un cinquième papier analyse 3 306 répondants ayant entièrement complété l'instrument quantitatif aux mois de mai et juin 2021, vers la fin du troisième et dernier confinement. L'échantillon est constitué d'étudiants du supérieur, réputés plus vulnérables durant la crise, ainsi que d'utilisateurs de Twitter.

— Production scientifique et valorisation

Fernandez-Velasco P., et al. (2021) The collective disorientation of the COVID-19 crisis, *Global Discourse*, 11(3), pp. 441-462. <https://doi.org/10.1332/204378921X16146158263164>.

Fernandez-Velasco P., et al. (2022) Development and validation of a quantitative instrument for measuring temporal and social disorientation in the Covid-19 crisis, *medRxiv* [preprint]. <https://doi.org/10.1101/2022.02.28.22270969>.

Fernandez-Velasco P., et al. (2022) Lost in pandemic time: A phenomenological analysis of temporal disorientation during the Covid-19 crisis, *PsyArXiv Preprints*. <https://doi.org/10.31234/osf.io/px7st>.

Perroy B., et al. (2022) Temporal disorientation and the Covid-19 crisis: Present episodic confusion, past-oriented sustained disbelief, and future-oriented anxiety are the three main ways in which people were temporally disoriented during the pandemic, *PsyArXiv Preprints*. <https://doi.org/10.31234/osf.io/k8p5c>.

Fernandez-Velasco P., et al. (2022) Social disorientation caused temporal disorientation during the Covid-19 pandemic: An analysis of 3308 responses to a quantitative questionnaire, *PsyArXiv Preprints*. <https://doi.org/10.31234/osf.io/e28pn>.

Casati R. (2020) Désorientation temporelle, prise de décision et crise du Covid-19, *EHESS Espace presse* [en ligne].

<https://www.ehess.fr/fr/carnet/coronavirus/d%C3%A9sorientation-temporelle-prise-d%C3%A9cision-et-crise-covid-19>.

Perroy B. (2020) Empêtrés dans la Covid-19. Revue d'une désorientation, *EHESS Espace presse* [en ligne].

<https://www.ehess.fr/fr/carnet/coronavirus/emp%C3%AAt%C3%A9s-dans-covid-19-revue-d-d%C3%A9sorientation>.

Roberto Casati : Ce que nous traversons se traduit en un sentiment : la désorientation, *France Culture*, 13 novembre 2020.

<https://www.radiofrance.fr/franceculture/roberto-casati-ce-que-nous-traversons-se-traduit-en-un-sentiment-la-désorientation-3241432>.

DisCovid-Instrument-Validation *Plos One* : <https://www.kaggle.com/code/gurchani/discovid-instrument-validation-plos-one>

Durée : 18 mois | Financement : 75 600 €

Coordination

Roberto Casati | roberto.casati@ens.fr

Institut Jean Nicod UMR 8129, CNRS, ENS

Flash Covid-19 | 2020

RegWet Réglementation des marchés aux animaux en Chine centrale : étude ethnographique sur la perception des risques zoonotiques après la crise de Covid-19

— Objectifs

Les premiers cas de Covid-19 ont été identifiés à proximité d'un marché aux animaux dans la ville de Wuhan. Même si elle ne suffit pas à expliquer la transmission du SARS-Cov-2 des chauves-souris aux humains, cette hypothèse a justifié un contrôle accru des marchés aux animaux dans toute la Chine et dans l'ensemble de l'Asie. Notre équipe d'anthropologues a décrit l'impact de ces mesures de contrôle sur les marchés aux animaux et la place de ces marchés dans la chaîne de consommation de viande. Nous avons identifié les acteurs en charge de l'encadrement de ces marchés pour comprendre comment ils ont saisi l'occasion de cette crise sanitaire pour renforcer leur contrôle, et nous avons interrogé les consommateurs sur ces marchés pour comprendre leur attachement à ces pratiques traditionnelles. Il s'agissait ainsi de saisir la crise sanitaire de Covid-19 comme un moment de transformation des relations entre humains et animaux en Asie dans le cadre des pratiques de consommation.

— Résultats majeurs

Notre équipe a étudié de façon comparative les marchés aux animaux dans trois pays asiatiques.

En Corée du Sud, une enquête de deux mois en novembre-décembre 2020 a été menée dans les villes de Kup'o, Kyöngdong et Moran. Elle a permis d'observer la réduction des marchés de viande de chien à la faveur de la réorganisation de l'urbanisme et des campagnes d'hygiène. Des entretiens ont été menés avec des vendeurs et des consommateurs de viande de chien, montrant la construction nationale de cette viande comme ressource énergétique, et avec des défenseurs des animaux opposés à cette pratique au nom du bien-être animal.

En Chine, une enquête de deux mois en mai-juin 2021 a été menée dans les environs de la ville de Chengdu. Elle a permis de décrire les pratiques des vendeurs de poulets vivants sur les marchés et les normes auxquelles ils doivent s'adapter depuis les mesures de gestion de la grippe aviaire, renforcées par la pandémie de Covid-19. L'accent a été porté sur les différentes conceptions de la fraîcheur en fonction de la disposition des aliments sur le marché et de la disponibilité de congélateurs, dans un contexte de concurrence entre marchés et supermarchés autour de la maîtrise de la chaîne du froid.

Au Cambodge, une enquête de deux mois en septembre-octobre 2021 a été menée à Phnom Penh et dans le nord du pays. Elle a permis de décrire les chaînes d'approvisionnement en animaux sauvages, absentes des deux autres enquêtes, et leurs usages à la fois alimentaires et médicinaux, mais aussi de souligner la place des animaux errants autour des marchés. Cette enquête a été menée en collaboration avec le projet ZooCov, également soutenu par l'ANR, pour des études épidémiologiques de la circulation des coronavirus chez les animaux sauvages au Cambodge.

Un colloque a été organisé en ligne en décembre 2021 pour comparer nos données ethnographiques avec celles d'anthropologues travaillant sur les marchés aux animaux en Afrique centrale et en Amérique du Sud.

— Production scientifique et valorisation

Dugnoille F., *et al.* Two dogs with one stone: Urban markets and the dog meat trade in South Korea, *Social Anthropology* (à paraître).

Keck F., *et al.* La régulation des marchés aux animaux pour les risques zoonotiques en Chine, *Métropoles* (à paraître).

Morvan A. Ethnographie multi-espèce des marchés aux animaux à Phnom Penh, *Anthropologie et Sociétés* (à paraître).

Durée : 33 mois | Financement : 186 300 €

Partenaires

Centre d'Études sur la Chine moderne et contemporaine, EHESS

Coordination

Frédéric Keck | keck.fred@gmail.com

Relations hommes/animaux : questions contemporaines, EHESS

Résilience Covid-19 | 2021

ArchiCOVID Des archives résilientes ?

Dynamiques sociales et logiques professionnelles de la collecte des traces de la pandémie en France

— Objectifs

Au printemps 2020, la crise sanitaire et l'expérience du confinement ont entraîné la mise en œuvre massive, par les institutions culturelles, de collectes de traces – photographies, récits, témoignages, etc. – auprès des citoyens. Cette participation citoyenne à la mise en archives de cette période « historique » devait renforcer la cohésion sociale et permettre une « résilience collective ». ArchiCOVID éprouve empiriquement, pour le cas français, la réalité de cette attente. Qui sont les citoyens qui ont effectivement participé à cette dynamique sociale (et ceux qui en sont absents) ? Quelles sont leurs attentes par rapport à la valorisation institutionnelle de leurs contributions, et quels effets celles-ci ont-elles eu sur eux ? Quel a été l'impact organisationnel de ces initiatives inédites sur les institutions patrimoniales qui ont bousculé leurs pratiques professionnelles habituelles ? ArchiCOVID utilise les méthodes de la sociologie pour répondre à ces questions.

— Résultats majeurs

Conduit par Sarah Gensburger (Directrice de recherche au CNRS) et Louis Gabrysiak (post-doctorant), ArchiCOVID a répertorié les initiatives de collecte et a créé un observatoire de ces pratiques, consultable sur <https://archicovid.huma-num.fr/s/ArchiCOVID/page/apropos>. Il a ensuite étudié les professionnels qui en furent à l'origine à travers des questionnaires et des entretiens. Il s'avère qu'une partie de la profession des archivistes a vu dans le développement de ces projets une occasion de se rapprocher du fameux public qui semble désertier les archives. Des citoyens ont effectivement répondu à ces appels et plébiscité les archives. Les questionnaires administrés auprès des participants indiquent toutefois que certaines catégories de la population sont pourtant restées à l'écart de cette collecte mémorielle. Une enquête (administrée par le CRÉDOC) auprès de l'ensemble des Français indique que conserver des documents et raconter son vécu est malgré tout passé par la tête de nombreux Français. Cela ouvre la voie à une réflexion pratique sur la manière de mettre en œuvre différemment de telles collectes. Tandis que des publications scientifiques sont en cours de préparation, plusieurs *working papers* sont déjà disponibles sur le site du projet, certains dessinent des comparaisons internationales avec l'Italie, l'Espagne, le Royaume-Uni et l'Amérique du Sud.

ArchiCOVID connaît actuellement deux prolongements : 1) il s'insère dans une recherche internationale coordonnée par Sarah Gensburger et dirigée par Orli Fridman, qui donnera lieu en 2023 à la publication d'un ouvrage comparatif chez Palgrave, intitulé *Did the Covid Pandemic Change Commemoration?* ; 2) ArchiCOVID a étudié des appels *ad hoc* à participation. Le projet Webmémoires, financé par le LabEx Passé dans le Présent, l'INA et la BNF, en constitue un prolongement comparatif, puisqu'il étudiera la manière dont les archives du web gardent trace de l'événement. Il a commencé le 1^{er} septembre 2022.

— Production scientifique et valorisation

Présentation du projet :

<https://archicovid.huma-num.fr/s/ArchiCOVID/page/apropos>

Basile R., *et al.* (2022) Collectes et archives du Covid en Italie, Working paper.

<https://archicovid.huma-num.fr/s/ArchiCOVID/media/245>.

Demange T., *et al.* (2022) Collectes et archives du Covid au Royaume-Uni et en Irlande, Working paper.

<https://archicovid.huma-num.fr/s/ArchiCOVID/media/249>.

Gabrysiak L., *et al.* (2022) Who are the Witnesses of the Covid-19 Lockdown? The Case of France, AHM Conference 2022, Amsterdam University Press.

<https://archicovid.huma-num.fr/s/ArchiCOVID/media/247>.

Gensburger S., *et al.* (2021) L'espace public du confinement. Archives, participation et inclusion sociale, *Revue d'histoire culturelle*, 2021(3).

<https://revues.mshparisnord.fr/rhc/index.php?id=662>.

Durée : 12 mois | Financement : 74 607 €

Partenaires

EA 7339, Université Paris Nanterre

Coordination

Sarah Gensburger | sgensburger@yahoo.fr

UMR 7220, Institut des sciences sociales du politique, CNRS, Université Paris Nanterre

Effets de l'épidémie et des mesures de gestion auprès des différentes populations

Les effets des confinements et des mesures de prévention sont étudiés au travers des facteurs de risque ou de protection, des dimensions psychologiques et de santé mentale (stress, anxiété, état dépressif, risque de suicide...) ⁽¹⁾, sanitaires (recours aux soins, addictions – y compris aux jeux en ligne ⁽²⁾ –, taux de positivité, statut nutritionnel ou obésité, activité physique...), sociales (conditions de logement) et économiques, ou encore du point de vue des capacités d'apprentissage et des performances cognitives ⁽³⁾.

Les conditions de l'accompagnement sociosanitaire, les actions sociales et le soutien social sont aussi pris en compte, de même que les capacités de résilience. Différentes populations sont considérées : population générale, enfants et adolescents ⁽⁴⁾, étudiants ⁽⁵⁾, familles, femmes, populations vulnérables et précaires (par exemple dans les squats familiaux ou collectifs ⁽⁶⁾, dans les centres d'hébergement pour les personnes en situation d'exclusion ⁽⁷⁾, migrants, exilés ⁽⁸⁾, personnes âgées ⁽⁹⁾). La question des violences conjugales fait l'objet d'une étude spécifique articulant le vécu des victimes, l'augmentation du contrôle spatial des conjoints violents permis par le confinement et l'analyse des effets des mesures mises en place et de l'action des professionnels ⁽¹⁰⁾. Le veuvage prématuré dû à la pandémie est étudié tant dans ses conséquences psychologiques qu'économiques ⁽¹¹⁾. PA-COVID atteste d'une accélération du déclin cognitif chez certaines personnes âgées.

Des effets de renforcement des inégalités et de la vulnérabilité sont diagnostiqués à la Réunion ⁽¹²⁾. De nouveaux profils de pauvreté sont repérés parmi les bénéficiaires d'une aide alimentaire ⁽¹³⁾.

Les effets des confinements et des mesures de prévention s'inscrivent dans diverses dimensions (psychologiques, sanitaires, économiques, territoriales) et se différencient dans des populations plus ou moins vulnérables. Les travaux conduits intègrent les actions mises en place par les différents acteurs publics ou associatifs.

Le projet EPIDEMIC met en évidence une association, dans les milieux socialement défavorisés, entre la vulnérabilité au SARS-CoV-2 et certains comportements compensatoires de l'anxiété (temps sur les écrans, grignotages, consommation d'alcool, sédentarité).

Les addictions aux jeux en ligne se développent dans certaines sous-populations ⁽¹⁴⁾, tandis que les conduites addictives des parents apparaissent liées aux difficultés émotionnelles et de comportement des enfants ⁽¹⁵⁾. Le projet COV-JEUNENFANT met en évidence des effets inattendus du confinement, le repli familial imposé entraînant une amélioration des relations parents-enfants.

MENTALPED décrit l'impact de la pandémie sur le recours à des soins en santé mentale chez les enfants et les adolescents, ECLIPSE met en évidence une surexposition des étudiants et étudiantes aux risques de dépression, tandis que COV'Etu montre que des programmes d'activité physique apportent une certaine protection contre ces risques et que LearninCov discute de la possible formation d'un cercle vicieux renforçant les inégalités parmi les étudiants, les plus vulnérables se révélant moins résilients face aux chocs liés à l'épidémie.

Les effets de la pandémie en termes d'augmentation des vulnérabilités et d'enjeux de justice sociale tiennent une place centrale dans les projets.

1. EPIDEMIC, TEMPO-COVID-19, COV'Etu, MENTALPED
2. TEMPO-COVID-19, CONGA
3. LearninCov
4. COV-JEUNENFANT, MENTALPED, DECHE
5. COV'Etu, ECLIPSE
6. EGALITES-Covid
7. ECHO
8. DECHE
9. PA-COVID
10. CO-VI-CO
11. WIDOW19
12. Ré-Conf-ISS
13. DISPOVER
14. Ré-Conf-ISS
15. CONGA
16. TEMPO-COVID-19

P. 374

BIEN-ÊTRE ET SANTÉ MENTALE

P.374 | EPIDEMIC

P.375 | TEMPO-COVID-19

P.376 | COV'Etu

P.377 | ECLIPSE

P.378 | MENTALPED

P.379 | CONGA

P. 380

POPULATIONS VULNÉRABLES : PRATIQUES DE PRÉVENTION ET ACTIONS D'ACCOMPAGNEMENT

P.380 | DECHE

P.381 | EGALITES-Covid

P.382 | ECHO

P.383 | PA-COVID

P.384 | COV-JEUNENFANT

P.385 | CO-VI-CO

P.386 | DISPOVER

P. 387

INÉGALITÉS SOCIALES ET INÉGALITÉS DE VIE

P.387 | Ré-Conf-ISS

P.388 | LearninCov

P.389 | WIDOW19

Flash Covid-19 | 2020

EPIDEMIC Déterminants et conséquences sociaux et psychosociaux de l'épidémie Covid-19 et le confinement de la population

— Objectifs

Au début de la pandémie, les déterminants socio-économiques et territoriaux de la Covid-19 étaient peu connus et méritaient d'être décrits afin de comprendre quelles populations étaient les plus à même d'être infectées, d'être hospitalisées et de mourir des suites de l'infection au SARS-CoV-2. Les mesures de confinement et d'isolement mises en place pour contrôler l'épidémie ont constitué une série d'événements sociaux et politiques majeurs. En combinant des approches issues de l'épidémiologie sociale, de la psychologie, de la philosophie sociale et de la sociologie, les objectifs du projet étaient de :

- 1) Décrire l'épidémiologie sociale de l'épidémie de Covid-19 en France, en termes démographiques, socio-économiques et territoriaux.
- 2) Examiner les conséquences, à différents temps de mesure, du confinement de la population imposé le lundi 16 mars à 12h, en termes psychologiques, socioculturels et économiques.

— Résultats majeurs

En utilisant les données de dépistage, en collaboration avec Santé publique France, nous avons montré que l'incidence du SARS-CoV-2 ainsi que les taux de positivité étaient plus élevés dans les zones les plus défavorisées que dans les zones les moins défavorisées, tandis que les taux de dépistage étaient plus faibles. Les taux d'incidence et de positivité sont restés plus élevés dans les zones les plus défavorisées au cours des deuxième et troisième confinements. Nos résultats mettent donc en évidence un gradient social positif entre la défavorisation et le risque d'être testé positif pour le SARS-CoV-2.

À l'instar des travaux scientifiques montrant que certaines personnes sont davantage susceptibles de développer des états de détresse psychologique et de stress favorisant le développement d'un état de stress post-traumatique, notre étude a mis en évidence certains facteurs pouvant favoriser l'apparition puis le maintien de ces troubles. Ainsi, l'anxiété, la dépression, l'isolement social, la durée de l'événement et la manière dont l'individu gère le stress et le régule sont des déterminants du stress aigu. La sensibilité à répondre au stress, et finalement la tendance à avoir vécu le confinement comme un événement traumatogène, sont corrélées comme

les autres facteurs psychologiques au genre, à l'âge, à certaines catégories socioprofessionnelles et au fait d'être considéré comme vulnérable au SARS-CoV-2, mais aussi à certains comportements compensatoires de l'anxiété (temps sur les écrans, grignotage, consommation d'alcool, sédentarité, etc.). Trois analyses ont été achevées sur des données d'entretien téléphoniques : réflexions méthodologiques et éthiques sur une expérience de recherche à distance ; organisation des temps domestiques dans les familles avec enfants : contraintes, ressources et négociations ; confinement et désstabilisation migratoire : le cas d'une famille marocaine.

— Production scientifique et valorisation

Khalatbari-Soltani S., et al. (2020) Importance of collecting data on socioeconomic determinants from the early stage of the COVID-19 outbreak onwards, *Journal of Epidemiology and Community Health*, 74(8), pp. 620-623.
<https://dx.doi.org/10.1136/jech-2020-214297>.

Neufcourt L., et al. (2021) Inégalités entre hommes et femmes face au risque d'infection par le virus SARS-CoV-2 durant le confinement du printemps 2020 en France, *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 11, pp. 196-205.

http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2021/11/pdf/2021_11_2.pdf.

Sordes F., et al. (2021) Détresse psychologique et sentiment de solitude : quels impacts du confinement lié à la Covid-19 dans la population française ?, *European Journal of Trauma & Disassociation*, 5(2), p. 100189.

<https://doi.org/10.1016/j.ejtd.2020.100189>.

Vandentorren S., et al. (2022) The effect of social deprivation on the dynamic of SARS-CoV-2 infection in France: a population-based analysis, *The Lancet Public Health*, 7(3), pp. e240-e249.

[https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(22\)00007-X](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(22)00007-X).

Site web contenant toutes les notes de synthèses :

<https://epidemic.hypotheses.org/category/hypotheses>

Durée : 23 mois | Financement : 49 609 €

Partenaires

EA 7419, Université de Toulouse | Centre d'Études et de Recherches en Psychopathologie et Psychologie de la Santé, Université de Toulouse | Laboratoire d'épidémiologie et analyses en santé publique : risques, maladies chroniques et handicaps, Université de Toulouse

Coordination

Michelle Kelly-Irving | michelle.kelly@inserm.fr
Institut Fédératif d'Études et de Recherches Interdisciplinaires Santé et Société FED 4142, Université de Toulouse

Flash Covid-19 | 2020

TEMPO-COVID-19 Impact de l'épidémie de Covid-19 et du confinement sur la santé mentale et les conduites addictives en population générale – une étude nichée au sein de la cohorte TEMPO

— Objectifs

Le projet TEMPO-COVID-19 étudie les conséquences de l'épidémie de Covid-19 et du confinement de la population sur la santé mentale et les conduites addictives (tabac, alcool, cannabis et autres drogues illégales), en prenant en compte les changements en termes de situation professionnelle et financière des personnes, ainsi que de la santé mentale ou des addictions préexistantes. Cette étude permettra notamment d'identifier les sous-groupes de personnes particulièrement vulnérables.

— Résultats majeurs

Entre avril 2020 et juin 2021, les participants de la cohorte TEMPO ont été contactés à neuf reprises, pour les interroger sur leurs conditions de vie et leur santé dans le contexte de cette première phase de l'épidémie de Covid-19. Les huit premiers recueils de données ont eu lieu exclusivement par questionnaire en ligne, et le dernier par questionnaire en ligne et questionnaire papier. Les analyses statistiques menées ont montré que les personnes qui avaient eu des symptômes d'anxiété et de dépression avant l'épidémie de Covid-19, celles qui ont rapporté des symptômes de Covid-19, ou qui ont connu des difficultés professionnelles ou financières, ont eu plus de difficultés de santé mentale pendant l'épidémie de Covid-19. Par ailleurs, les difficultés de santé mentale des participants étaient associées aux difficultés émotionnelles et de comportement de leurs enfants.

— Production scientifique et valorisation

Andersen A. J., et al. (2021) Symptoms of anxiety/depression during the COVID-19 pandemic and associated lockdown in the community: longitudinal data from the TEMPO cohort in France, *BMC Psychiatry*, 21(1), p. 381.

<https://doi.org/10.1186/s12888-021-03383-z>.

Mary-Krause M., et al. (2021) Impact of COVID-19-like symptoms on occurrence of anxiety/depression during lockdown among the French general population, *Plos One*, 16(7), p. e0255158.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255158>.

Moulin F., et al. (2022) Risk and protective factors related to children's symptoms of emotional difficulties and hyperactivity/inattention during the COVID-19-related lockdown in France: results from a community sample, *European Child Adolescent Psychiatry*, 31(7), pp. 1-12.

<https://doi.org/10.1007/s00787-021-01752-3>.

Varga T. V., et al. (2021) Loneliness, worries, anxiety, and precautionary behaviours in response to the COVID-19 pandemic: A longitudinal analysis of 200,000 Western and Northern Europeans, *The Lancet Regional Health – Europe*, 2, p. 100020.

<https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2020.100020>.

Keller A. (2022) Housing environment and mental health of Europeans during the COVID-19 pandemic: a cross-country comparison, *Scientific Reports*, 12, p. 5612.

<https://doi.org/10.1038/s41598-022-09316-4>.

Durée : 18 mois | Financement : 37 422 €

Coordination

Maria Melchior | maria.melchior@inserm.fr
UMR_S 1136, équipe ERES : équipe de recherche en épidémiologie sociale, Institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique

Résilience | 2021

COV'Etu Conséquences de la COVID-19 sur la santé des étudiants : effets sur leur mode de vie et leur état psychologique

— Objectifs

Les effets délétères de la pandémie sur la santé des étudiants sont désormais largement démontrés. Cependant, certains domaines de recherche sont encore sous-explorés. Notre projet se propose de combler des lacunes au travers de deux axes de recherche. Le premier vise à identifier les évolutions de la santé psychologique et du mode de vie des étudiants au cours de la seconde année de la pandémie, et à étudier le rôle de facteurs individuels et situationnels dans cette évolution. Notre deuxième axe de recherche se propose d'évaluer les effets de deux interventions innovantes (l'une axée sur le stress et l'apprentissage, l'autre sur la pratique d'une activité physique) sur la santé et le mode de vie des étudiants.

— Résultats majeurs

Au sein de notre premier axe de recherche, nous avons : 1) comparé différents indicateurs de santé mentale durant les différentes phases de la pandémie ; et 2) comparé les deux premières années de la pandémie de Covid-19. Nos résultats montrent que les effets psychologiques de la Covid-19 sont majorés à la fois par les confinements, et par la durée de la pandémie. Ces données relèvent la nécessité de continuer à porter une attention particulière à la santé mentale des étudiants dans les mois et années à venir.

Les données issues de notre axe 2 de recherche tendent à démontrer que notre intervention « Etu'Zen », centrée sur la gestion des émotions et l'apprentissage, dans son format en ligne ou en face-à-face, a des effets bénéfiques sur la santé mentale des étudiants, sur les processus psychologiques qui sous-tendent la santé mentale, ainsi que sur les stratégies d'apprentissage utilisées par les étudiants.

Dans la même lignée, nos données tendent à démontrer que notre intervention « Univ' en Forme », qui est un programme d'activité physique basé sur la coconstruction avec les étudiants, permet de favoriser chez ceux-ci une image corporelle plus positive, plus de motivation autodéterminée à réaliser une activité physique, plus de souplesse, et plus de pauses dites « actives », correspondant à des cassures des temps sédentaires au quotidien. Il nous semble important de relever le taux d'adhésion très élevé à ce programme. Plus précisément, 89 % des participants ont réalisé le programme dans son intégralité, et 86 % ont souhaité poursuivre ce type de dispositif au semestre suivant.

— Production scientifique et valorisation

Charbonnier E., et al. (2022) Effects of an online self-help intervention on university students' mental health during COVID-19: A non-randomized controlled pilot study, *Computers in Human Behavior Reports*, 5, p. 100175.
<https://doi.org/10.1016/j.chbr.2022.100175>.

Charbonnier E., et al. (2022) Two Years and Four Time Points: Description of Emotional State and Coping Strategies of French University Students during the COVID-19 Pandemic, *Viruses*, 14(4), p. 782.
<https://doi.org/10.3390/v14040782>.

Charbonnier E., et al. (2021) Étudiants en temps de confinement et au-delà, *La Presse Médicale Formation*, 2(3), pp. 267-272.
<https://doi.org/10.1016/j.lpmfor.2021.06.011>.

Charbonnier E., et al. (2021) Psychological Vulnerability of French University Students during the COVID-19 Pandemic: A Four-Wave Longitudinal Survey, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(18), p. 9699.
<https://doi.org/10.3390/ijerph18189699>.

Goncalves A., et al. (2021) University Students' Lifestyle Behaviors during the COVID-19 Pandemic: A Four-Wave Longitudinal Survey, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(17), p. 8998.
<https://doi.org/10.3390/ijerph18178998>.

Le Vigouroux S., et al. (2021) The Psychological Vulnerability of French University Students to the COVID-19 Confinement, *Health Education & Behavior*, 48(2), pp. 123-131.
<https://doi.org/10.1177/1090198120987128>.

Durée : 12 mois | Financement : 66 846 €

Coordination

Élodie Charbonnier | elodie.charbonnier@unimes.fr
Activités Physiques et Sportives et processus
PSYchologiques: recherches sur les Vulnérabilités
(APSY-V) , Université de Nîmes

Résilience | 2021

ECLIPSE Épidémie à Coronavirus : Étude de L'Impact et des Profils à risque Suicidaire en population Étudiante

— Objectifs

Les étudiants, déjà vulnérables au risque suicidaire, ont été considérablement fragilisés par l'épidémie de Covid-19 du fait de leur isolement, de leurs difficultés à suivre les cours à distance et de la chute de leurs ressources financières.

L'objectif du projet ECLIPSE est d'évaluer l'impact de l'épidémie sur la santé mentale et le risque suicidaire chez les étudiants, et spécifiquement de : 1) décrire l'impact de l'épidémie et des confinements sur la santé mentale des étudiants ; 2) identifier des profils à risque suicidaire dans ce contexte ; 3) analyser l'impact chez les étudiants en santé dans une approche mixte ; 4) décrire les fluctuations des pensées suicidaires et leur association avec la variabilité émotionnelle, par la méthode d'échantillonnage par l'expérience (ESM).

Notre projet, fortement pluridisciplinaire, a déployé des méthodes complémentaires à partir des données de la cohorte CONFINS : analyse statistique de questionnaires existants, entretiens semi-dirigés, ESM.

— Résultats majeurs

1) Les analyses montrent que, sur l'ensemble de la période considérée (mars 2020 – janvier 2021), les étudiants présentent des fréquences plus élevées de troubles psychiques que les non-étudiants, notamment de symptômes dépressifs (36,6 % contre 20,1 %), d'anxiété (27,5 % contre 16,9 %) et de pensées suicidaires (12,7 % contre 7,9 %).

Il existe des différences importantes entre étudiants et non-étudiants en fonction de la période épidémique. Plus précisément, chez les étudiants, les fréquences des symptômes dépressifs et d'anxiété étaient plus élevées pendant les confinements que pendant la période sans confinement. Ainsi, la fréquence des symptômes dépressifs pendant le premier confinement était presque deux fois plus élevée chez les étudiants que chez les non-étudiants (36,3 % contre 18,7 % ; $P < 0,0001$). Au cours de la deuxième période sans restrictions, la différence était atténuée et non statistiquement significative (27,1 % chez les étudiants contre 21,4 % ; $P = 0,0677$). Cependant, au cours du deuxième confinement, plus de la moitié des étudiants ont déclaré des symptômes dépressifs, contre environ un quart des non-étudiants (53,6 % contre 27,1 % ;

$P < 0,0001$). Ce sur-risque chez les étudiants a été confirmé par des analyses de régression logistiques multivariées.

2) Dans une étude transversale portant sur 1 913 étudiants universitaires français, ceux qui déclaraient des niveaux élevés de sentiment de solitude avaient un risque quatre fois plus élevé de pensées suicidaires (RCa : 4,34 ; IC à 95 % : 3,17-5,95). Cette association était indépendante du niveau de symptômes dépressifs. Environ la moitié des pensées suicidaires pouvaient être attribuées à la solitude. La solitude perçue devrait être intégrée dans l'évaluation du risque de suicide, et les interventions pour faire face à la solitude devraient être considérées comme un moyen de réduire le risque suicidaire dans les groupes vulnérables, comme les étudiants universitaires.

— Production scientifique et valorisation

Macalli M., *et al.* (2021) A repeated cross-sectional analysis assessing mental health conditions of adults as per student status during key periods of the COVID-19 epidemic in France, *Scientific Reports*, 11(1), p. 21455.

<https://doi.org/10.1038/s41598-021-00471-8>.

Covid-19 : Le lourd impact de l'épidémie sur la santé mentale des étudiants, notamment pendant les périodes de confinements (2021), Communiqué de presse Inserm.

<https://presse.inserm.fr/covid-19-le-lourd-impact-de-lepidemie-sur-la-sante-mentale-des-etudiants-notamment-pendant-les->

Verdo Y. (2021) Santé mentale : le lourd tribut des étudiants au Covid-19, *Les Échos*, 12 novembre.

<https://www.lesechos.fr/idees-debats/sciences-prospective/sante-mentale-le-lourd-tribut-des-etudiants-au-covid-1363179>.

Bauer C. (2021) Santé mentale. Le mal-être des étudiants progresse, *L'Humanité*, 10 novembre.

<https://www.humanite.fr/societe/sante-mentale/sante-mentale-le-mal-etre-des-etudiants-progresse-727202>.

Durée : 19 mois | Financement : 79 744 €

Coordination

Christophe Tzourio | christophe.tzourio@u-bordeaux.fr
U 1219, équipe Épidémiologie intégrative et génétique du vieillissement cérébral et vasculaire (Healthy),
Université de Bordeaux

Résilience Covid-19 | 2021

MENTALPED Impact de la pandémie Covid-19 sur l'utilisation des soins en santé mentale chez les enfants et les adolescents

— Objectifs

Les conséquences de la pandémie de Covid-19 sur la santé mentale des jeunes enfants et adolescents sont actuellement inconnues. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact de la pandémie de Covid-19 sur l'utilisation des ressources médicales en santé mentale notamment : les prescriptions de médicaments psychotropes ; les consultations en soins primaires ; les hospitalisations et les visites aux urgences pour des motifs de santé mentale, y compris tentatives de suicide, chez les enfants et adolescents en France.

Il s'agit d'une étude de cohorte nationale basée sur des données de remboursement de soins en santé du Système national des données de santé (SNDS), des données médico-administratives hospitalières (PMSI) et de délivrance de médicaments et de consultations en soins primaires (X-ponent et LPD d'IQVIA France) en France.

Les données ont été recueillies entre le 1^{er} janvier 2016 et le 1^{er} juin 2022.

— Résultats majeurs

Les premiers résultats de cette étude concernent les hospitalisations et visites aux urgences pour motifs de santé mentale comprenant les tentatives de suicide. Un total de 852 304 hospitalisations, correspondant à 340 732 enfants et adolescents, ont été analysées : 751 900 (88 %) d'entre elles étaient motivées par un trouble de santé mentale (codes F00-F99 de la classification ICD-10) et 100 404 (12 %) suite à une tentative de suicide. En comparant les caractéristiques des hospitalisations avant et après la pandémie (mars 2020), on note que la proportion des filles et des adolescents, tout sexe confondu, hospitalisés pour motif de santé mentale a augmenté. Également, la proportion des filles et des patients ayant un niveau socio-économique bas hospitalisés pour tentatives de suicide a augmenté après le début de la pandémie. Des variations dans le nombre d'hospitalisations par région et dans la nature des troubles de santé mentale nécessitant une hospitalisation ont également été observées entre les deux périodes. Les variations temporelles sont en cours d'analyse et feront prochainement l'objet d'une publication scientifique.

L'analyse des consultations en soins primaires est en cours, les données ayant été réceptionnées durant l'été 2022. Enfin, les prescriptions de médicaments psychotropes seront analysées ultérieurement, car l'accès aux données SNDS est en cours de traitement par la CNAM (dossier soumis en décembre 2021). Le projet a été prolongé jusqu'au 1^{er} mars 2023, date d'envoi du rapport final.

Durée : 12 mois | Financement : 79 239 €

Coordination

Florentia Kaguelidou | florentia.kaguelidou@aphp.fr
Centre d'investigations cliniques, Pharmacologie
Clinique Pédiatrique, Hôpital Robert-Debré, Assistance
Publique – Hôpitaux de Paris

Résilience | 2021

CONGA Impact de la pandémie de Covid-19 sur l'activité de jeu d'argent en ligne en France et en Suède

— Objectifs

Les conséquences à long terme de la pandémie de Covid-19 sur les problèmes de jeux de hasard et d'argent (JHA) en ligne ont été une source d'inquiétude pour les autorités de santé publique.

Le projet CONGA vise à mesurer l'impact de la pandémie sur les activités de JHA en ligne et l'utilisation des outils de jeu responsables, et de comparer cet impact entre la France et la Suède, à partir de l'analyse des données de comptes de jeu.

À ce jour, l'analyse des métadonnées suédoises (article soumis) indique des variations importantes d'activité pendant la période de confinement, suivies d'une normalisation à un niveau global. Les données françaises sont en cours d'analyse, et permettront de prendre en compte la chronologie des événements de jeu.

Enfin, une analyse des trajectoires de jeu à un niveau plus individuel est prévue, permettant l'identification de sous-populations de joueurs particulièrement à risque d'augmenter leur activité de jeu en réponse à la crise sanitaire.

— Résultats majeurs

Ce projet a permis la mise en place d'une nouvelle collaboration entre notre équipe (service d'addictologie, CHU de Nantes/UMR Inserm 1246, Nantes Université) et l'équipe du Pr Anders Hakansson (Clinical addiction research unit, Lund University, Suède).

Il a également permis la mise en place d'une thèse de doctorat en cotutelle entre Nantes Université et l'Université de Lund en Suède, pour une doctorante en biostatistique. Celle-ci, salariée du CHU de Nantes rémunérée grâce aux différents financements obtenus pour cette étude (dont le financement de l'ANR), développe des méthodes spécifiques pour analyser l'impact de la pandémie sur les activités de jeu en ligne. Elle a notamment permis d'intégrer la chronologie des événements de jeu pour bien distinguer l'impact qui relève de la pandémie de celui lié au report des événements de jeu (compétitions sportives, notamment) ou aux fluctuations habituelles (montant des jackpots pour les loteries, par exemple). Ce facteur modulateur, bien que pouvant largement influencer l'activité de jeu, n'a, à ce jour, jamais été pris en compte dans les articles déjà publiés au niveau international sur l'impact de la pandémie sur l'activité de jeu.

De même, l'analyse prévue sous forme de trajectoires à un niveau individuel, et non macro comme pour les études publiées sur le sujet, est une originalité importante, et fera l'objet de développements statistiques spécifiques. À ce sujet, de nouveaux questionnements sont apparus lors de la recherche des meilleures méthodes pour répondre à la question, et plusieurs stratégies méthodologiques sont actuellement à l'étude, certaines impliquant une nouvelle collaboration avec un chercheur spécialisé dans les modèles de segmentations (ruptures) [V. Brault, maître de conférences à l'Université Grenoble Alpes].

Les analyses sont encore en cours, une partie des données étant toujours en attente (données reçues de la part de l'autorité nationale de régulation des jeux, l'ANJ – Autorité nationale des jeux).

— Production scientifique et valorisation

Projet en cours – un rapport sera envoyé à l'Autorité nationale des jeux en France.

Résultats de l'analyse sur les données suédoises communiqués à l'International Conference on Behavioral Addictions en juin 2022.

Durée : 18 mois | Financement : 63 061 €

Partenaires

Lund University, Suède

Coordination

Gaëlle Challet-Bouju | gaelle.bouju@chu-nantes.fr
Service d'addictologie, CHU de Nantes

Flash Covid-19 | 2020

DECHE Droits des Exilés en temps de Crise :
Hospitalité et Engagement

— Objectifs

Le confinement de la population instauré en mars 2020 a eu des effets sur le rôle des acteurs sociaux impliqués avec les personnes exilées. En tant que chercheurs engagés dans le champ associatif à Rennes, nous nous sommes interrogés sur nos contributions possibles durant cette crise durable. Depuis mai 2020, nous nous impliquons ainsi en analysant les organisations de l'accueil des personnes exilées et les parcours migratoires, particulièrement ceux des jeunes.

Notre recherche a été pilotée par une équipe composée de jeunes membres de l'Association d'Ici ou d'Ailleurs, d'universitaires du laboratoire Arènes et de membres de Coop'Eskemm. Nous avons initié notre travail par trois enquêtes sociologiques pour comprendre les changements concernant les précarités résidentielles, alimentaires et éducatives. Nos méthodes de récolte de données sont basées sur les expériences de l'équipe mixte constituée pour la recherche, sur des observations de situations associatives et sur des entretiens.

— Résultats majeurs

Notre travail sur l'éducation a mis en avant le rôle fondamental des continuités des engagements de certains acteurs, pour faire face aux difficultés de la « continuité éducative » à prendre en compte les situations des jeunes marginalisés, comme celles des enfants vivant en squat ou des étudiants en situation de grande précarité. En matière d'hébergement et d'alimentation, une pluralité d'initiatives d'aides inconditionnelles a été initiée durant le confinement. La « mise à l'abri » décidée par l'État n'a pas perduré, alors qu'un système d'aide alimentaire inconditionnelle locale, initié par des associations avec le soutien de la municipalité, existe toujours actuellement. La comparaison de nos deux enquêtes sur les précarités alimentaires et résidentielles nous a ainsi permis de proposer des explications aux tensions politiques locales, dominées habituellement par des logiques de conditionnalité dans l'attribution des aides publiques.

Au niveau méthodologique, la composition d'une équipe de recherche professionnelle en tant que « chercheur commun » a permis de préciser certaines difficultés. Le soutien aux travaux académiques d'étudiants a permis de travailler le rôle

de la recherche dans la formation universitaire. Le lien avec plusieurs associations locales fut l'occasion de penser la mobilisation des méthodes de récolte des données au service des capacités de recherche associatives, tout en travaillant la scientificité des démarches engagées. Le programme « Humanités en Quarantaine ? », en lien avec les groupes locaux de SOS Méditerranée et de la Cimade, a questionné les temporalités de la recherche participative.

Cette dernière création fut mise en perspective avec celle de la recherche Migsan. Nous poursuivons par ailleurs nos travaux sur la place de l'université comme lieu de création des savoirs en commun, par le partenariat « Opening Universities for Youth in Europe ».

— Production scientifique et valorisation

Loncle, P., et al. (2022) Participation Through Learning: Supporting Young People in Exile, in : *Youth Participation and Learning: Supporting Young People in Exile*, 7 (YPLP), pp. 89-105.

https://doi.org/10.1007/978-3-030-92514-7_6.

Poisson F., et al. (2022) Les personnes exilées et les associations locales en temps de pandémie : d'une crise à l'autre, *Lien social et politiques*, 88, pp. 152-171.

<https://doi.org/10.7202/1090985ar>.

Hamdani S. (2021) De la recherche participative à une autonomie réflexive. L'exemple du projet de recherche 'Droits des Exilés en tant de Crise : Hospitalité et Engagement', *EHESP* [en ligne], mémoire de Master.

https://documentation.ehesp.fr/memoires/2021/m2enjeu/sophia_hamdani.pdf.

<https://covidexil.hypotheses.org/a-propos>.

Durée : 24 mois | Financement : 192 240 €

Partenaires

Coop Eskemm

Coordination

Fransez Poisson | fransez@coopeskemm.org
Arènes, Université de Rennes

Résilience Covid-19 | 2021

EGALITES-Covid Étude de la gestion et des apprentissages dans la lutte contre l'infection et la transmission du virus en squats de la Covid-19

— Objectifs

La recherche s'est intéressée aux manières dont la période de pandémie, et les mesures sanitaires qui l'ont accompagnée, ont impacté les trajectoires et le vécu d'une population aux précarités multiples : les personnes migrantes habitant en squats. Il s'agissait d'observer et de mieux comprendre le rapport à la Covid-19 et plus largement à la santé de ces personnes, mais aussi d'analyser les effets des interventions sociosanitaires dans ces lieux et sur les trajectoires de soin des personnes. Pour redonner à voir la diversité des squats de pauvreté, la recherche a comparé deux types de lieux, les squats collectifs et les squats familiaux, afin d'observer les différences dans la gestion de la Covid-19, les rapports aux soutiens et les trajectoires de soins.

L'enquête qualitative de terrain a ainsi porté sur deux squats collectifs et trois squats familiaux, et a consisté en des observations dans ces lieux et des entretiens semi-directifs avec des personnes habitant ces lieux et des soutiens.

— Résultats majeurs

Le projet a mis en avant les effets contrastés de la période de pandémie sur la population d'enquête. De manière générale, même si la pandémie et les mesures sanitaires ont entraîné des contraintes supplémentaires, la période n'apparaît pas comme un moment d'exception ou d'augmentation intense des difficultés pour les habitantes et habitants aux trajectoires déjà très chaotiques et instables. Des adaptations ont ainsi été nécessaires, comme la vaccination pour l'accès au passe sanitaire, mais l'amélioration des conditions de vie (par le logement notamment) et l'accès à la régularisation se sont maintenus comme objectifs prioritaires pour ces populations. Logement et stabilité administrative sont ainsi apparus comme les priorités absolues des personnes, la santé étant souvent pensée en lien avec ces objectifs. Les personnes font

part de préoccupations autour de la santé, mais elles y associent l'accès à une situation administrative et de logement stabilisée. La mobilisation sanitaire liée à la Covid-19 n'a pas changé cette situation et ce rapport à la santé, induit par la condition migrante et les modes de gestion des populations étrangères par les États européens. Elle a cependant transformé une partie des interventions mises en place dans ces lieux. Toutes les organisations de soutien ont ainsi fait part d'une remobilisation de leurs efforts autour des besoins vitaux des personnes au début de la pandémie. Lors du premier confinement, les organisations du mouvement squat, dont l'activité était d'habitude davantage tournée vers l'ouverture et le maintien des squats, ainsi que vers le soutien, administratif, juridique, politique et matériel aux habitantes et habitants, ont mis en place une aide alimentaire à grande échelle qui s'est arrêtée à la fin du confinement. Quant aux organisations sanitaires, elles ont plus durablement réorienté leurs actions autour de la Covid-19, en suivant les séquences de la pandémie – prévention/dépistage/vaccination –, parfois en décalage avec les attentes des personnes.

— Production scientifique et valorisation

Beltran G., *et al.* (2022) Penser les trajectoires de santé précarisées à travers la crise sanitaire : le cas des personnes migrantes en squat. Journée d'étude organisée par l'IFERISS, 14 avril.

Faya-Robles A., *et al.* (2022) Intervenir auprès des migrant.e.s de squats en temps de covid : entre urgences et permanences. Journée d'étude organisée par l'IFERISS, 14 avril.

Présentation des résultats d'enquête auprès des professionnels de la Plateforme Santé Précarité. Hôpital Joseph Ducuing, Toulouse, 1^{er} mars.

Faya Robles A., *et al.* (2022) Covid en squat : la santé de migrant-es à la lumière de la pandémie. Colloque international francophone multisite de l'AMADES, 15-17 juin.

Durée : 12 mois | Financement : 77 421 €

Partenaires

UMR 8590, Institut d'histoire et de philosophie des sciences et des techniques, Université Paris Cité |
UMR 1295, Université de Toulouse

Coordination

Christine Mennesson |
christine.mennesson@sciencespo-toulouse.fr
FED 4142, Institut Fédératif d'Études et de Recherches Interdisciplinaires Santé Société, Université Toulouse III

RA-Covid-19 – Vague 9 | 2020

ECHO Perceptions et impact de l'épidémie liée à la Covid-19 dans les centres d'Hébergements pour les personnes en situation d'exclusion**Objectifs**

L'étude ECHO est une étude épidémiologique transversale de méthodes mixtes, conduite en deux vagues aux printemps 2020 et 2021. L'objectif était de décrire l'état de santé ainsi que les perceptions, connaissances et pratiques relatives à l'infection à la Covid-19, à la prévention de la maladie, et à l'impact des mesures de prévention parmi des personnes à la rue ou hébergées dans des centres à Paris ou Lyon pendant le premier confinement de 2020, ainsi qu'un an après. Les enquêtes ont été administrées par des enquêteurs formés dans la langue choisie par les participants, avec l'aide d'interprètes par téléphone. En 2020, les centres d'hébergement utilisés pour le recrutement ont accueilli 929 personnes, dont 666 étaient présentes. Parmi les personnes invitées à participer, 535 ont accepté. En 2021, 635 personnes étaient présentes et 521 ont participé.

Production scientifique et valorisation

Longchamps C., et al. (2021) COVID-19 vaccine hesitancy among persons living in homeless shelters in France, *Vaccine*, 39(25), pp. 3315-3318.

<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.05.012>.

Longchamps C., et al. (2021) Connaissances, attitudes et pratiques liées à l'épidémie de Covid-19 et son impact chez les personnes en situation de précarité vivant en centre d'hébergement en France : premiers résultats de l'étude ECHO, *Bull Epidémiologique*, 1 [en ligne].

<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/magazines-revues/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-12-janvier-2021-n-1-serie-covid-19>.

Longchamps C. (2021) Migrants en centres d'hébergement : impact de la Covid-19 et adhésion aux mesures de prévention, *La Santé en action*, 455, pp. 20-23 [en ligne].

<https://www.santepubliquefrance.fr/docs/migrants-en-centres-d-hebergement-impact-de-la-covid-19-et-adhesion-aux-mesures-de-prevention>.

Durée : 18 mois | Financement : 114 985 €

Partenaires

UMR_S 1136, Institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique

Coordination

Simon Ducarroz | simon.ducarroz@inserm.fr

Health Services and Performance Research, Université Claude Bernard Lyon 1

Flash Covid-19 | 2020

PA-COVID Attitudes et comportements des personnes âgées face à la crise de la Covid-19 (PA-COVID) : une enquête prospective en population générale

— Objectifs

Face aux crises sanitaires, les personnes âgées figurent parmi les plus à risque, comme le montrent les statistiques de mortalité liée à la Covid-19 dans tous les pays. Au-delà des aspects médicaux, des spécificités qui relèvent du fonctionnement psychologique et de l'environnement social pourraient contribuer à cet état de fait. Quelques jours après le début du premier confinement, l'enquête PA-COVID a été lancée afin d'étudier les questions suivantes : 1) quels étaient les attitudes, le vécu psychologique et social des personnes âgées face au confinement et à la crise de la Covid-19 ; 2) dans quelle mesure ce vécu a-t-il eu un impact sur la santé, la mortalité et les capacités de résilience des personnes âgées ?

L'enquête est adossée à trois cohortes épidémiologiques. Via des entretiens téléphoniques conduits par des psychologues, l'objectif était de recueillir une série d'indicateurs sur les attitudes, le vécu psychologique et social des personnes âgées face au confinement et à la crise.

— Résultats majeurs

La première vague de l'enquête s'est déroulée pendant le confinement, la deuxième deux à trois mois post-confinement, et la troisième 12 mois plus tard. Si d'autres études dans le monde ont été initiées pendant cette période pour étudier les conséquences de la pandémie sur la santé mentale des personnes âgées, la majorité de ces études repose sur des enquêtes en ligne. Or, la fracture numérique chez les personnes âgées implique que celles qui répondent ne sont généralement pas représentatives de l'ensemble de la population âgée. En optant pour un mode de recrutement et d'interview différent, cette enquête permet de prendre en compte la population âgée dans sa grande variabilité.

Les résultats mettent en évidence un paradoxe. Les personnes âgées, malgré un âge avancé (âge moyen 88 ans) et le fait que près de la moitié vivait seule à domicile pendant le confinement, ont montré globalement une bonne connaissance de la pandémie, des gestes et mesures gouvernementales, et ont fait preuve de stratégies d'acceptation et d'adaptation. Près de 20 % ont eu accès à des outils numériques pour communiquer avec leurs proches. Les marqueurs de santé mentale suggèrent que les personnes âgées n'ont pas vécu cette crise de manière « catastrophique ». Des résultats suggèrent également un vécu moins négatif en milieu rural qu'en ville, par le soutien social perçu et un objectif supérieurs, et des conditions de confinement plus favorables. Les capacités d'adaptation des personnes âgées leur ont permis d'affronter cette crise avec une certaine forme de résilience, mais d'autres résultats montrent que la pandémie et les restrictions sociales ont eu un impact négatif sur les fonctions cognitives. En effet, une analyse, comparant la trajectoire de déclin cognitif observée au cours des suivis ayant précédé la pandémie entre celle observée depuis le début de la pandémie, montre une accélération du déclin cognitif.

— Production scientifique et valorisation

Amieva H., et al. (2021) Older People Facing the Crisis of Covid-19: Between Fragility and Resilience, *The Journal of Frailty & Aging*, 10(2), pp. 184-186.

<https://doi.org/10.14283/jfa.2020.60>.

Amieva H., et al. (2022) Longitudinal Study of Cognitive Decline before and after the COVID-19 Pandemic: Evidence from the PA-COVID Survey, *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 51(1), pp. 56-62.

<https://doi.org/10.1159/000521999>.

Hernández-Ruiz V., et al. (2021) Older Adults and the COVID-19 Pandemic, What About the Oldest Old? The PACOVID Population-Based Survey', *Frontiers in Psychiatry*, 12, p. 1459.

<https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.711583>.

Pérès K., et al. (2021) Living in rural area: A protective factor for a negative experience of the lockdown and the COVID-19 crisis in the oldest old population, *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 36(12), pp. 1950-1958.

<https://doi.org/10.1002/gps.5609>.

Sendra M., et al. (2022) Psychometric properties of the Perceived Social Support Questionnaire (PSSQ), a new measure of perceived social support among older adults, *Aging Mental & Health*, 27, pp. 1-8.

<https://doi.org/10.1080/13607863.2022.2102142>.

Amieva H., et al. (2021) PACOVID, une enquête en population sur les effets du confinement et de la pandémie chez les personnes âgées : premiers résultats, *Neuropsychologie*, 13(2), pp. 133-138.

<https://www.jle.com/10.1684/nrp.2021.0672>.

PA-COVID a donné lieu à cinq présentations orales dans des congrès nationaux et internationaux faisant référence dans le domaine de la gériatrie.

Les résultats de PA-COVID ont été présentés dans une manifestation grand public (Semaine de la mémoire, Tours 2021).

Durée : 18 mois | Financement : 58 240 €

Coordination

Hélène Amieva | helene.amieva@u-bordeaux.fr
Psychoépidémiologie du vieillissement et des maladies chroniques SEPIA, Université de Bordeaux

RA-Covid-19 – Vague 2 | 2020

COV-JEUNENFANT Vécu des familles d'enfants (de la naissance à 6 ans) durant le confinement**— Objectifs**

Nous avons entrepris une approche quantitative via un questionnaire en ligne pour entreprendre cette étude rapidement, et prendre la pandémie et le confinement « en marche », sachant qu'il n'est pas si simple de mener des enquêtes sur et auprès des familles ayant de jeunes enfants, qui plus est dans un contexte général des plus préoccupants. Notre population d'étude est composée de 490 personnes interrogées : 88 % de mères ; 12 % de pères. Malgré un échantillon de familles plutôt favorisées, les résultats incitent à considérer que le confinement a aggravé les inégalités sociales antérieures (foyers monoparentaux ou enfant présentant une difficulté développementale). Certaines personnes indiquent que le confinement a eu des effets inattendus : le « repli familial » imposé a entraîné des effets bénéfiques, laissant supposer que la charge mentale antérieure pour concilier vie familiale et vie professionnelle est, de façon générale, trop importante pour de nombreux foyers en France.

— Résultats majeurs

Malgré les efforts entrepris, le nombre de personnes interrogées en situation de pauvreté/précarité est resté faible (ce que l'on retrouve dans la majorité des enquêtes, notamment quand elles sont menées en ligne). Pour franchir ce verrou, nous avons entrepris, à la suite de l'approche quantitative, une enquête qualitative nous permettant d'explorer de façon plus fine le vécu des parents et des enfants en situation de précarité (n = 20). Les familles ont su et pu mobiliser des ressources pour que les relations familiales ne se détériorent pas malgré le contexte contraint et inédit, réduisant ainsi les écarts éventuels avec les familles mieux nanties en termes de conditions de vie. Les familles pauvres ont dû composer avec un espace restreint, des logements en surpopulation ne permettant pas à chacun de s'isoler. L'école à la maison a entraîné une charge accrue, comme cela a été constaté dans des enquêtes à grande échelle (Albouy et Legleye : 2020). S'agissant du temps consacré aux écrans, toutes les familles en situation de pauvreté ont témoigné d'un usage des écrans augmenté, mais négocié au niveau parental. La diminution de l'aide et des activités informelles, couplée à une augmentation des dépenses, essentiellement alimentaires, rendent les ménages les plus pauvres, dont la part des dépenses préengagées est la plus importante, davantage exposés à une insécurité matérielle, d'autant plus que les familles modestes avec enfants n'ont pas pu bénéficier des subventions de restauration scolaire ou de prise en charge des repas et des couches à la crèche.

Par ailleurs, ce questionnaire a été remanié pour être adapté à la population québécoise. Entre le 3 mai et le 30 juin 2020, 124 parents ayant au moins un enfant de moins de 6 ans ont répondu au questionnaire. L'analyse des résultats est en cours.

— Production scientifique et valorisation

Moscaritolo A., et al. (2021) Vécu de familles monoparentales avec jeunes enfants durant le premier confinement lié à la COVID-19 en France, *Rivista Italiana di Educazione Familiare*, 19(2), pp. 201-216.

<https://doi.org/10.36253/rief-10179>.

Zaouche Gaudron C., et al. (2022) Situations de vulnérabilités familiales et pandémie COVID-19, *Pratiques Psychologiques* [preprint].

<https://doi.org/10.1016/j.prps.2022.01.003>.

Pinel-Jacquemin S., et al. (2022) Modifications des relations intrafamiliales dans les familles françaises de jeunes enfants pendant le premier confinement lié à la COVID-19, *Psychologie Française*, 47(3), pp. 181-201.

<https://doi.org/10.1016/j.psfr.2022.02.002>.

Pinel-Jacquemin S., et al. (2022) Lockdown in France and families of young children with special needs, *Frontiers in Psychology*, 26 avril.

<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.781030>.

Ratinaud P., et al. (2022) Temporalités en tension de parents de jeunes enfants confinés, *Temporalités* [en ligne], 34-35.

<https://doi.org/10.4000/temporalites.9083>.

Zaouche Gaudron C., et al. (2022). Document de valorisation : <https://beco.univ-tlse2.fr>

Durée : 15 mois | Financement : 129 541 €

Partenaires

UMR 5193 Lisst | EA 4175 LASSP | EA 827 LERASS |
UMR 5044 Certop | UMR 1027 | EA 7419 Cresco | UMR 8562
EHESS | CHU de Toulouse | Association Occitadys |
GIS BECO-UFTMiP

Coordination

Chantal Zaouche - Gaudron |
chantal.zaouche@univ-tlse2.fr
GIS Bébé, petite Enfance en Contextes BECO-UFTMiP

RA-Covid-19 – Vague 6 | 2020

CO-VI-CO Conséquences spatiales des politiques publiques menées pendant la crise de la Covid-19 sur les Violences et la surveillance CONjugales

— Objectifs

Le projet de recherche avait pour objectif de comprendre les effets de la crise sanitaire sur les violences conjugales et leur prise en charge. L'hypothèse centrale était que les violences conjugales comportaient une dimension spatiale allant dans le sens d'une limitation progressive de la portée des pratiques spatiales de la victime que le confinement ne pouvait que renforcer et donc mettre en évidence. Pour ce faire, une double enquête par entretien a été menée auprès des femmes victimes de violence (25) et du personnel professionnel les accompagnant (56). Deux départements ont été choisis comme études de cas : l'Isère et la Haute-Garonne, qui présentent des territoires divers, mais comparables. La période concernée par l'enquête s'est étendue de mars 2020 à mars 2021. Une enquête de mobilité en population générale a également été menée auprès de 3 000 répondants et répondantes des Régions Auvergne Rhône-Alpes et Occitanie, pour évaluer la dimension genrée des effets de la crise sur les mobilités.

— Résultats majeurs

Les mesures prises en réponse à la propagation de l'épidémie ont contribué à creuser les inégalités de genre, y compris en termes de pratiques spatiales. Tandis que les enquêtes de mobilité menées depuis les années 1970 reflétaient une tendance vers une plus grande égalité, celle menée au début de l'année 2021 a montré que la crise sanitaire a eu pour effet, un temps, de renvoyer les femmes aux tâches du *care* – c'est-à-dire à l'entretien matériel du foyer et au soin affectif aux proches – et, ce faisant, d'accentuer les différences genrées de mobilité.

La crise sanitaire n'a pas radicalement bouleversé l'exercice ni le vécu des violences conjugales, mais a renforcé des dynamiques existantes au sein du couple, en particulier celles qui conduisent à un contrôle spatial et à une déprise spatiale. Le cas des femmes séparées de leur partenaire violent, en revanche, est plus spécifique à la crise, dans la mesure où le confinement a réduit les possibilités pour leur ex-partenaire d'entrer physiquement en contact avec elles. Avec l'arrêt du travail et la fermeture des écoles, les femmes séparées ont pu vivre le confinement comme une « bulle ». On retiendra de leur expérience que ce n'est pas tant le départ des femmes qui garantit leur protection que le fait de maintenir l'auteur à distance ; cela confirme que la prise en charge des auteurs doit être considérée comme un levier de lutte contre les violences conjugales.

Le travail d'accompagnement des femmes au départ du foyer et à la réinsertion sociale a lui été bousculé, plutôt que bouleversé par la crise sanitaire (mais tout de même fortement bousculé), et là encore du fait d'une accentuation générale des inégalités, et spécifiquement de celles qui sont issues des rapports de domination de genre, tels que la division genrée du travail. Car les personnels professionnels qui interviennent dans le champ des violences conjugales sont, hormis parmi les forces de l'ordre, très majoritairement des femmes.

— Production scientifique et valorisation

Tillous M. (dir.) *Espace, genre et violences conjugales : ce que révèle la crise de la Covid-19*, Vincennes, Presses universitaires de Vincennes, coll. « GéoTraverses », 2022, 160 p.

Tillous M. (2022) Interview sur la géolocalisation et les (cyber) violences conjugales, *Hypothèses* [en ligne]. <https://anrcovico.hypotheses.org/>.

Durée : 12 mois | Financement : 145 672 €

Partenaires

EA 4455, Université Paris-Saclay | UMR 7217, Centre de recherches sociologiques et politiques de Paris

Coordination

Marion Tillous | marion.tillous@univ-paris8.fr
UMR 8238, Laboratoire d'études sur le genre et la sexualité, Université Paris Vincennes Saint-Denis – Paris 8

Résilience Covid-19 | 2021

DISPOVER Dynamiques de la pauvreté en temps de Covid-19**— Objectifs**

Les ménages aux conditions de vie les plus précaires sont les plus durement affectés par la crise engendrée par l'épidémie de Covid-19, du fait d'une plus grande exposition aux risques sanitaires et aux conséquences économiques et sociales de la crise. Faute de données adéquates et rapidement mobilisables, les décideurs publics manquent d'informations fiables sur la nature des impacts de la crise sur la pauvreté à court et moyen termes, ce qui constitue un frein majeur à l'implémentation de mesures à même d'en limiter les impacts.

Le projet DISPOVER, avec un partenariat avec le Secours Catholique-Caritas France, permet la collecte de données originales, notamment via la saisie des dossiers d'accueil que l'association collecte en temps réel auprès des ménages qu'elle accompagne dans 13 départements à trois périodes clés. L'analyse des dynamiques de pauvreté à partir de ces données offre un éclairage inédit sur l'évolution des profils et des conditions de vie des ménages pauvres pendant la crise.

— Résultats majeurs

Une première enquête a été réalisée en juin 2021 auprès de 1 088 ménages demandeurs de l'aide alimentaire d'urgence du Secours Catholique durant le premier confinement. Cette base de données a été exploitée dans le cadre du rapport statistique annuel de l'association, publié en novembre 2021, et constitue une première étape du projet.

La deuxième étape a consisté à saisir les données issues des dossiers d'accueil remplis par les bénévoles de l'association lors de leur rencontre avec les personnes en situation de précarité à trois périodes : avant la crise (fin 2019), un an après (fin 2020) et deux ans après (fin 2021). Au total, environ 3 000 dossiers ont été saisis par période d'observation, dans 45 équipes d'accueil au sein de 13 départements. Cette opération longue et complexe a eu lieu de février à mai 2022, retardant le projet. Un délai supplémentaire de neuf mois a été accordé par l'ANR. Les premières analyses des données collectées ont débuté en juin 2022, et ont alimenté le rapport statistique annuel du Secours Catholique sur la pauvreté en France, rédigé durant l'été. Les analyses portent sur l'évolution des profils et des budgets des ménages rencontrés durant la crise sanitaire. En cours d'édition, ce rapport sera rendu public début novembre 2022. Il apporte un premier éclairage sur l'évolution de la pauvreté durant la crise sanitaire. Il permet notamment d'identifier des profils de ménages particulièrement impactés par la crise, et offre des enseignements utiles sur l'efficacité partielle des mesures d'urgence mises en place par le gouvernement. Ces analyses doivent être affinées avec l'usage de méthodes économétriques plus avancées, qui donneront lieu à la rédaction d'un ou plusieurs articles académiques durant l'automne. De nouvelles collaborations pourraient être établies dans cette perspective avec des chercheurs de l'École d'Économie de Paris et du CRÉDOC.

À ce stade, et du fait du temps consacré à la collecte des données du projet, peu de résultats ont été publiés.

— Production scientifique et valorisation

Mazet-Sonilhac C., et al. (2022) État de la pauvreté en France en 2020 - Faim de dignité, Rapport statistique annuel du Secours Catholique, Paris.

Badaoui R., et al. (2022) État de la pauvreté en France en 2021 - Les ménages face à la crise, Rapport statistique annuel du Secours Catholique, Paris.

Ray-Lefebvre I., Selon le Secours Catholique, la pandémie a contribué à dégrader le budget, l'alimentation et la santé des plus pauvres, *Le Monde*, 18 novembre.

https://www.lemonde.fr/economie/article/2021/11/18/selon-le-secours-catholique-la-pandemie-a-contribue-a-degrader-le-budget-l-alimentation-et-la-sante-des-plus-pauvres_6102473_3234.html.

Baldacchino J. (2021) Aide alimentaire : un ménage bénéficiaire sur trois ne mange pas tous les jours, alerte le Secours Catholique, *France Inter* [en ligne], 18 novembre.

<https://www.radiofrance.fr/franceinter/aide-alimentaire-un-menage-beneficiaire-sur-trois-ne-mange-pas-tous-les-jours-alerte-le-secours-catholique-3170585>.

France Info (2021) Pauvreté : le recours à l'aide alimentaire a augmenté en 2020, *12/13 National*, 18 novembre.

https://www.francetvinfo.fr/sante/alimentation/pauvrete-le-recours-a-laide-alimentaire-a-augmente-en2020_4849675.html.

Durée : 20 mois | Financement : 80 000 €

Partenaires

EA 7360, Université Paris-Saclay - Secours Catholique-Caritas France

Coordination

Camille Saint-Macary | Saint-Macary@dia.pr.d.fr
UMR 8007, Laboratoire d'Économie de Dauphine,
Université Paris Dauphine

RA-Covid-19 – Vague 8 | 2020

Ré-Conf-ISS Réunion, Confinement, Inégalités Sociales de Santé

— Objectifs

L'objectif de l'enquête téléphonique Ré-Conf-ISS était de décrire, dans la population réunionnaise, les inégalités sociales de santé (ISS) pendant le confinement de mars-mai 2020, selon le niveau de précarité du quartier de résidence, les conditions de logement pendant le confinement, et les caractéristiques socio-économiques individuelles.

Les personnes ayant participé à cette enquête étaient âgées d'au moins 18 ans, installées à La Réunion avant le début du confinement, avaient vécu l'ensemble du confinement sur l'île, et étaient en capacité de répondre au questionnaire (sans curatelle). Cette enquête transversale ponctuelle, menée entre le 13 mai et le 22 juillet 2020, a permis d'inclure 892 personnes sélectionnées à partir de l'annuaire téléphonique des Pages blanches. Les inclusions étaient conformes au nombre d'habitants majeurs au sein des 114 grands quartiers réunionnais définis par la typologie de la précarité des grands quartiers réunionnais selon l'Insee (méthode des quotas).

— Résultats majeurs

Cette étude a montré que les états de santé déclarés ne se répartissaient pas de la même façon selon les caractéristiques socio-économiques de la population réunionnaise. Par exemple, un niveau de stress élevé depuis le début du confinement était plus fréquent chez les femmes que chez les hommes, chez les personnes ayant ressenti des difficultés financières liées à la crise sanitaire par rapport aux autres. Dans le détail, les ISS concernaient, à des degrés variables, des indicateurs de santé, tels que : l'état psychologique, les comportements addictifs, les difficultés d'approvisionnement alimentaire, la diminution de l'activité physique, les problèmes d'accès aux soins, les problèmes et difficultés rencontrés par les enfants mineurs, les violences psychologiques et économiques en direction des femmes. Au total, les résultats de Ré-Conf-ISS suggèrent que l'expérience du confinement total et de longue durée (huit semaines) contribue à accentuer les inégalités sociales de santé à La Réunion.

Du point de vue de la recherche : de nouveaux réseaux de chercheurs collaborent pour étudier les mécanismes de ces impacts. Les résultats de l'étude Ré-Conf-ISS ont été, et continuent d'être, communiqués en congrès ou dans des séminaires. Ils font l'objet d'un manuscrit soumis en septembre 2022 à la revue *International Journal of Environmental Research and Public Health (IJERPH)*.

Du point de vue de la santé publique : les premiers résultats consolidés de l'étude ont fait l'objet d'une note de synthèse diffusée en septembre 2021 auprès de la communauté des acteurs locaux de santé publique à La Réunion (CHU de La Réunion, ORS de La Réunion, SPF-Réunion, Insee Réunion-Mayotte, Université de La Réunion, ADERC-Réunion) ainsi qu'auprès d'instances nationales (groupe de travail Covid-19/DROM/EpiCoV, dispositif HS3PE-crisis CNRS/Inserm, IFERISS, IRD, Portail Epidémiologie France, HCSP), dans un but opérationnel d'aide à la décision publique en situation de crise sanitaire.

— Production scientifique et valorisation

Fianu A., *et al.* (2022) Santé des enfants à la sortie du premier confinement : une enquête en population à la Réunion, *Santé Publique*, 34, p. 20A.

<https://doi.org/10.3917/spub.220.0020a>.

Fianu A., *et al.* (2022) Health Impacts of the COVID-19 Lockdown Measure in a Low Socio-Economic Setting: A Cross-Sectional Study on Reunion Island, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(21), p. 13932.

<https://doi.org/10.3390/ijerph192113932>.

Covid-19 et conséquences du confinement de la population (2021), Note de synthèse, 1^{er} octobre.

<https://epidemic.hypotheses.org/328>.

Une recherche sur les impacts de la mesure de confinement à La Réunion : Étude Ré-Conf-ISS (2022), *Canal U*, captation vidéo, 7 février.

<https://www.canal-u.tv/chaines/iferiss/une-recherche-sur-les-impacts-de-la-mesure-de-confinement-a-la-reunion-etude-re>

Description de la base de données de l'étude sur le Portail Epidémiologie France :

<https://epidemiologie-france.aviesan.fr>

Durée : 12 mois | Financement : 62 587 €

Partenaires

EQUITY CERPOP Center for Epidemiology and Research in POPulation health, UMR 1295, Université de Toulouse | ORS de La Réunion

Coordination

Adrian Fianu | adrian.fianu@chu-reunion.fr
Centre d' Investigation Clinique, CHU de La Réunion

RA-Covid-19 – Vague 14 | 2021

LearninCov Apprendre en temps de pandémie : anxiété, capacités cognitives et prise de décision des étudiants universitaires

— Objectifs

Le stress et l'incertitude caractérisent de plus en plus la société actuelle. Des études psychologiques indiquent que les inquiétudes peuvent taxer les capacités cognitives et modifier les performances individuelles. Notre recherche étudie si le fait d'être confronté à des sujets réels préoccupants de différentes natures affecte la performance cognitive d'étudiants universitaires, tout en mettant en évidence des mécanismes inexplorés. Nous nous appuyons sur le contexte de la pandémie de Covid-19 pour réaliser une expérimentation en ligne soumettant aux participants des articles à propos des conséquences de la pandémie sur la santé mentale et sur le marché du travail, leurs deux préoccupations principales. Nous varions les incitations financières pour étudier l'effet d'un objectif menant à une discontinuité échec-réussite. Nous explorons le rôle des caractéristiques individuelles, en particulier celles liées à la vulnérabilité financière ou à la santé mentale.

— Résultats majeurs

Cette recherche est la première à contraster les réactions comportementales face à une inquiétude relative à un sujet incertain, futur et modifiable (comme le marché de l'emploi à la sortie des études) et un sujet certain, actuel et difficilement modifiable (comme le sentiment d'isolement social au cœur de la pandémie). De plus, nous ajoutons à la littérature existante en étudiant le rôle d'une structure incitative neutre ou conditionnée à un seuil. Enfin, nous explorons comment les caractéristiques individuelles peuvent conduire à une réactivité différente face aux inquiétudes ou aux mécanismes d'adaptation.

Malgré le fait que les étudiants indiquent se sentir plus mal et plus nerveux après avoir été confrontés à l'un de nos sujets de traitement par rapport au groupe de contrôle, nous ne trouvons aucun effet significatif sur leurs performances cognitives en présence de rémunération linéaire. En revanche, lorsque le paiement est conditionné à un seuil, le thème du marché du travail augmente significativement la performance cognitive moyenne, tandis que le thème de la santé mentale n'a aucun effet moyen. Le paiement conditionné au seuil n'a cependant aucun effet en lui-même.

Grâce à un algorithme d'apprentissage machine, nous constatons que l'effet du traitement est plus fort pour les personnes qui se trouvent dans une situation financièrement stable, qui avaient une vie sociale plus active durant la pandémie et qui sont plus éloignées de la fin de leurs études.

Globalement, ces résultats soulignent l'importance de l'interaction entre le type d'inquiétude et les incitations financières, ainsi que l'hétérogénéité des réactions en fonction des capacités cognitives de base et des caractéristiques individuelles. Nous discutons la possible formation d'un cercle vicieux renforçant les inégalités si les individus les plus vulnérables se révèlent également moins résilients face à des chocs négatifs.

Durée : 9 mois | Financement : 20 630 €

Coordination

Timothée Demont | timothee.DEMONT@univ-amu.fr
UMR 7316 Économie du Développement et de la Croissance, Aix-Marseille Sciences Économiques

Résilience | 2021

WIDOW19 Évaluer les conséquences économiques individuelles et sociétales du veuvage prématuré à la suite de la pandémie Covid-19

— Objectifs

La pandémie de Covid-19 a laissé, et continue de laisser, de nombreux hommes et femmes veufs et veuves prématurément et de manière inattendue. Les époux survivants doivent non seulement faire face aux conséquences psychologiques du deuil, mais aussi à des difficultés économiques plus importantes. Les veuves et les veufs, en particulier les plus jeunes, ont eu moins de temps sur le marché du travail pour terminer les préparatifs financiers de la retraite et discuter de la planification financière après le deuil. L'objectif principal de ce projet est d'évaluer les conséquences de l'augmentation des taux de veuvage, celui-ci survenu de manière prématurée et inattendue en raison de la pandémie de Covid-19, tant sur le bien-être économique individuel que sur les coûts économiques sociétaux. Les membres du projet, issus de six universités et instituts de recherches français et européens, ont collaboré non seulement pour combler certaines lacunes dans les connaissances en sciences sociales en matière de veuvage, mais aussi pour apporter des suggestions politiques fondées sur des preuves aux responsables politiques français et européens, afin d'atténuer les conséquences individuelles et sociétales du veuvage à court et long terme, après la pandémie.

— Résultats majeurs

Les membres de l'équipe des universités et instituts de recherche participants ont collaboré à la préparation d'études longitudinales sur un panel de ménages, concentré sur les adultes plus âgés, notamment le *Health and Retirement Study* (HRS) et l'Enquête sur la Santé, le Vieillessement et la Retraite en Europe (SHARE), afin d'identifier les personnes interrogées qui sont passées du mariage au veuvage. Une nouvelle approche méthodologique a été développée pour séparer le groupe des veuves et des veufs, entre ceux qui s'attendaient à devenir veuf et ceux qui ne s'y attendaient pas, sur la base d'un processus de déclin de la santé du conjoint. En reliant ces données aux indicateurs économiques, tels que le revenu et les richesses du ménage, le projet a permis

d'estimer les conséquences du veuvage pour les deux groupes, qui ont été comparés séparément à un groupe de personnes mariées sans interruption et dont le conjoint est en bonne santé. Les premiers résultats montrent que la diminution à court terme de l'aisance économique est plus importante chez les veuves et les veufs inopinés. Toutefois, ce résultat est motivé par le fait que les époux survivants qui s'attendaient à devenir veufs ou veuves ont connu une baisse de leur aisance économique jusqu'à six ans avant la perte de leur conjoint. À la suite d'un atelier qui s'est tenu en juin 2022, des collaborations ont débuté pour estimer et expliquer ces différences transnationales. En outre, une nouvelle approche méthodologique a été mise au point pour estimer si les effets du veuvage étaient effectivement plus graves si les conjoints étaient décédés pendant la pandémie par rapport à des décès similaires avant la pandémie. En termes de santé mentale, les premiers résultats montrent une « sanction pandémique » considérable. Toutefois, les pays européens semblent avoir été en mesure d'éviter des pertes économiques plus importantes pendant la pandémie. On ne sait toujours pas si les veuves et veufs seront pénalisés ou non économiquement par la pandémie, maintenant que les programmes d'aide Covid-19 ont pris fin. Un certain nombre de questions sur les conséquences économiques individuelles et sociétales du veuvage lié à la Covid-19 restent ouvertes. Cependant, ce projet a fourni un cadre conceptuel et méthodologique pour y répondre.

— Production scientifique et valorisation

Van Winkle Z., et al. (2022) The Cost of Widowhood: A Matching Study of Process and Event, *SocArXiv Papers* [preprint].

<https://doi.org/10.31235/osf.io/t8jef>.

Van Winkle Z., et al. (2022) The Role of Non-Pharmaceutical Interventions for the Mental Health Consequences of Widowhood during the COVID-19 Pandemic, *SocArXiv Papers* [preprint].

<https://doi.org/10.31235/osf.io/2rc5s>.

Durée : 18 mois | Financement : 73 920 €

Partenaires

Finnish Centre for Pensions | UMR 9194, École Polytechnique | Unité Démographie Économique, Institut national d'études démographiques, Paris | Universität zu Köln, University of Cologne | University of Oxford

Coordination

Zachary Van Winkle | zachary.vanwinkle@sciencespo.fr
Observatoire sociologique du changement,
Sciences Po Paris

Risque, expertise, action collective, politiques publiques

Les enjeux politiques et sociaux de l'expertise sont étudiés du point de vue de la crédibilité et de la légitimité de l'expertise mobilisée pour la décision ⁽¹⁾, que ce soit à partir du cas de la France ou dans le cadre de comparaisons internationales.

Les développements de l'action publique dans le contexte de la pandémie sont étudiés sous plusieurs facettes :

- analyse auprès des acteurs de la gestion de crise dans différentes organisations dans la durée du point de vue de la capacité à se transformer ou non face à l'incertitude, de l'action collective (coopération ou conflit), du rapport différencié à la règle et de l'approche cognitive (manière dont les acteurs font sens de la crise et légitiment leur action) ⁽²⁾ ;
- reconfiguration de l'engagement institutionnel et de l'éthique de l'action des intervenants (professionnels, bénévoles, militants) du secteur médicosocial auprès des sans-abris ⁽³⁾ ;
- réorganisation du travail des acteurs du social et du médicosocial à partir de témoignages de professionnels dans différentes structures de prise en charge (handicap, protection de l'enfance, protection judiciaire des adultes, précarité, addictologie) ⁽⁴⁾ ;
- organisation des moyens et de la prise de décision au sein des institutions politiques et de l'armée ⁽⁵⁾.

La prise en compte conjointe des données épidémiologiques et des données de gestion de l'épidémie (taux de vaccination, confinement, protection spécifique des populations vulnérables...) permet de conduire des analyses coût-efficacité des différentes politiques ⁽⁶⁾. Un modèle théorique de diffusion de la maladie, prenant en compte les comportements et les choix individuels, ainsi que l'incertitude et les conditions d'apprentissages des différents acteurs ⁽⁷⁾, a été élaboré.

Les conditions de conception et de mise en œuvre des applications de traçage ont été étudiées grâce à une comparaison internationale France, Japon, États-Unis ⁽⁸⁾.

La production normative au niveau local permet d'analyser les stratégies normatives, les motivations des textes et la spatialité des dynamiques normatives ⁽⁹⁾.

Les effets de la crise sanitaire, économique et sociale sur les attitudes politiques, le rapport au vote ou à la démocratie sont aussi explorés ⁽¹⁰⁾, de même que les effets des mesures prises sur les manières dont les individus et les groupes font face aux injustices, tensions ou conflits et mobilisent le droit et les différents registres normatifs (moraux, politiques, sanitaires ou pragmatiques) ⁽¹¹⁾.

La valeur de la biodiversité en tant que dispositif de prévention des zoonoses est aussi explorée du point de vue du compromis optimal entre préservation et croissance économique ⁽¹²⁾.

1. EXPERCRISE
2. CRISORG
3. COVABRI
4. CRISesoc.JdB
5. Army
6. Covid-Metrics
7. ECOVID-19
8. COVoM
9. LOCA-LEX COVID
10. COVIPOL
11. INJUVID
12. CEPOB

P. 394

L'ACTION PUBLIQUE À L'ÉPREUVE DE LA PANDÉMIE : ORGANISER ET ADAPTER

P. 394 | CRISORG

P. 395 | ARMY

P. 396 | COVABRI

P. 397 | CRISesoc.JdB

P. 398

ANALYSE DES DÉCISIONS ET DES MESURES POLITIQUES

P. 398 | Covid-Metrics

P. 399 | ECOVID-19

P. 400 | COVoM

P. 401 | CEPOB

P. 402

DONNÉES, NORMES, EXPERTISE

P. 402 | LOCA-LEX COVID

P. 403 | EXPERCRISE

P. 404

DÉMOCRATIE ET CRISE SANITAIRE

P. 404 | COVIPOL

P. 405 | INJUVID

RA-Covid-19 - Vague 14 | 2021

CRISORG Organisations en crise**— Objectifs**

Le projet CRISORG a porté sur la réaction d'organisations à l'échelon national, local et au sein du système de soins, à la crise de la Covid-19, en partant du constat que la plupart n'ont pas connu de phénomène d'effondrement, contrairement à ce que prédit la littérature sur les organisations durant les crises. Forts de ce constat, qui s'est vérifié dans les 108 entretiens conduits par l'équipe, nous avons recueilli des données permettant de comprendre leurs capacités à se transformer ou non dans une période d'incertitude, en privilégiant une approche centrée sur l'action collective (pour analyser les formes de coopération ou de conflit nées durant la gestion de la crise) et une approche cognitive (qui s'intéresse à la manière dont les acteurs font sens de la crise et légitiment leurs actions).

— Résultats majeurs

Étant donné la brièveté du projet, son objectif principal était la collecte de données auprès d'acteurs de la gestion de crise dans différentes organisations, avant que la mémoire et la trace des événements ne s'effacent. Une monographie portant sur une région a été rédigée : elle n'a pas vocation à être diffusée, pour des raisons de confidentialité, mais elle nourrira les publications à venir. À partir de l'été 2022, les membres du projet ont entrepris la rédaction d'articles issus du traitement de ces données.

Le projet a également permis de produire une frise chronologique qui retrace l'ensemble des événements et des décisions en lien avec la crise depuis le début de l'année 2020, en attachant, lorsque cela était possible, des documents (rapports, articles de presse, communiqués, avis, etc.). Cette frise a vocation à être partagée publiquement.

Parmi les principaux résultats, évoquons le constat d'une crise qui s'est caractérisée, non seulement par la création de nouvelles organisations, mais également par la profusion de règles ou de quasi-règles (comme les FAQ). Cette profusion a donné lieu à des rapports différenciés à la règle, que les résultats du projet permettent de relier à des déterminants organisationnels, temporels et géographiques. Les enjeux de responsabilité apparaissent également comme centraux dans l'analyse des modalités d'application des règles. Ensemble, ils dessinent des capacités organisationnelles d'adaptation à une situation inédite.

Deux élargissements sont également intervenus : une réflexion sur la modélisation dans la crise, afin de comprendre comment les organisations rendent l'utilisation des modèles épidémiologiques possible et souhaitable, et de questionner comment ces modèles affectent et se trouvent affectés par les pratiques et dynamiques relationnelles au sein des organisations ; et une étude comparative sur l'organisation de l'expertise en France et en Suède, et son impact sur les stratégies très contrastées qui ont été adoptées.

— Production scientifique et valorisation

Bergeron H., et al. (2022) Gouverner l'expertise en situation de crise, Rencontres de Santé publique France, 17 juin.

Bergeron H., et al. (2021) Dimensions organisationnelles de l'expertise en temps de crise, Colloque de la HAS, 15 novembre.

Borraz O., et al. (2021) Le pouvoir en crise, Colloque de l'INSHS du CNRS sur 'Les effets de la pandémie de Covid-19', 29 juin.

Castel P. (2021) L'avis d'un sociologue spécialiste de l'action publique, Séminaire du Haut Conseil de la Santé Publique, 8 décembre.

Cortel M. (2022) Les boîtes noires de la pandémie : modélisation épidémiologique et pouvoir politique durant la crise de Covid-19, *Multitudes*, 1(86), pp. 147-155.

<https://www.cairn.info/revue-multitudes-2022-1-page-147.htm>.

Durée : 17 mois | Financement : 151 894 €

Partenaires

Institut de recherche et documentation en économie de la santé | UMR 5206, ENS de Lyon | UMR 8134, Université Gustave-Eiffel

Coordination

Olivier Borraz | olivier.borraz@sciencespo.fr
UMR 7116, Action publique et transformations de l'État, Centre de Sociologie des Organisations

Flash Covid-19 | 2020

ARMY Le rôle des armées dans la « guerre » contre le coronavirus et sa perception par la population**Objectifs**

Cette proposition entend interroger la mobilisation des militaires dans la lutte contre le coronavirus, désigné comme un « ennemi invisible ».

D'une part, elle analyse la prise de décision au sein des institutions politiques de l'État et de l'état-major des armées. À ce titre, elle propose d'interroger l'organisation des moyens mobilisés de l'institution militaire française à partir d'entretiens avec les officiers du Service de santé des armées et des membres du pouvoir politique (cabinet de la ministre des Armées, cabinet du Président de la République).

D'autre part, ce projet de recherche propose une approche comparative de la mobilisation de l'armée contre l'épidémie dans trois pays européens (Allemagne, Italie, Suisse).

Enfin, cette proposition questionne les représentations, perceptions et attitudes relatives à l'épidémie, en s'intéressant à la réception des interventions militaires par la population. Elle proposera une étude d'opinion pour évaluer l'accueil des mesures militaires.

Résultats majeurs

Le projet a permis de mettre en lumière les modalités organisationnelles de la gestion de crise du point de vue militaire, et notamment les freins à un recours à l'armée pour la gestion des crises sur le territoire national. Il a par ailleurs permis d'analyser les représentations que la population française a de l'armée et de ses missions dans le cadre de la gestion de cette crise.

En termes de collaborations, le programme de recherche ANR ARMY a permis de structurer des collaborations avec deux universités : l'Université de Brown (Providence), avec notamment la participation à un symposium annuel sur la gestion de crise, et le Centre Marc Bloch (Berlin). Le programme a par ailleurs permis l'émergence d'un réseau de recherche sur la sécurité climatique, Climate and Security International Network (CASIN), en cours de structuration.

Plusieurs questionnements ont émergé à la suite du travail. D'une part, le programme a permis d'élargir le spectre des études de cas sur l'analyse des crises environnementales et climatiques à venir, en s'attachant également aux modalités de gestion de l'urgence par les États, notamment avec l'usage des forces armées sur le territoire national. Il a ainsi, et c'est le second axe, amené à observer l'élargissement des types de missions militaires, notamment vers les questions environnementales. De manière plus générale, l'aggravation des crises environnementales implique de s'attacher à la survenue de crises dites « hors cadre », et au rôle des acteurs de la gestion de crise dans celles-ci.

Production scientifique et valorisation

Kulesza J., et al. (2020) Cybersecurity in the Year of the Plague: Due Diligence as a Remedy to Malicious Activities, *Tecnologie e diritto*, 2/20, pp. 404-419.

Opillard F., et al. (2020) Discourse and Strategic Use of the Military in France and Europe in the COVID-19 Crisis, *Tijdschrift voor economische en sociale geografie*, 111(3), pp. 239-259. <https://doi.org/10.1111/tesg.12451>.

Palle A., et al., Policy Making and Liberty Restrictions in the Covid-19 Crisis, the Case of France, in Nadav M. (dir.), *Impacts of the pandemic: international laws, Policies, and Civil Liberties*. John Wiley and sons, Hoboken (NJ), 2022. <https://doi.org/10.1002/9781119812203.ch9>

Delerue F., et al. (2020) COVID-19 and the Mobilization of the Armed Forces in Europe and in the United States, *IRSEM, Notes*, 107, p. 18.

Jolly E. (2021) Wir sind nicht im krieg, nous ne sommes pas en guerre, le rôle de l'armée allemande face à la pandémie de covid-19, *IRSEM, Notes*, 118.

Muxel A., et al. (2022) L'armée, les français et la crise sanitaire, une enquête inédite, *IRSEM, Études*, 95, p. 82.

Colloque IRSEM-CEVIPOF (2022), La mobilisation des armées dans la crise sanitaire liée à la pandémie de Covid-19, École militaire, Paris, 20 juin.

Civ-Mil Symposium on humanitarian cooperation, Brown University, mars.

Séminaire du Centre Marc Bloch, Équipe Multiple Crisis, Berlin, mai.

Durée : 31 mois | Financement : 64 722 €

Partenaires

Défense et société, Institut de recherche stratégique de l'École Militaire

Coordination

Anne Muxel | anne.muxel@sciencespo.fr
UMR 7048, Sciences Po

RA-Covid-19 – Vague 11 | 2020

COVABRI La Covid-19 et le sans-abrisme. Enquête sociologique sur l'engagement institutionnel et l'éthique de l'action des intervenants du médico-social auprès des sans-abri dans le cadre de l'épidémie

— Objectifs

Alors que le logement est devenu l'espace social central de l'expérience des confinements liés à la pandémie de Covid-19, l'étude COVABRI s'intéresse précisément à celles et ceux qui en sont exclus. Comment les sans-abri ont-ils pu être confinés et protégés dans ce contexte pandémique ? Par qui ? De quelles manières ? Dans quel type d'habitat ? Et avec quelles conséquences ? La recherche COVABRI propose une sociologie de l'assistance aux sans-abri en temps de pandémie, afin de mieux comprendre les ajustements de l'action publique en direction des plus vulnérables, ainsi que les logiques d'action à l'œuvre dans un contexte de crise et d'urgence à agir. Guidée par le triptyque « héberger, nourrir, soigner », l'enquête de terrain ethnographique a été menée auprès des acteurs de terrain, professionnels, bénévoles, militants et personnes sans abri. Mêlant entretiens individuels, entretiens collectifs et observations, cette enquête appréhende la pluralité des points de vue sur l'action publique.

— Résultats majeurs

L'enquête COVABRI permet d'insister sur les reconfigurations à l'œuvre du triptyque interventionnel de l'assistance : héberger, nourrir, soigner.

L'enquête permet de montrer que le confinement des sans-abri s'est décliné selon trois types d'actions : sortir de la rue les sans-abri afin de respecter les mesures sécuritaires liées au confinement, chercher à espacer les individus hébergés dans des dispositifs collectifs marqués par une grande promiscuité, et enfin isoler les sans-abri malades de la Covid-19. Ces différentes formes de confinement ont été permises par l'occupation d'habitats temporaires détournés de leur fonction et de leurs usagers habituels : hôtels, centres de loisirs ou encore internats de lycée. Ces différents hébergements soulignent le caractère urgent et provisoire de l'assistance en temps de pandémie, et exacerbent les ressorts sociaux, sécuritaires, médicaux et humanitaires typiques de l'assistance.

L'enquête COVABRI démontre également une situation inédite : l'insécurité alimentaire. Du fait de la fermeture des distributions alimentaires tenues par le secteur caritatif et humanitaire, de l'interdiction d'accès à l'espace public, les sans-abri n'ont plus eu accès en volume et en qualité à des denrées alimentaires. L'enquête a exploré comment des acteurs n'intervenant pas dans l'aide alimentaire se sont mobilisés et ont coopéré, de manière éphémère, pour faire face à cette insécurité alimentaire et donner accès à un droit à l'alimentation.

La pandémie a également eu des effets sur le soin apporté aux sans-abri. L'enquête COVABRI permet de distinguer deux éléments interdépendants : une focalisation de l'action publique sur la maladie de Covid-19 et, par la même occasion, un affaiblissement des autres soins et dimensions de la santé des sans-abri. Entre reconfiguration et interruption, la pandémie et ses conséquences en termes d'accès aux services de santé pointent directement la responsabilité morale du soin.

— Production scientifique et valorisation

Podcasts COVABRI :

<https://audioblog.arteradio.com/blog/173671/covabri-le-sans-abrisme-au-temps-de-la-crise-sanitaire>

Colloque de l'ACFAS (2022), (Dis)continuités de la vie entre rue et assistance pendant la pandémie du Covid-19, Québec, 9 mai.

Durée : 18 mois | Financement : 69 380 €

Coordination

Marine Maurin | maurin.marine@ireis.org
Institut Régional et Européen des métiers de
l'Intervention Sociale

RA-Covid-19 – Vague 12 | 2021

CRISEsoc.JdB Les acteurs du social et du médico-social aux prises avec la crise générée par la Covid-19**— Objectifs**

La recherche porte sur les acteurs du social et du médicosocial pendant la première vague de Covid-19. Des approches SHS analysent les effets de la crise sanitaire dans un domaine peu visible, à partir de témoignages prolongés de professionnels des structures (handicap, protection de l'enfance, protection judiciaire des adultes, précarité, addictologie...). Le corpus est composé de 55 journaux de bord tenus de mars à juillet 2020 et de dix séries d'entretiens (cadres, équipes soignantes ou accompagnantes, mandataires), dans neuf régions, pour un total de 831 pages.

La recherche comprend trois volets qui ont leurs propres enjeux : une analyse générale de la réorganisation du travail lors du confinement et du déconfinement, et des impacts de la situation sur les professionnels et les pratiques ; des approches disciplinaires d'aspects particuliers : management, questions éthiques, souffrance au travail, etc. ; une étude de cas de la traversée et sortie de crise sur 15 mois avec des données complémentaires.

— Résultats majeurs

La collaboration ANCREAI-universitaires est une première (sept CREA, quatre labos). L'analyse d'un même corpus apporte des lectures complémentaires et certains travaux ont eu un caractère transdisciplinaire.

Le projet a permis de dégager des préconisations destinées aux établissements et services sociaux et médicosociaux (ESSMS) et, secondairement, aux pouvoirs publics, pour un meilleur accompagnement de la crise sanitaire à l'égard des personnels et usagers des ESSMS, et des processus de sortie de crise plus satisfaisants, notamment en termes de réduction des tensions internes engendrées par le choc externe de l'épidémie.

— Production scientifique et valorisation

Bogaert B., et al. (2022) From Moral Distress to Mutual Recognition: Diaries Kept by French Care Professionals During the Covid Crisis, *Ethics and Social Welfare*. <https://doi.org/10.1080/17496535.2022.2089710>.

Wavresky P. (2022) Crise du Covid et ressenti des acteurs du secteur social et médico-social : une analyse textométrique de journaux de bord et d'entretiens, Communication Journées d'Analyse de Données Textuelles (JADT), Naples, juillet.

Pigé B. (2022) Analyse et résolution des conflits. Colloque de fondation du Groupe de recherche intervention sur les activités minières et le développement durable (GRIMADD), Québec, septembre.

Dusart A., Pigé B. (à paraître) *Écritures, récits et regards institutionnels, répliques à la crise du Covid - Créativités d'un Établissement socio-éducatif entre management et psychothérapie institutionnelle*, Éditions Érès, Paris, parution prévue en 2023.

Dusart A., et al. (à paraître) Confinement, conflictualité, une application de la psychothérapie institutionnelle dans un établissement médico-social. Article accepté revue *Empan*, parution janvier 2023.

Dusart A., Agéonor L., K. Bretin-Maffiuletti K. (dir.) (2022) *Les acteurs du social et du médico-social aux prises avec la crise du Covid, T1 à 3, et Synthèse d'un travail à partir de journaux de bord*. Rapports de recherche.

<https://creaiors-occitanie.fr/les-acteurs-du-social-et-du-medico-social-aux-prises-avec-la-crise-du-covid-19/>

Des documents de restitutions des principaux résultats destinés aux professionnels des ESSMS et aux publics accueillis (accessibilité adaptée).

Durée : 12 mois | Financement : 110 725 €

Partenaires

Maison des Sciences de l'Homme de Dijon, USR 3516

Coordination

Anne Dusart | anne.dusart@creaibfc.org

Fédération des Centres Régionaux d'Études, d'Actions et d'Informations, en faveur des personnes en situation de vulnérabilité

Flash Covid-19 | 2020

Covid-Metrics Économétrie, séries temporelles, et gestion des risques de Covid-19

— Objectifs

Le projet a deux parties, l'une sur la gestion de la période Covid et l'autre économétrique. Pour la première, les questions étaient les suivantes : peut-on construire un consensus social relatif à la meilleure politique sanitaire face à une pandémie à toutes ses étapes, à partir des données disponibles sur la vitesse de transmission et la létalité du virus, les coûts sanitaires, psychologiques et économiques de cette pandémie et de cette politique, ainsi que la sensibilité de ces paramètres aux efforts de distanciation, de vaccination et de confinement ? Faut-il cibler les politiques de protection sur certaines populations plus vulnérables ? On utilise le modèle SIR stratifié, auquel nous ajoutons un module économique pour caractériser des politiques sanitaires socialement désirables en fonction d'un paramètre politique clé : la valeur statistique de la vie humaine (VSV). La deuxième partie s'est concentrée sur l'estimation de certains modèles semblables aux modèles SIR afin de comprendre la dynamique de la pandémie.

— Résultats majeurs

En prenant la valeur française de la VSV (3,5 millions d'euros par vie sauvée), dans l'article intitulé « *The welfare cost of vaccine misallocation, delays and nationalism* », nous calibrons un modèle épidémiologique SIR stratifié par âge, avec un module économique calibré sur les données épidémiologiques du variant covid B.1.1.7 au tout début de la première campagne de vaccination en France. La politique de vaccination permet non seulement de réduire les décès, mais aussi de relâcher plus rapidement les contraintes de confinement et donc le coût économique de la pandémie. Trois quarts des bénéfices sociétaux de la vaccination peuvent être atteints avec une vaccination de 100 000 personnes par jour. Une semaine de moratoire dans cette campagne (par exemple à la suite d'un doute sur les effets secondaires) accroît de 2 500 le nombre de décès sur l'ensemble de la pandémie, et cela impose un coût économique global supplémentaire de 8 milliards d'euros. Ne pas cibler la vaccination sur les personnes âgées aurait impliqué 70 000 décès supplémentaires chez les personnes âgées, mais n'aurait sauvé que 14 000 personnes de moins de 65 ans. Le coût du nationalisme vaccinal est modélisé en considérant deux France identiques, avec l'une disposant d'une capacité de production de vaccins et l'autre pas. Si celle qui produit le vaccin interdit toute exportation tant que l'ensemble de sa population n'est pas vaccinée, le nombre total de décès dans les deux pays est augmenté de 20 %, et augmente aussi considérablement le coût économicosocial global de la pandémie. Nous mesurons aussi l'impact d'un fort mouvement « anti-vax », ainsi que celui d'un embargo social sur le passeport sanitaire.

Pour la seconde partie, l'article « *Time Varying Markov Process with Partially Observed Aggregate Data: An Application to Coronavirus* » permet d'estimer un modèle non linéaire de données individuelles, mais en utilisant uniquement les valeurs agrégées observées.

— Production scientifique et valorisation

Gollier C. (2021) The Welfare Cost of Vaccine Misallocation, Delays and Nationalism, *Journal of Benefit-Cost Analysis*, 12(2), pp. 199-226.

<https://doi.org/10.1017/bca.2021.4>.

Gollier C. (2020) Pandemic economics: Optimal dynamic confinement under uncertainty and learning, *Geneva Risk and Insurance Review*, 45, pp. 80-93.

<https://doi.org/10.1057/s10713-020-00052-1>.

Gourieroux C., et al. (2020) Time Varying Markov Process with Partially Observed Aggregate Data: An Application to Coronavirus, *Journal of Econometrics*, Nov. 28.

<https://doi.org/10.1016/j.jeconom.2020.09.007>.

Djogbenou A., et al. (2022) Transition Model for Coronavirus Management, *Canadian Journal of Economics*, 55(Suppl 1), pp. 665-704.

<https://doi.org/10.1111%2Fcaje.12550>.

Gollier C., et al. (2020) Group testing against Covid-19, *Covid Economics*, 1 (2), pp.32-42.

<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02550740>.

Stop and go ou Zéro Covid : que disent les économistes ? (2021), *France Culture*, 1^{er} mars.

<https://www.radiofrance.fr/franceculture/podcasts/entendez-vous-l-eco/stop-and-go-ou-zero-covid-que-disent-les-economistes-5815117>.

Gossner O., et al. (2020) A temporary coronavirus testing fix: Use each kit on 50 people at a time, *Washington Post*, 31 mars.

<https://www.washingtonpost.com/outlook/2020/03/31/coronavirus-testing-groups/>.

Gollier C., et al. (2020) Coronavirus : « Nous ne sommes pas prêts à tout sacrifier pour augmenter notre espérance de vie », *Le Monde*, 3 avril.

https://www.lemonde.fr/idees/article/2020/04/03/coronavirus-nous-ne-sommes-pas-prets-a-tout-sacrifier-pour-augmenter-notre-esperance-de-vie_6035429_3232.html.

Durée : 18 mois | Financement : 91 800 €

Coordination

Nour Meddahi | nour.meddahi@tse-fr.eu

Fondation Jean-Jacques Laffont, Toulouse Sciences économiques

Flash Covid-19 | 2020

ECOVID-19 Épidémiologie économique de la Covid-19

— Objectifs

Le projet ECOVID-19 vise à une analyse coût-efficacité des politiques publiques menées lors de l'épidémie, grâce à la construction d'un modèle théorique de diffusion de la maladie, prenant en compte les comportements individuels.

Ce modèle d'épidémiologie économique prend en compte les décisions et les choix des individus. Une attention particulière est notamment accordée à l'incertitude au cœur de la crise et aux comportements endogènes des individus, en particulier ceux des asymptomatiques. Le projet s'écarte de l'hypothèse d'anticipations rationnelles habituellement retenue dans la littérature économique pour développer un modèle où les individus apprennent « en cours de route », et mettent à jour leurs croyances sur l'épidémie sur la base des informations publiées à chaque période (par exemple sur les hospitalisations). L'ensemble du modèle est ensuite calibré et comparé à des données réelles sur le cas français (mobilité, santé mentale, hospitalisations, croyances).

— Résultats majeurs

Ce projet permet de produire et d'explorer la robustesse d'un modèle original articulant économie et épidémiologie, et intégrant différents types de données. Les simulations issues du modèle et les résultats actuels correspondent aux données réelles observées pour les deux premiers confinements sur les dimensions étudiées, et en particulier les décisions de déplacement. Ce projet ouvre des perspectives en matière de compréhension des choix (mobilité, distanciation) endogènes à la dynamique épidémique et aux coûts associés, comme par exemple les coûts psychologiques à rester confiné, les coûts de santé liés à l'infection, ou les pénalités liées au non-respect du confinement. Il peut aussi ouvrir des perspectives en matière de simulation de la dynamique épidémique dans des zones restreintes pour lesquelles des données fines ne sont pas disponibles. Il permettra l'étude de différents scénarios de politiques publiques et des analyses contrefactuelles prenant en compte d'autres choix de politiques publiques (sévérité du confinement, durées de confinement différentes, taxes d'un montant différent, etc.).

— Production scientifique et valorisation

Boucekine R., et al. (2020) Quelle est la meilleure stratégie face au COVID ?, *CNRS Le Journal* [en ligne]. <https://lejournale.cnr.fr/nos-blogs/dialogues-economiques/quelle-est-la-meilleure-strategie-face-au-covid>.

Bouissou J. (2020) Coronavirus : l'économie nous aide à mieux comprendre l'évolution d'une épidémie, *Le Monde* [en ligne]. https://www.lemonde.fr/economie/article/2020/05/04/coronavirus-l-economie-nous-aide-a-mieux-comprendre-l-evolution-d-une-epidemie_6038610_3234.html.

Cavailhès J. (2020) Interview de Jérôme Adda, l'économie du coronavirus et le système urbain, *fonciers en débat* [en ligne]. <https://fonciers-en-debat.com/interview-de-gerome-adda-leconomie-du-coronavirus-et-le-systeme-urbain/>.

Thuilliez J. (2020) Economics and Health: Two-way relationships, *Fulbright Split Screen* [en ligne]. <https://fulbrightsplitscreen.com/articles/josselin-thuilliez/>.

AMSE newsletter :

https://www.amse-aixmarseille.fr/sites/default/files/newsletter/amse_newsletter_nr_11.pdf.

Durée : 25 mois | Financement : 187 133 €

Partenaires

Labor Economics and Macroeconomics, Université Bocconi | UMR 7316, Aix-Marseille School of Economics

Coordination

Josselin Thuilliez | Josselin.Thuilliez@univ-paris1.fr
Économie du développement durable, Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne

Résilience | 2021

COVoM Covid-19 sur mon Mobile : les applications gouvernementales anti-Covid, des outils contre la pandémie ?

— Objectifs

Le projet de recherche COVoM vise à analyser les stratégies des acteurs publics et des citoyens dans l'utilisation (ou non) des applications de recherche de cas-contacts (CTA) dans trois démocraties avancées : la France, le Japon et les États-Unis. La recherche combine deux objectifs : d'une part, la compréhension comparative de la manière dont les autorités publiques et les institutions en charge de la pandémie de Covid-19 ont intégré les CTA dans leur politique de traçage, et plus généralement, leurs stratégies de lutte contre la pandémie, ainsi que du processus de développement de la solution. D'autre part, nous explorons dans quelle mesure les choix gouvernementaux ont influencé les décisions d'adoption et d'utilisation des applications par les citoyens. Les trois pays ont suivi des voies différentes quant aux solutions publiques/privées, aux fonctionnalités offertes et au suivi : quel est le poids de ces différents choix sur les processus d'adoption ? Notre projet vise à déterminer dans quelle mesure les CTA peuvent être considérées comme un outil pertinent de résilience dans une crise pandémique.

— Résultats majeurs

La numérisation du *contact-tracing* conduit à créer un outil de responsabilisation individuelle, dont l'efficacité repose d'abord sur son articulation avec la politique de dépistage (massif *versus* limité) et l'accompagnement à l'isolement. Il existe de fortes différences entre les trois pays : la France a privilégié les tests de masse et financé un large isolement, le Japon a restreint l'accès aux tests et a faiblement soutenu l'isolement, et le Colorado a mélangé un accès massif aux tests et un soutien modéré à l'isolement.

De profondes disparités dans la culture numérique publique, et dans la protection de la vie privée, ont fortement influencé le choix d'une solution souveraine publique (France) ou privée (Japon, Colorado) avec des conséquences sur la capacité de monitoring. La privatisation a privé les pouvoirs publics de données et d'actions d'amélioration de la CTA, alors que les solutions vite déployées étaient des quasi-prototypes. Au Japon et au Colorado, cette privatisation a également ouvert à des solutions concurrentes publiques/privées et à différents échelons territoriaux. Dans les trois cas, la phase de conception, initialement portée par des acteurs publics ou bénévoles, a révélé des enjeux technologiques pour contourner les paramètres des systèmes d'exploitation des mobiles et des plateformes de téléchargement. Ces difficultés ont orienté les options de fonctionnalités.

Côté citoyens, notre enquête sur un panel de 5 000 répondants, représentatifs de l'âge, du sexe et des revenus dans chaque pays, montre que ces choix ont impacté le processus d'adoption et les usages : 44,3 % des 1 000 Coloradiens interrogés n'ont jamais entendu parler de l'application, 36 % des 797 répondants japonais qui avaient téléchargé la CTA l'ont désinstallée, et 20,6 % des 967 utilisateurs français de l'application interrogés n'ont jamais activé la fonction de traçage. Il y a peu de différences entre répondants des trois pays quant aux facteurs de téléchargement : on retrouve principalement la sensibilité aux risques pandémiques, la confiance dans le gouvernement et dans le système de santé, et l'influence sociale. Les contraintes de la vie quotidienne ont peu d'effet, hormis les difficultés d'isolement qui jouent négativement : on a d'autant moins de chance de télécharger l'application que l'on est plus exposé à la contamination.

— Production scientifique et valorisation

Cholez C., *et al.* (2021) Équiper les individus de solutions numériques contribue-t-il à la maîtrise des risques ?

<https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-03778418/>

Cholez C., *et al.* (2021) Les applications de contact-tracing : quel outil dans les mains des acteurs publiques et des citoyens pour lutter contre la covid19 ?

<https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-03778424/>

Cholez C., *et al.* (2021) TousAnticovid, Innovation technique ou politique ? La fabrication de l'action publique en situation de crise.

<https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-03778425/>

Durée : 12 mois | Financement : 79 968 €

Partenaires

Kyoto University | Privatics, Centre de recherche INRIA Grenoble Rhône-Alpes | UMR 1215, Université Grenoble Alpes | University of Colorado Denver

Coordination

Céline Cholez | celine.cholez@grenoble-inp.fr
UMR 5194, Pacte, Laboratoire de Sciences Sociales, Université Grenoble Alpes

RA-Covid-19 – Vague 14 | 2021

CEPOB Covid-19 et prévention des épidémies : mesure de la valeur de préservation de la biodiversité

— Objectifs

En partant de l'expérience de la pandémie de Covid-19, notre objectif est de quantifier la valeur de la biodiversité en tant que dispositif de prévention des zoonoses afin de comprendre comment la préservation de la biodiversité devrait entrer dans le dosage des politiques à mettre en œuvre pour prévenir et atténuer les épidémies.

Nous proposons d'évaluer la probabilité d'émergence d'une maladie infectieuse en fonction de la biodiversité. Nous proposons ensuite d'intégrer cette fonction dans un modèle macro-économique pour calculer le compromis optimal entre la préservation de la biodiversité et la croissance économique. À partir de cette modélisation, nous évaluons la valeur d'assurance de la biodiversité contre les épidémies. Nos travaux visent à comprendre comment cette valeur dépend de paramètres de politique publique tels que l'aversion au risque et l'aversion aux fluctuations, mais aussi de paramètres éthiques.

— Résultats majeurs

En considérant un modèle théorique intégrant des chocs endogènes modélisant l'émergence d'épidémies, nous avons montré dans quelle mesure les paramètres d'altruisme et de bien-être impactaient les décisions publiques, en matière de politique de prévention des risques de survenue d'épidémies et de mise en place de mesures de confinement. Ce premier travail théorique a conduit à une publication. Par ailleurs, nous avons réalisé plusieurs travaux empiriques afin d'évaluer la probabilité d'émergence d'une maladie infectieuse en fonction de la biodiversité. Cet axe de recherche s'est avéré très riche, car nous avons d'une part considéré différents facteurs pouvant influencer la probabilité d'émergence de façon spatio-temporelle en considérant non pas un unique indicateur de biodiversité, mais différentes grandeurs jouant un rôle dans l'évaluation de la biodiversité (allant de l'usage des terres à la qualité environnementale du milieu). Par ailleurs, nous avons ajouté une dimension socio-économique aux facteurs influençant l'émergence de la biodiversité. Nous avons de plus considéré la possibilité d'effets retardés, effets que nous considérons également de manière théorique.

Les réflexions que nous avons menées lors de ce travail empirique ont ouvert des collaborations dans trois directions : d'une part la constitution d'une base de données One-Health, permettant de prendre en compte les émergences d'épidémies humaines, mais également animales. D'autre part, l'importance des mutations génétiques est considérée dans une collaboration entre Emmanuelle Augeraud-Véron, Arnaud Ducrot (Université du Havre) et Jean-Baptiste Burie (IMB). De plus une collaboration avec Raouf Boucekkine sur le rôle de la chasse et de l'élevage dans l'émergence des épidémies a débuté en septembre.

— Production scientifique et valorisation

Augeraud-Véron E., *et al.* (2021) Prevention and mitigation of epidemics: Biodiversity conservation and confinement policies, *Journal of Mathematical Economics*, 93, p. 102484. <https://doi.org/10.1016/j.jmateco.2021.102484>.

Workshop : Epidemics, Ecology and Economy: intersections and interplays, 1-2 décembre 2022.

Durée : 18 mois | Financement : 64 762 €

Coordination

Emmanuelle Augeraud-Véron |
emmanuelle.augeraud@u-bordeaux.fr
Bordeaux Sciences Économiques,
Université de Bordeaux

RA-Covid-19 – Vague 6 | 2020

LOCA-LEX COVID Réglementation locale face à l'épidémie de Covid-19 : dynamique des actions normatives**— Objectifs**

Il s'agit tout d'abord d'analyser quantitativement les textes pris par les autorités locales : cette lecture fine et systématique des décisions permet d'apprécier les stratégies normatives des autorités locales (peu d'arrêtés aux contenus divers ou, à l'inverse, textes précis pour chaque situation rencontrée). L'analyse porte ensuite sur les motivations des textes permettant d'apercevoir les différentes « influences » de la décision publique, entre contraintes sanitaires, données scientifiques et volonté de répondre aux aspirations supposées de la population. Les données quantitatives issues de l'analyse des textes sont ici croisées avec des entretiens auprès des acteurs de la décision.

Le projet interroge dans un troisième temps la spatialité de ces dynamiques normatives : les circulations de normes, la dimension expérimentale des espaces ultramarins, la gouvernance et les jeux d'acteurs entre échelle préfectorale et échelle municipale, les inégalités sociospatiales engendrées.

— Résultats majeurs

Ce projet présente des avancées sur trois plans :

- 1) Sur le plan scientifique, il explore l'usage de données empiriques (entretiens) et quantitatives (mise en base SIG de données issues d'arrêtés préfectoraux et municipaux) dans une recherche en droit, ainsi que les passerelles entre les méthodes d'analyse juridiques et celles des autres sciences sociales.
- 2) Il propose sur ce plan une collaboration entre géographie et droit, encore relativement rare dans le paysage de la recherche française.
- 3) Il a proposé une expérience de datavisualisation des données recueillies, expérience non encore menée à son terme pour des questions de difficulté d'accès aux financements reçus.

— Production scientifique et valorisation

Boulestreau M., et al. (2020) Les mesures locales d'aggravation de l'état d'urgence sanitaire, *La Revue des Droits de l'Homme*, avril.

<https://doi.org/10.4000/revdh.9189>.

Bellec L., et al. (à paraître) COVID-19 : crise et libertés Les mesures de restrictions de libertés en France aux échelles municipales et préfectorales du premier au deuxième confinement, analyse comparative des municipalités de Nice et Rennes et de leurs préfetures respectives, *Revue Riséo*.

Palle A., et al., Policy Making and Liberty Restrictions in the Covid-19 Crisis, the Case of France, in: Nadav M. (dir.) (2022), *Impacts of the pandemic: international laws, Policies, and Civil Liberties*. John Wiley and sons, Hoboken (NJ).

Durée : 18 mois | Financement : 70 950 €

Coordination

Lisa Carayon | lisa.carayon@univ-paris13.fr

IRIS Institut de recherche interdisciplinaire sur les enjeux sociaux, sciences sociales, politiques, santé, droit, EHESS

RA-Covid-19 – Vague 2 | 2020

EXPERCRISE Enjeux politiques et sociaux de l'expertise lors de la crise de la Covid-19. Étude du cas français et participation à une comparaison internationale

— Objectifs

La pandémie de Covid-19 a mis en lumière la place centrale de l'expertise scientifique en temps de crise sanitaire, dans un contexte où la confiance envers l'expertise est un enjeu toujours plus pressant. Alors que la nécessité de l'action publique rapide est souvent en tension avec le besoin de connaissances scientifiques robustes, l'appel à l'expertise apparaît problématique sur les plans politique (légitimité) et épistémique (crédibilité). Sur la base d'une collecte de données qualitatives et des outils analytiques des études sociales des sciences et des techniques, le projet EXPERCRISE étudie la question suivante : quels sont les éléments qui assurent la crédibilité et la légitimité de l'expertise scientifique mobilisée par la décision publique ? Le projet fournit une étude de cas de la situation française, et s'inscrit dans une initiative internationale d'analyse comparative dans 10 pays, coordonnée par Steven Hilgartner (Cornell University) et Sheila Jasanoff (Harvard University).

— Résultats majeurs

Collecte systématique de données sur les évolutions de la pandémie.
Analyse comparative des modalités de l'appel à la science, en lien avec les particularités institutionnelles (voire constitutionnelles) des pays étudiés.
Avancées théoriques dans le domaine des études sociales des sciences, sur l'étude des connexions entre fabrique de l'expertise et formulation des problématiques économiques.
Mise en place de collaborations durables avec les équipes du projet Compcore, dont le projet Expercrise faisait partie.

Sur le cas français : analyse des limites des approches fondées sur la pédagogie ; étude de la nécessité d'articuler la formulation de l'expertise avec la réponse aux problématiques sociales (confiance, inégalités, etc.) ; analyse des tentatives de démarches participatives et de leurs limites ; contribution à des réflexions plus générales sur les institutions françaises de l'expertise et les conditions de leur crédibilité.

— Production scientifique et valorisation

Laurent B., *et al.* (2022) Quel contrat social pour l'appel à la science ? Hervé Dumez, Benjamin Loveluck, Alexandre Mallard (dir.) *Innovater en temps de crise 2022*, Paris, Presses des Mines, pp. 187-197.

Participation à *Comparative Covid Response: Crisis, Knowledge, Politics*, CompCoRe Interim Report.

<https://compcore.cornell.edu/publications>.

Participation à la STS Summer School 'Expertise, Trust and Democracy' (2022), Harvard University, 24-30 juillet. Voir : <https://stsprogram.org/summerschool>.

Diverses présentations à des conférences universitaires (45 meeting 2021, SDN meetings 2021 et 2022).

Durée : 12 mois | Financement : 40 276 €

Partenaires

Cornell University, États-Unis d'Amérique |
Harvard University, États-Unis d'Amérique

Coordination

Brice Laurent | brice.laurent@mines-paristech.fr
Centre de Sociologie de l'Innovation, Association pour la Recherche et le Développement des Méthodes et Processus Industriels, MINES ParisTech

RA-Covid-19 – Vague 17 | 2021

COVIPOL De la crise sanitaire à la crise politique ?

Enquête sur les processus de politisation dans la France frappée par l'épidémie de Covid-19

— Objectifs

En quel sens la crise sanitaire, économique et sociale provoquée par la Covid-19 a-t-elle affecté les attitudes politiques des citoyens et leur rapport au vote et à la démocratie ? La visée générale de ce projet est de contribuer à une meilleure compréhension de la manière dont les crises changent les attitudes politiques. Pour cela, il part de l'hypothèse que le travail est un espace central de socialisation à la politique et que les aspirations des acteurs s'y forment principalement. On enquête ainsi sur la manière dont les acteurs et actrices cherchent à fonder leurs jugements politiques sur les problèmes qu'ils ou elles rencontrent dans leurs activités professionnelles. Les données – essentiellement qualitatives – sont recueillies en Île-de-France (aux deux tiers), mais aussi en région (un tiers) par 19 enquêteurs et enquêtrices (doctorants, doctorantes, post-doctorants, post-doctorantes, chercheurs et chercheuses en poste), selon un protocole partagé et transposable entre les différents espaces professionnels étudiés (n=16).

— Résultats majeurs

L'année 2021-2022, comme il était prévu, a été consacrée à la réalisation d'entretiens sociologiques (n=120) auprès de membres des différentes professions étudiées. Les données produites ont d'ores et déjà permis d'identifier des régularités fortes dans les processus de politisation de la crise sanitaire au sein des mondes du travail, mais aussi des variations importantes concernant la façon dont les groupes professionnels interprètent la survenue de la crise et jugent sa gestion collective (opposition entre salariés du secteur public et travailleurs indépendants du privé notamment, mais aussi entre métiers d'encadrement et métiers d'exécutants). Nous avons débuté en septembre 2022 une seconde vague d'entretiens (n=40) qui, d'ici mars 2023, nous permettra de compléter le recueil des données nécessaires et d'entrer dès lors dans la phase intensive d'analyse.

D'ores et déjà, les avancées réalisées cette année nous ont offert la possibilité de mettre en regard les processus de politisation que nous cherchons à observer depuis l'activité professionnelle, avec les analyses politologiques qui ont été produites au cours des récentes élections présidentielles, puis législatives. Nous y voyons l'opportunité, quand nos résultats seront consolidés, et même si cela n'était pas notre but initial, d'apporter une contribution originale aux réflexions actuelles en sociologie électorale. Des échanges ont eu lieu également avec des membres du Médialab Sciences Po Paris sur la meilleure manière, pour nous, d'exploiter les données que nous avons recueillies sur les forums et les échanges sur les réseaux sociaux propres à certains groupes de pairs professionnels. Les deux années qui viennent (2023-2024) seront celles de l'analyse des données recueillies et de la publication de nos résultats : nous visons en particulier la parution d'un ouvrage, ainsi que celle d'une série d'articles scientifiques.

Durée : 15 mois | Financement : 153 311 €

Coordination

Cyril Lemieux | cyril.lemieux@ehess.fr

UMR 8065, Laboratoire interdisciplinaire d'études sur les réflexivités, Fonds Yan Thomas LIER-FYT, EHESS, Paris

Résilience Covid-19 | 2021

INJUVID Injustices, conflictualités et expériences du droit en urgence sanitaire

— Objectifs

Durant les deux ans d'« état d'urgence sanitaire », tout un chacun a été confronté à la question du permis et de l'interdit, du légal et de l'illégal, du juste et de l'injuste, dans ses relations intimes, dans sa vie professionnelle comme dans ses déplacements dans l'espace public. L'omniprésence des normes juridiques dans la crise invite à interroger les rapports que les citoyennes et les citoyens entretiennent avec cette légalité toute à la fois contraignante, changeante et incertaine. Ce projet a analysé les rapports quotidiens au droit durant la pandémie, à partir des situations de conflits, de tensions et d'injustices ressentis et investis par des individus « ordinaires », ainsi que par les intermédiaires, professionnels et non-professionnels du droit, qui les accompagnent. Il a recueilli 92 entretiens en Île-de-France et en Bretagne, ainsi que des dizaines de sources écrites relatives à ces situations problématiques, au travail, en famille, et dans la rue.

— Résultats majeurs

La recherche a montré la persistance, au-delà du premier confinement, de conditions dégradées d'accès au droit et à l'institution judiciaire, le rôle central des intermédiaires du droit (fortement contraints dans leurs activités professionnelles et militantes) dans le cadrage des problèmes et injustices en termes juridiques, mais aussi l'importance d'autres registres normatifs (moraux, politiques, sanitaires ou pragmatiques) pour affronter les situations problématiques rencontrées. La recherche a également montré l'interdépendance entre les trois sphères de vie étudiées. Plus de la moitié des entretiens ont abordé au moins deux domaines dans les récits qui nous ont été livrés : les problèmes rencontrés dans le domaine professionnel ont pu retentir sur le domaine familial et réciproquement (que l'on pense au télétravail ou, inversement, au chômage partiel pour garde d'enfants). Plusieurs points communs émergent par ailleurs dans la manière dont les intermédiaires ont travaillé avec le droit et auprès de leurs publics durant ces deux années. La prolifération de règles inédites (attestations dérogatoires, passe vaccinal, etc.) a suscité de nouvelles activités d'interprétation dans un contexte de forte incertitude. Ayant jusqu'ici fait une large place aux intermédiaires

professionnels et non-professionnels du droit, la recherche se poursuit du côté des personnes concernées grâce à un financement de l'Institut des Études et de la Recherche sur le Droit et la Justice (2022-2024). Un projet de comparaison avec la Californie, grâce à une collaboration avec l'Université de Berkeley initiée en 2022, est à l'étude. Des premières communications en France et à l'étranger et une journée d'étude permettant d'échanger avec d'autres équipes (dont plusieurs sont soutenues par l'ANR) ont déjà été organisées, et des publications sont en cours de rédaction (notamment pour la *Revue française de Sociologie*).

— Production scientifique et valorisation

Gardes C. *Essentiel.les et invisibles. Classes populaires au travail en temps de pandémie*, Vulaines-sur-Seine, éditions du Croquant, 2022, 150 p.

Gardes C., *Essentiel.les et invisibles. Les salarié.es travaillant sur site durant la crise sanitaire*. Conférence au siège de Force Ouvrière 35, 2022.

Durée : 14 mois | Financement : 79 999 €

Partenaires

UMR 8183, Université de Versailles,
Saint-Quentin-en-Yvelines

Coordination

Émilie Biland | emilie.bilandcurinier@sciencespo.fr
UMR 7116, Action publique et transformations
de l'État, Centre de sociologie des organisations,
Sciences Po Paris

Organisation, gestion, innovation

L'épidémie et les mesures prises pour y faire face ont de nombreux effets sur les organisations qui sont étudiées du point de vue de la préparation à la crise et de sa gestion, de la gouvernance, des transformations et de la capacité d'adaptation, de résilience ou d'innovation, y compris participatives.

Différents secteurs d'activité sont étudiés.

Le croisement d'une approche en terme organisationnel des crises et d'une analyse des formes de gouvernement auprès d'universités ou d'écoles d'ingénieur éclaire les spécificités organisationnelles, les transformations des rapports de force, les arbitrages entre sécurité sanitaire et continuité de la stratégie des établissements⁽¹⁾.

Les conditions de développement de transports alternatifs ont été étudiées du point de vue des vélos en libre-service à Toulouse et à Lyon grâce à l'analyse des profils d'utilisateurs, des durées de déplacement et des pics d'utilisation⁽²⁾.

Les analyses des politiques publiques au sein de métropoles (en France, Suisse, Canada et Colombie) ont été complétées par la cartographie des pistes cyclables et des flux de fréquentation, ainsi que l'observation de la réception des aménagements et des mesures auprès de cyclistes⁽³⁾.

Une recherche-action a été conduite dans quatre secteurs professionnels (transport, université, start-up dans le domaine culturel, institutions de santé) pour favoriser l'émergence de solutions facilitant l'adaptation et la résilience des organisations en contexte d'épidémie. Elle a débouché sur un document de référence (AFNOR SPEC)⁽⁴⁾.

-
1. COVID-IN-UNI
 2. TRANSITION-VELO
 3. VÉLOTACTIQUE
 4. SURVIE

P. 410

ORGANISATION, GESTION, INNOVATION

P. 410 | COVID-IN-UNI

P. 411 | SURVIE

P. 412 | COSI

P. 413 | VÉLOTACTIQUE

P. 414 | TRANSITION-VÉLO



RA-Covid-19 - Vague 5 | 2020

COVID-IN-UNI Les universités françaises face à la Covid

— Objectifs

Le projet croise approche organisationnelle des crises et analyse du gouvernement des universités. La première montre l'efficacité des « systèmes faiblement liés » lors de crises situées dans des organisations où les interdépendances technologiques sont fortes, mais n'a pas étudié comment des organisations caractérisées par des interdépendances fonctionnelles faibles font face aux crises. Ce projet apporte un éclairage inédit à cette question en étudiant les universités face à la Covid-19. Leurs spécificités organisationnelles les ont-elles rendues fragiles ? La crise a-t-elle conduit à une transformation des rapports de force en leur sein ? Comment ont-elles arbitré entre sécurité sanitaire et continuité de leur stratégie ? Le programme de travail comprend un volet national de collecte de données et suivi de crise afin d'appréhender le pilotage de la crise.

Un second volet a consisté en une étude approfondie par entretiens (250) dans cinq établissements.

— Résultats majeurs

Trois principaux apports :

1) Nous avons étudié comment le *loose coupling* (un faible niveau de coopération et de coordination entre collègues ou services) a impacté la gestion de la crise dans le temps. Nous avons aussi distingué les activités selon leur degré de *loose coupling*, et comparé les tâches administratives reposant sur des processus nécessitant de la coopération entre différents services, avec les activités d'enseignement et de recherche qui peuvent être menées sans une forte coordination entre collègues. Nous avons alors constaté que le temps compte. Le *loose coupling* n'affecte pas la gestion des crises de la même manière sur l'ensemble de la période et, réciproquement, il n'est pas affecté de la même manière dans le temps. Par ailleurs, quelle que soit la période concernée, la gestion de la crise s'est appuyée sur le recours à de nombreuses initiatives individuelles, « des bricolages », et sur une forte implication des managers qui ont adopté une approche de gestion plus souple.

2) Les cinq établissements n'ont pas donné le même sens (*sensemaking* et *sensegiving*) à la crise. Deux universités ont privilégié une gestion sociale et sanitaire centrée sur les personnels et les étudiants, alors que les deux autres ont cherché à poursuivre leurs stratégies de développement. Enfin, l'école de commerce a avant tout cherché à faire évoluer son *business model* et à rester attractive pour ses étudiants. Ces orientations différentes s'expliquent avant tout par la manière dont les dirigeants des unes et des autres perçoivent la place de leur établissement dans le champ de l'ESR et ce qui est attendu d'eux.

3) L'étude de la gestion de la crise au niveau national révèle enfin que le pilotage par le ministère a reposé sur un fort degré de coproduction des mesures avec les réseaux horizontaux de vice-présidents ou les conférences d'établissements. Il a par ailleurs été marqué par un fort niveau de méfiance à l'égard de l'ESR au sein du gouvernement.

— Production scientifique et valorisation

Mignot-Gérard S., et al. (2022) *Face au Covid-19. Les établissements d'enseignement supérieur et de recherche face à la crise*, Rapport de recherche.

<https://www.sciencespo.fr/cso/sites/sciencespo.fr.cso/files/Rapport%20Face%20au%20Covid-19.pdf>.

Durée : 18 mois | Financement : 103 032 €

Partenaires

Institut de Recherche en Gestion, Université Paris-Est Créteil Val-de-Marne

Coordination

Christine Musselin | christine.musselin@sciencespo.fr
UMR 7116, Action publique et transformations de l'État,
Centre de Sociologie des Organisations

RA-Covid-19 – Vague 3 | 2020

SURVIE SURpasser le Virus par des Innovations Émergentes**— Objectifs**

La pandémie de Covid-19 a eu un fort impact sur les activités mises en œuvre dans de nombreux secteurs. Il apparaît nécessaire d'innover compte tenu des nouveaux défis qui ont émergé et continuent d'apparaître dans chaque organisation. Dans le cadre de cette recherche-action, une démarche d'innovation participative a été mise en place sur cinq sites correspondant à cinq domaines professionnels (celui des transports, des maternités, des start-up, de l'université, et d'un hôpital), afin de favoriser l'émergence de solutions pour faire face aux problèmes liés aux situations de travail dans ce contexte sanitaire.

— Résultats majeurs

Ce travail a débouché sur des spécifications (AFNOR SPECS) afin de définir un processus optimisé dont pourront bénéficier divers sites, dans différents contextes organisationnels. Cette recherche-action a permis de montrer que l'innovation participative, dans le cadre d'un événement de crise sanitaire, peut être utilisée pour faciliter l'adaptation et la résilience des organisations à ce type de situation, grâce à de nouvelles idées pertinentes tant sur le plan économique que social. Il existe désormais un document de référence (AFNOR SPEC), téléchargeable gratuitement.

— Production scientifique et valorisation

Mercier M. *et al.*, Créativité en situation du confinement. AFNOR SPEC X50 -114 (www.afnor.org).

Durée : 6 mois | Financement : 147 528 €

Partenaires

International Institute for Innovation in Competency Development, Université Paris Descartes, Paris

Coordination

Todd Lubart | todd.lubart@gmail.com
UMR_T 7708, Laboratoire de psychologie et d'ergonomie appliquées, Université Paris Descartes

Résilience Covid-19 | 2021

COSI COVID et innovations sociales

— Objectifs

Le projet vise à questionner des travailleurs sociaux sur la façon dont ils/elles ont géré les situations de crise en lien avec la Covid-19. Le projet aborde également des éléments connexes liés à l'anticipation de crises futures et à l'usage du numérique dans le travail social. Sur un plan méthodologique, un recueil de données (qualitatives et quantitatives) est actuellement en cours au moyen d'entretiens individuels et de la diffusion d'un questionnaire à plus large échelle.

— Résultats majeurs

Les données sont toujours en cours de recueil.

Durée : 19 mois | Financement : 79 975 €

Partenaires

UMR 7266, Université de la Rochelle

Coordination

Jérôme Guegan | jerome.guegan@parisdescartes.fr
Laboratoire de Psychologie et d'Ergonomie Appliquées,
Université Paris Cité

RA-Covid-19 – Vague 7 | 2020

VÉLOTACTIQUE De l'urbanisme tactique cyclable au changement durable : une comparaison internationale des politiques publiques et des pratiques en contexte de pandémie

— Objectifs

L'objectif du projet VÉLOTACTIQUE a été de collecter des données qui apportent aux praticiennes et praticiens, comme aux chercheurs et chercheuses, des premiers éléments de connaissance sur la mise en œuvre et la réception de l'urbanisme tactique cyclable dans le cadre de la crise sanitaire, ainsi que sa contribution à la transition énergétique. Le projet comporte une dimension comparative, les enquêtes ayant été réalisées en France, Suisse, Canada et Colombie.

Le programme de travail s'est structuré autour de trois tâches complémentaires, chacune permettant d'associer à chaque fois les différents sites et les différents partenaires : une analyse des politiques publiques au sein des métropoles étudiées ; la cartographie des pistes cyclables et des flux et fréquentation des différentes pistes ainsi que de leur évolution au cours de la période ; et l'observation de la réception des aménagements et mesures auprès des cyclistes sous la forme d'entretiens embarqués et de la passation d'un questionnaire.

— Résultats majeurs

Les résultats du recueil de données cartographiques indiquent que les pouvoirs publics ont adopté des orientations différentes d'une métropole à l'autre en ce qui concerne le déploiement d'aménagements cyclables temporaires ainsi que la forme prise par ces aménagements. Si nombre d'entre eux sont concentrés en centre-ville, sur certaines métropoles, les cartes font ressortir que les quartiers populaires et les espaces périphériques n'ont pas été en reste et ont également bénéficié d'aménagements cyclables temporaires. Dans d'autres cas, dont Bogotà est l'archétype, les coronapistes ont contribué à améliorer la sécurité des itinéraires cyclables dans certains secteurs de la ville pour des cyclistes issus de milieux populaires. Ces résultats sont confirmés par l'analyse des politiques publiques qui met en lumière un double effet d'accélération et d'amplification de l'investissement local dans les politiques cyclables. L'accélération repose sur la mise en œuvre rapide de projets définis dans le cadre de schémas pré-existants. L'amplification se manifeste dans la levée de verrous qui obéraient la continuité des itinéraires.

Ce qui se dessine à travers l'exploration de la réception des infrastructures, ce sont des usages différenciés en fonction du motif du déplacement, du sentiment d'être à l'aise ou pas sur la chaussée ainsi que des personnes accompagnantes. Ce constat nous conduit à postuler que plus une ville est cyclable, plus elle devrait contenir des formes différentes d'aménagements afin de favoriser les différents niveaux et types de pratiques.

En termes de perspective émerge la nécessité d'appréhender la mobilité cycliste dans un système mobilitaire considérant tous les usagers (piétons, automobilistes, bus, etc.) de la route afin de comprendre de façon plus holistique la régulation des comportements routiers, notamment dans les situations d'interactions et d'application de la réglementation routière.

— Production scientifique et valorisation

Ortar N., Rérat P. (dir.), *Cycling through the pandemic*, Springer, à paraître en décembre 2022.

Ortar N., entretien repris dans Perucca B. (2021) La bicyclette, petite reine de la ville, *CNRS Le Journal* [en ligne]. <https://lejournel.cnr.fr/articles/la-bicyclette-petite-reine-de-la-ville>.

Rérat, P., et al. (2022) Le vélo en période de pandémie. Évolution des pratiques et effets des « coronapistes » à Genève et Lausanne, *Études urbaines*, 7.

https://serval.unil.ch/resource/serval:BIB_2084884F4829.P001/REF.

Robert J., Lucas M., Gouëset V. Du confinement à la perspective d'une mobilité plus durable : quels impacts du Covid-19 sur la mobilité quotidienne à Lima et Bogotà ?. Colloque Conférence (2021), Un an de Covid-19 dans les Amériques, Institut des Amériques, iGLOBES, Mondes Américains-CRBC, IHEAL-CREDA (visioconférence), Paris, avril.

Durée: 18 mois | Financement: 149 592 €

Partenaires

Gouvernance, risque, environnement, développement, dynamiques sociétales et gestion des territoires, IRD | UMR 5194, Sciences Po Grenoble | UMR 6049, Université de Lyon | UMR 6590, Université Rennes 2 | UMR-T 9403, Université Gustave-Eiffel | Université de Lausanne | Université du Québec, Montréal

Coordination

Nathalie Ortar | nathalie.ortar@entpe.fr
UMR 5593, Laboratoire aménagement économie transports, Université de Lyon

Résilience Covid-19 | 2021

TRANSITION-VÉLO Transformation des usages de vélos en libre-service en période pandémique : analyse comparative et interdisciplinaire de Toulouse et Lyon

— Objectifs

Le vélo est apparu comme une option de mobilité urbaine résiliente, compatible à la fois avec un contexte de crise sanitaire et les objectifs de développement durable. Profiter de ce regain d'intérêt pour le vélo, observé pendant la crise sanitaire, pour transformer durablement les pratiques et habitudes des mobilités urbaines est apparu pour beaucoup de villes comme une opportunité à saisir et un défi à relever. Dans ce projet interdisciplinaire, nous étudions et caractérisons l'impact de la pandémie sur l'utilisation des vélos en libre-service (VLS) à Toulouse et à Lyon. Les méthodes utilisées relèvent de l'analyse mathématique de données désagrégées de trajets de VLS sur 2019 et 2020, de trafic routier et de billetterie de transport en commun, et d'enquêtes par entretien.

— Résultats majeurs

Les résultats des enquêtes sont toujours en cours de dépouillement, mais les premières observations semblent montrer que si les profils d'utilisateurs des VLS n'ont dans l'ensemble pas changé avec la pandémie, et que quelques utilisateurs n'ont pas sensiblement modifié leur trajet (malgré les équipements provisoires qui ont pu être mis en place), plus d'1/5 des utilisateurs déclarent avoir modifié leur fréquence d'utilisation du VLS suite à la pandémie.

D'un point de vue quantitatif, la dynamique des flux de VLS (pour chacune des deux villes et des deux années) est parfaitement expliquée par un modèle log-linéaire qui dépend de la période de la journée, du type de journée (jour de semaine ou week-end), de la semaine dans l'année, des périodes de vacances et de la pluie. On peut noter trois résultats significatifs : 1) la durée des déplacements a augmenté de manière significative pendant la période de pandémie pour les jours ouvrables, mais pas pour le week-end ; 2) après le premier confinement, le trafic de VLS près des stades et jardins est sensiblement plus élevé en 2020 qu'en 2019 pendant tous les jours des deux semaines qui suivent la fin du confinement ; 3) le pic d'utilisation du matin est moins prononcé pendant la pandémie avec un étalement des flux sur la fin de matinée et le début d'après-midi. L'analyse montre aussi de façon générale la bonne résilience du système VLS comme mode de mobilité urbaine avec une influence moins importante des variables climatiques (en particulier à Lyon) en 2020 qu'en 2019.

— Production scientifique et valorisation

Furno A., et al. (2022) Impact of the COVID-19 pandemic on bike-sharing uses in two french towns, *ArXiv* [preprint]. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2206.06286>.

Ivaldi M., et al. (2022) Covid-19 impact on Bike-sharing systems: An analysis for Toulouse, Lyon, and Montreal, *TSE Working Papers* [en ligne], 22, p. 1317.

<https://www.tse-fr.eu/fr/publications/covid-19-impact-bike-sharing-systems-analysis-toulouse-lyon-and-montreal>.

Perucca B. (2021) La bicyclette, petite reine de la ville, *CNRS Le Journal* [en ligne].

<https://lejournel.cnrs.fr/articles/la-bicyclette-petite-reine-de-la-ville>.

Durée : 16 mois | Financement : 79 755 €

Partenaires

Laboratoire d'ingénierie, circulation, transports – ENAC | Université Gustave-Eiffel, Institut français des sciences et technologies des transports, de l'aménagement et des réseaux | Toulouse School of Economics, Université Toulouse 1 Capitole

Coordination

Bertrand Jouve | bjouve@univ-tlse2.fr
UMR 5193, Laboratoire interdisciplinaire solidarités, sociétés, territoires, Université de Toulouse Jean-Jaurès

Enjeux sociaux, économiques et géopolitiques

Les dimensions sociales, économiques et géopolitiques de la crise sanitaire ont été au centre de plusieurs projets.

Les effets de la récession économique sont étudiés sur les formes de discrimination à l'embauche sur le marché du travail en Région parisienne⁽¹⁾ ou du point de vue des effets du télétravail sur les organisations familiales, le bien-être et la santé mentale, suivant les catégories socioprofessionnelles, le genre ou encore les entreprises⁽²⁾. Les régulations institutionnelles et organisationnelles du télétravail sont abordées dans le cadre d'une recherche collective à partir de l'observation des règles provisoires ou réécrites et des négociations⁽³⁾.

La vulnérabilité de l'économie aux risques globaux, en termes de pertes financières, de réputation, de capacités d'adaptation et d'anticipation des entreprises est étudiée à partir des capacités de résilience organisationnelle observées face la pandémie⁽⁴⁾. La résilience des entreprises et des entrepreneurs, notamment en termes de peur de l'échec, est analysée dans les secteurs de l'hôtellerie, de la restauration, des bars et du fitness⁽⁵⁾.

Les données issues des médias sociaux (Facebook, Twitter) contribuent à décrire l'impact social et économique de l'épidémie en termes de confiance envers le gouvernement, de racisme et de xénophobie, de mobilité de la population, grâce à l'étude de l'évolution du langage naturel et à l'augmentation du langage offensif⁽⁶⁾.

La dimension géopolitique est explorée à travers les effets de la pandémie, de la récession économique et de la baisse du PIB mondial, sur les pays du Sud, par exemple en matière de revenus, d'activités et de santé⁽⁷⁾. Le lien possible entre les mesures de gestion de l'épidémie (réduction de la mobilité ou de l'activité économique...) et l'intensité de la violence ou des conflits dans le monde répertoriés par Armed Conflict Location and Event Data (manifestations ou événements violents) est étudiée suivant les pays⁽⁸⁾ en tenant compte des dynamiques de conflits et de l'épidémie, du niveau de revenu et de la densité de population.

-
1. RED
 2. TELEGENRE
 3. TELTRA
 4. COVIDOR
 5. COVENTFOF
 6. XTCOVIF
 7. Transfert de mortalité
 8. Covidco

P. 420

EMPLOI ET CONDITIONS DE TÉLÉTRAVAIL

P. 420 | RED

P. 421 | TELTRA

P. 422 | TELEGENRE

P. 423 | XTCOVID

P. 424 | COVENTFOF

P. 425

ÉPIDÉMIE, ÉCONOMIE, GLOBALISATION

P. 425 | COVIDOR

P. 426 | Transfert de mortalité

P. 427 | Covidco



RA-Covid-19 – Vague 3 | 2020

RED Récession et discriminations**— Objectifs**

Dans le contexte de la pandémie de Covid-19, nous étudions les effets de la récession sur la discrimination à l'embauche sur le marché du travail de la Région parisienne. Nous nous appuyons sur des tests de correspondance répétés avec un protocole invariant au cours du temps. Ces tests portent sur les postes de cadres administratifs dans les secteurs privé et public et prennent en compte deux critères de discrimination : l'origine ethnique et le lieu de résidence. L'analyse se base sur cinq vagues de tests collectés depuis 2015, qui couvrent les périodes avant, pendant et après le premier confinement de mars 2020, sur 4 749 candidatures envoyées pour 1 583 offres d'emploi au total. Alors qu'une discrimination occasionnelle et partielle est constatée avant le confinement, nous n'en détectons aucune pendant le confinement. Inversement, une forte augmentation de la discrimination ethnique et résidentielle est constatée après le confinement.

— Résultats majeurs

Alors que nous avons détecté une discrimination occasionnelle et partielle avant le confinement, nous n'en avons détecté aucune pendant la période de confinement. Cependant, après la levée du confinement, nous avons constaté une forte augmentation de la discrimination, à la fois par origine ethnique et par lieu de résidence, mais uniquement dans l'emploi privé. Dans l'ensemble, nous constatons que la discrimination reflète l'évolution temporelle du taux de chômage. Malgré la reprise de l'activité à la fin du confinement (avec une forte augmentation du taux de croissance du PIB), la discrimination a nettement augmenté dans le contexte d'une forte hausse du chômage. L'augmentation des discriminations fait que les populations les plus touchées par les effets de la crise économique liée au confinement sont doublement pénalisées. Ce mécanisme amplifie les effets de la crise sur les inégalités. Il s'agit d'une évolution particulièrement préoccupante qui appelle une réponse de politique publique. Au-delà des mesures d'urgence, des effets du plan de relance et des actions de soutien à l'emploi mises en œuvre par l'État pour amortir les effets de la crise, nos résultats suggèrent que des actions spécifiques de lutte contre les discriminations sont également à envisager. Ces actions peuvent consister en des rappels du contexte légal, qui interdit effectivement les discriminations, en un renforcement des sanctions, ou encore en une sensibilisation et une formation des recruteurs à la question des discriminations. Nos résultats non significatifs n'indiquent pas qu'il n'y a pas de discrimination, mais seulement que nous n'avons pas été en mesure de la détecter.

— Production scientifique et valorisation

Challe L., *et al.* (2021) Confinement et discrimination à l'embauche : enseignements expérimentaux, Rapport d'études n° 021, Dares [en ligne].

<https://dares.travail-emploi.gouv.fr/publication/confinement-et-discrimination-lembauche-enseignements-experimentaux>.

Challe L., *et al.* Confinement et discrimination à l'embauche : enseignements expérimentaux, Rapport de Recherche n° 21-10 TEPP-CNRS.

IMISCOE 19th annual conference, Oslo Metropolitan University, juillet 2022.

TEPP 17^e conférence annuelle, Évaluation des politiques publiques, Université d'Évry Paris-Saclay, octobre 2021.

Durée : 6 mois | Financement : 39 614 €

Partenaires

Laboratoire d'économie et de management de Nantes-Atlantique

Coordination

Yannick L'Horty | yannick.lhorty@univ-mlv.fr
EA 437, équipe de Recherche sur l'Utilisation des Données Individuelles en lien avec la Théorie Économique (Laboratoire ERUDITE), Université Paris-Est Créteil Val-de-Marne

RA-Covid-19 – Vague 9 | 2020

TELTRA Le télétravail à l'épreuve de la pandémie : usages et négociations**— Objectifs**

La particularité du télétravail et des enjeux de sa négociation porte sur les règles de l'articulation des temps sociaux (famille, école, domicile, temps libre, etc.) dépassant largement le cadre du travail professionnel et de l'entreprise. Notre approche s'appuie sur l'observation que la régulation institutionnelle et organisationnelle est l'élément central pour dépasser les constats et envisager les possibilités d'améliorer le sort des télétravailleurs. Notre contribution voudrait montrer pourquoi et comment la négociation collective s'est emparée concrètement du télétravail au moment de la pandémie. Nous avons conduit une recherche collective impliquant une dizaine de personnes, avec des visites de sept entreprises de taille, secteur, et propension au télétravail variables. Nous avons effectué la passation de 60 entretiens dont 15 ont été conduits avec les négociateurs (directions, délégués syndicaux, etc.) et 45 avec des salariés de profils variés.

— Résultats majeurs

La recherche a montré que la pratique du dialogue social était en retard sur les contraintes imposées par la pandémie. Le choc massif des confinements a laissé d'abord la négociation devant le fait accompli. À contre-courant, les entreprises qui avaient commencé à s'y intéresser avant se sont mieux adaptées à la situation. De même, d'autres recherches en France et à l'étranger montrent que l'habitude du télétravail prise par les salariés avant la pandémie a permis de mieux gérer le travail à distance. Les entreprises montrent que chaque situation est particulière en fonction des contraintes de l'activité, des relations sociales, de la taille, etc. Le processus de la négociation est long, rythmé par des phases et ponctué par des accords d'entreprises : deux accords et douze avenants pour la seule entreprise d'assurances, par exemple. Les règles sont

provisaires et réécrites, parfois après quelques semaines seulement. Si l'on doit avoir l'impression que l'évolution du télétravail est irréversible, entrée dans les « mœurs » ou dans la culture des entreprises, l'analyse de la négociation nous invite aussi à la prudence tant les règles ont varié au cours des deux dernières années. Les règles produisent une nouvelle communauté à géométrie variable, celle des travailleurs à distance. Qu'il s'agisse du nombre de jours, des personnes exclues du distanciel, du droit au télétravail ou au travail en présentiel, ces arbitrages concernent l'ensemble des salariés. Les tensions à propos du télétravail montrent la principale tâche de la négociation : trouver un délicat équilibre entre présentiel et distanciel. Le projet de recherche a bénéficié d'un financement complémentaire pour répliquer cette méthodologie en Allemagne.

— Production scientifique et valorisation

Rapport de recherche en direction des négociateurs (organisations syndicales et responsable personnel) du télétravail dans chaque entreprise.

Workshop français regroupant acteurs des entreprises et d'institutions.

Workshop allemand à destination des négociateurs présentant les résultats des monographies françaises.

Obtention d'un financement complémentaire pour une comparaison franco-allemande de la négociation du télétravail.

Durée : 12 mois | Financement : 84 034 €

Coordination

Jens Thoemmes | thoemmes@univ-tlse2.fr

UMR 5044, Centre d'étude et de recherche travail

organisation pouvoir, Axe INTRA, Université de Toulouse

Jean-Jaurès

Résilience Covid-19 | 2021

TELEGENRE Télétravail, inégalités de genre et bien-être au fil de l'épidémie de la Covid-19

— Objectifs

Les recherches sur le télétravail montrent son effet ambigu sur le bien-être. L'objectif de ce projet est de comprendre l'effet du télétravail sur les inégalités de genre dans l'exercice du travail, les organisations familiales, le bien-être et la santé mentale. Notre hypothèse est que, du fait de l'inégale division des tâches domestiques, cette forme d'organisation du travail, qui ne distingue pas *a priori* les femmes et les hommes, a sans nul doute des effets différenciés selon le sexe. Nous postulons également une hétérogénéité des effets selon la situation familiale et le mode d'exercice du télétravail. Le projet repose sur l'analyse statistique de deux grandes enquêtes représentatives en population générale : « Épidémiologie et conditions de vie » (EpiCoV, Inserm, Drees) et « Enquête sur le vécu du travail et du chômage pendant la crise sanitaire » (Tracov, Dares). Plusieurs analyses ont été mises en œuvre : régressions, typologies de trajectoire, analyses de médiation.

— Résultats majeurs

Le télétravail est devenu une forme d'organisation pérenne pour un cinquième des travailleurs. Les télétravailleurs ne réalisent pas davantage de temps domestique. Il ne semble donc pas que le temps de transport gagné par les télétravailleurs ait été consacré aux tâches domestiques.

Le télétravail, ancien comme nouveau, contribue à l'amélioration de l'articulation entre vie privée et vie professionnelle, notamment pour les femmes. Cette tendance s'observe pour tous les types de situations familiales, mais avec une corrélation plus forte pour les parents d'enfant mineur.

Le télétravail a des effets variés selon les indicateurs de bien-être considérés. Il entraîne une dégradation des troubles du sommeil par rapport à l'avant-crise sanitaire. Le niveau de bien-être des télétravailleurs, mesuré par le WHO5, est significativement plus faible que pour les autres travailleurs. En revanche, le télétravail conduit à une réduction de l'anxiété et du stress liés au travail. Ces variations sont plus marquées pour les nouveaux télétravailleurs que pour ceux ayant expérimenté cette forme de travail avant la crise sanitaire. Les niveaux de mal-être sont en général plus élevés chez les femmes, mais les différences entre travailleurs sur site et en télétravail n'apparaissent pas plus marquées chez elles que chez les hommes. La situation familiale est déterminante : pour les femmes en couple avec enfant(s), le télétravail, qu'il soit récent ou ancien, diminue le bien-être. Chez les hommes, les anciens télétravailleurs célibataires sans enfant ont un moindre bien-être que les autres salariés.

Les médiateurs ont des effets attendus : la plus grande autonomie permise par le télétravail et la meilleure articulation entre vie privée et vie professionnelle ont un effet protecteur. Mais le moindre soutien des collègues, la plus fréquente surcharge de travail et les problèmes informatiques accrues chez les télétravailleurs ont un effet délétère. Ces effets sont plus prononcés pour les femmes.

— Production scientifique et valorisation

Pailhé A. (2022) Travail domestique et parental au fil des confinements en France : comment ont évolué les inégalités socio-économiques et de sexe ? [preprint non disponible].

Intervention en séminaire : retours d'enquêtes et d'expériences sur le télétravail en plein essor, CFDT- Syndicat Général des Ingénieurs et Cadres.

Participation au groupe de travail interinstitutions : Observer le travail en période de crise sanitaire, Dares, 11 février 2022.

Durée : 12 mois | Financement : 80 000 €

Coordination

Ariane Pailhé | ariane.pailhe@ined.fr

Unité Démographie économique, Institut national d'études démographiques, Aubervilliers

RA-Covid-19 – Vague 6 | 2020

XTCOVIF Explorer les flux Twitter pour l'impact social et économique de la Covid en France

— Objectifs

L'objectif du projet est d'étudier les impacts sociaux et économiques de la Covid-19 en utilisant les données obtenues à partir des médias sociaux (Facebook, Twitter).

Nous nous sommes concentrés sur quatre questions sociétales différentes liées à l'épidémie de Covid-19 : l'impact de la Covid-19 sur la confiance envers le gouvernement ; l'évolution du langage naturel ; le racisme et la xénophobie ; l'impact de la Covid-19 sur la mobilité de la population et la prévision de la propagation de la Covid-19 sur la base des données de mobilité. Les méthodes d'étude de chaque aspect sont décrites en détail dans notre rapport de projet.

— Résultats majeurs

1) L'évolution du langage naturel.

Nous avons effectué une analyse sémantique comparative sur des modèles d'intégration de mots formés à partir de tweets postés avant et pendant la pandémie mondiale de Covid-19. Ces résultats peuvent fournir des informations aux lexicographes, aux décideurs politiques, ainsi qu'au grand public. Nous avons réalisé une étude complète sur l'adaptabilité de différentes approches de détection des changements sémantiques aux corpus de médias sociaux. Nous sommes arrivés à la conclusion que les plongements de mots word2vec sont plus efficaces que BERT, et que les métriques de similarité de cosinus et de plus proches voisins peuvent se compléter. Nous avons également construit un ensemble de données Twitter de référence avant la Covid-19 et un ensemble de données Twitter liées à la Covid-19, chacun avec un ensemble correspondant de plongement de mots entraînés. Ces ressources sont utiles pour les recherches futures en matière d'analyse de Twitter.

2) L'identification du langage offensif.

En réponse à l'augmentation du langage offensif due à la Covid-19, nous annotons et publions le premier ensemble de données pour l'identification du caractère offensif dans les tweets français. De tels jeux de données existent déjà dans plusieurs autres langues, notre effort remplit le vide pour la langue française.

3) L'impact sur la mobilité.

Nous avons constaté que les confinements ont provoqué un changement brutal, notamment lors du premier confinement, pendant lequel les déplacements entre les régions ont diminué et les déplacements à l'intérieur ont augmenté. Nous avons observé que la mobilité a augmenté dans les destinations de vacances pendant les fêtes, ce qui signifie que les gens ont décidé de voyager malgré la pandémie.

4) Prévision de la propagation de la Covid.

Les résultats de nos expériences de prévision ont montré la supériorité du modèle proposé par rapport à d'autres mesures, séries temporelles et benchmarks d'apprentissage profond. Nous avons découvert que l'utilisation du modèle permet d'identifier des dizaines de milliers de cas supplémentaires entre le deuxième et le troisième mois dans quatre pays différents. L'étude a été publiée lors de la conférence AAAI2020 et est accessible au public.

— Production scientifique et valorisation

Guo Y., et al. (2021) BERTweetFR : Domain Adaptation of Pre-Trained Language Models for French Tweets, *Proceedings of the Seventh Workshop on Noisy User-generated Text (WNUT 2021)*, pp. 445-450 [en ligne].

<http://dx.doi.org/10.18653/v1/2021.wnut-1.49>.

Guo Y., et al. (2021) How COVID-19 Is Changing Our Language : Detecting Semantic Shift in Twitter Word Embeddings, *arXiv [preprint]*.

<https://doi.org/10.48550/arXiv.2102.07836>.

Panagopoulos G., et al. (2021) Transfer Graph Neural Networks for Pandemic Forecasting, *Proceedings of the AAAI Conference on Artificial Intelligence*, 35(6), pp. 4838-4845.

<https://doi.org/10.48550/arXiv.2009.08388>.

Durée : 18 mois | Financement : 143 640 €

Coordination

Michalis Vazirgiannis | mvazirg@lix.polytechnique.fr
UMR 7161, Laboratoire d'Informatique de l'École Polytechnique, École Polytechnique

Résilience Covid-19 | 2021

COVENTFOF La peur de l'échec entrepreneurial en période de crise Covid-19 : Antécédents, dimensions et conséquences - Focus sur les entrepreneurs dans les secteurs de l'hôtellerie, de la restauration, des bars et du fitness

— Objectifs

Dans cette recherche, nous examinons l'impact de la crise Covid-19 sur les entrepreneurs des secteurs de l'hôtellerie, de la restauration, des bars et du fitness qui ont lutté contre les fermetures administratives, les confinements et les couvre-feux. Nous nous concentrons sur un aspect particulier : la peur de l'échec entrepreneurial. À travers une approche intégrative et deux études empiriques (une étude qualitative fondée sur des entretiens approfondis avec 66 commerçants et une étude quantitative fondée sur une enquête par questionnaires auprès de commerçants, en cours), nous essayons de comprendre et d'évaluer la peur de l'échec vécue par ces entrepreneurs en termes de types de peurs, d'antécédents (caractéristiques personnelles, caractéristiques de l'entreprise, caractéristiques institutionnelles), de conséquences (négatives et positives) et de stratégies d'adaptation dans ce contexte spécifique de la crise Covid-19.

— Résultats majeurs

La peur de l'échec a fait l'objet d'analyses par des chercheurs dans diverses disciplines comme la psychologie, la sociologie, l'éducation, le sport, l'économie, la stratégie, le management et, plus récemment, l'entrepreneuriat. Les contextes sont également variés : l'entrepreneuriat naissant, l'entrepreneuriat féminin, l'agri-entrepreneuriat. Chaque discipline aborde la peur de l'échec selon son propre prisme, conduisant à une diversité de perspectives et une certaine divergence des résultats. La littérature sur l'entrepreneuriat s'est principalement concentrée sur les premières étapes de l'entrepreneuriat et sur le contexte entrepreneurial de la réussite. Quid de la peur de l'échec entrepreneurial en contexte de crise, et plus précisément dans le contexte de la crise Covid-19 ? En nous appuyant sur la littérature en entrepreneuriat, en management des organisations et en psychologie sur la peur, l'échec, et la peur de l'échec, nous élaborons un cadre générique et intégratif pour appréhender la peur de l'échec entrepreneurial des commerçants dans le contexte de la crise Covid-19. Les résultats de notre étude qualitative fondée sur des entretiens approfondis avec 66 commerçants montrent que la peur recouvre différentes dimensions : la peur de l'inconnu, la peur de la vulnérabilité, la peur de la perte... Nos résultats indiquent aussi l'existence d'un processus de la peur de l'échec incluant l'interprétation cognitive (évaluation des ressources internes et externes...), les réactions émotionnelles, les stratégies d'adaptation (du commerçant et de son entreprise...) et l'apprentissage (émotionnel, managérial...).

— Production scientifique et valorisation

Escalard A.-L., et al. (2021) La crise COVID-19 et les chaînes de restauration rapide : comment l'enseigne Pita Pit fait-elle face à cette crise inédite sur le marché français ?, *Revue internationale de cas de gestion* [en ligne], 19(4).

<https://education.hec.ca/centredecas/app/fr/cas/8424?fstok=aXNSZXZ1ZT1pc1JldnVlJmRpc2NpcGxpbmVJZDQyJnNlYkRpc2NpcGxpbmVJZDl1b3ZhbHVl>.

Khelil N., Perrigot R., Watson A. (2022) Rethinking the Fear of Entrepreneurial Failure: Towards an Integrative Theory, 7th Entrepreneurship, Culture, Finance and Economic Development International Workshop (ECFED), Dubrovnik, Croatie, 12-13 septembre.

Khelil N., Perrigot R., Watson A. (2022) Rethinking the Fear of Entrepreneurial Failure in Time of Crisis, 36th Conference on Research in Entrepreneurship and Small Business (RENT), Naples, Italie, 16-18 novembre.

Journée d'échanges autour des premiers résultats d'une recherche qualitative sur les commerçants et la crise Covid-19 (2022). IGR-IAE Rennes – Université de Rennes 1, 21 juin.

<https://rozenn-perrigot.com/fr/journee-dechanges-sur-la-franchise-et-le-commerce-en-reseau/>.

Durée: 24 mois | Financement: 79 744 €

Coordination

Rozenn Perrigot | rozenn.perrigot@univ-rennes1.fr
UMR 6211, Centre de recherche en Économie et Management, Université de Rennes

RA-Covid-19 – Vague 7 | 2020

COVIDOR Covid-19 et résilience organisationnelle : l'adaptation des entreprises au changement climatique est-elle payante en période de crise ?

— Objectifs

Face à la crise de la Covid-19, bon nombre d'entreprises ont su s'adapter et développer une capacité de résilience. Mais force est de constater que nous connaissons peu de choses sur le processus dynamique permettant à une organisation d'être ou de devenir résiliente face à un choc exogène stressant. Aussi, la crise pandémique de la Covid-19 nous fournit une occasion unique pour comprendre le processus de construction de la résilience organisationnelle et apprendre à mieux faire face à une nouvelle crise telle que celle du changement climatique. Deux études ont été réalisées. La première s'intéresse à savoir si la crise pandémique Covid-19 est susceptible de renforcer ou d'affaiblir les pressions institutionnelles dans différentes régions du monde pour inciter ou freiner le *reporting* climatique des entreprises. La seconde porte sur le lien entre les engagements des entreprises en faveur du climat et leur résilience organisationnelle lors de la crise Covid-19.

— Résultats majeurs

Étude 1. Nous constatons que la divulgation sur les risques climatiques est susceptible d'évoluer différemment selon la situation géographique, en fonction du renforcement ou de l'affaiblissement des pressions institutionnelles. La divulgation devrait s'intensifier dans les régions qui ont une politique climatique de plus en plus ambitieuse, et qui ont mis en œuvre des plans de relance économique soutenant une reprise économique durable après la pandémie, en imposant aux entreprises des conditions spécifiques liées à la performance environnementale (par exemple l'UE, le Royaume-Uni, le Canada et la Corée du Sud). À l'inverse, dans les pays où la pandémie a entraîné un affaiblissement des engagements environnementaux, et où les plans de relance économique soutiennent les investissements dans les activités traditionnelles à forte intensité de ressources, nous prévoyons que les rapports sur les risques liés au climat stagneront, voire diminueront (Australie, Brésil). Au final, en considérant en détail l'effet de la pandémie sur les différents contextes institutionnels, cette recherche propose différents scénarios de divulgation des risques climatiques dans différentes parties du monde.

Étude 2. À l'aide d'un échantillon de 336 entreprises américaines qui ont volontairement déclaré leurs objectifs de réduction des émissions en 2019, nous constatons que seules les entreprises qui ont fixé des objectifs scientifiques approuvés par un organisme externe (la SBTi) sont plus résilientes en période de crise (par rapport à celles qui n'ont pas fixé d'objectifs scientifiques). Les engagements des entreprises en matière de changement climatique, qui sont liés à la résilience écologique, ont eu une influence positive sur l'amortissement des pertes financières dans le contexte de la crise sanitaire de la Covid-19.

— Production scientifique et valorisation

Ben-Amar W., et al. (2022) The COVID-19 pandemic: opportunity or challenge for climate change risk disclosure?, *Accounting, Auditing & Accountability Journal* [preprint].

<https://doi.org/10.1108/AAAJ-08-2020-4805>.

Ben-Amar W., et al. (2022) Firm Commitments on Climate Change: Effects on Organizational Resilience During the COVID-19 Crisis.

https://www.openu.ac.il/Lists/MediaServer_Documents/crrc/abstracts/60%20-%20Firm%20commitments%20on%20climate%20change%20-%20effects%20on%20organizational%20resilience%20during%20the%20COVID-19%20Crisis.pdf.

Durée : 16 mois | Financement : 47 520 €

Partenaires

Kedge Business School, University of Ottawa |
Telfer School of Management

Coordination

Isabelle Martinez | isabelle.martinez@tsm-education.fr
Toulouse School of Management Research

RA-Covid-19 – Vague 14 | 2021

Transfert de mortalité Nord-Sud dû à la Covid-19

— Objectifs

La crise générée par la pandémie de coronavirus ne ressemble à aucune autre. Le virus s'est propagé rapidement en Europe, en Amérique et dans le reste du monde. Au-delà de la forte mortalité générée, la pandémie a plongé le monde dans l'incertitude. La politique de confinement, mise en œuvre dans les pays du Nord pour contrôler la propagation du virus et sauver des vies humaines, a entraîné une récession mondiale. La transmission des effets de la récession des pays développés aux économies africaines se traduit par la baisse du PIB des pays africains et l'augmentation de la pauvreté qui en découle. Si la mortalité directement causée par la Covid-19 est relativement faible en Afrique par rapport aux pays riches, la récession économique provoquée par la pandémie semble être plus meurtrière. Cette recherche évalue la mortalité indirecte due à la Covid-19 à travers un modèle de transfert de mortalité des pays riches vers les pays d'Afrique sub-saharienne (ASS).

— Résultats majeurs

Cette recherche explore et quantifie le mécanisme par lequel la politique de contrôle de la Covid-19 par le confinement dans le Nord a eu pour effet de transférer un risque de mortalité vers le Sud, en particulier vers l'ASS. À notre connaissance, aucune analyse de ce type n'a encore été proposée dans la littérature. Le mécanisme que nous explorons comprend trois phases : 1) la récession au Nord, qui est fonction du nombre de décès évités grâce à la politique de confinement ; 2) la récession au Sud, qui est fonction de la récession au Nord et de la dépendance ou du degré de connexion des pays du Sud au Nord ; et 3) la forte sensibilité des indicateurs de mortalité des pays du Sud aux récessions profondes. Notre principale contribution dans ce projet est d'estimer les élasticités correspondant à chacune des trois phases du modèle de transfert de mortalité du Nord vers le Sud. À partir de ces trois élasticités, nous avons estimé à la fois la réaction de la mortalité en ASS par rapport à la mortalité évitée dans le Nord par le biais

des confinements multiples et de la récession, et le nombre absolu de morts transférés du Nord vers l'ASS. Les résultats montrent que le confinement induit par la Covid-19 dans le Nord, par le biais des graves récessions qu'il a induites dans le Sud, a entraîné 574 000 à 724 000 décès supplémentaires en un an en ASS, dont la mort de 150 000 à 189 000 enfants âgés de 0 à 5 ans. Cela correspond à une augmentation de 6 à 8 % du taux brut de mortalité et de 5 à 7 % de la mortalité des enfants de moins de 5 ans.

Ce travail est en train d'être approfondi par l'application du modèle afin d'en déduire la mortalité spécifique à certains pays de la région du Sahel. Il est mené en étroite collaboration avec l'Agence française de développement (AFD). De même, un papier issu de cette recherche est sur le point d'être soumis à une revue académique.

— Production scientifique et valorisation

Guillaumont P., (2020) Comment le Nord a transféré au Sud son risque de surmortalité due au coronavirus : ébauche d'un modèle de transfert international de mortalité, *Ferdi Note brève B205*, juin.

Feindouno S. (2020) Connaît-on l'élasticité de la mortalité par rapport à une forte baisse du revenu dans les pays en développement ?, *Ferdi Note brève B208*, juillet.

Feindouno S., Wagner L. (2020) Les États fragiles et en conflits à l'épreuve du Covid-19, *Ferdi Note brève 201*, avril.

Durée : 6 mois | Financement : 48 930 €

Coordination

Patrick Guillaumont | patrick.guillaumont@ferdi.fr
Fondation pour les études et recherches sur le développement international

RA-Covid-19 – Vague 4 | 2020

Covidco Confinement et conflit pendant la pandémie de Covid-19

— Objectifs

L'objectif du projet est d'offrir une analyse des effets des politiques mises en œuvre pour réduire la propagation de l'épidémie (i.e. restrictions de l'activité économique et de la mobilité) sur l'intensité de la violence dans le monde. Nous utilisons des données quotidiennes sur les événements violents fournis par Armed Conflict Location and Event Data Project ainsi que des données sur les politiques prises par les pays pour réduire la propagation de la Covid-19. Nous utilisons une stratégie de différence-en-différence qui utilise les différences dans les dates d'implémentation et la nature des politiques entre les pays pour estimer l'effet des politiques sur la violence. Ainsi, nous comparons les tendances des conflits avant l'implémentation des politiques et après l'implémentation, pour les groupes traités et de contrôle. Plus précisément, nous estimons les effets sur les conflits sur un ensemble d'indicateurs binaires allant de 120 jours avant et 120 jours après l'ensemble des politiques de restriction. Dans nos estimations de base, nous contrôlons le moment de l'épidémie de Covid-19 afin d'éliminer la possibilité que les acteurs du conflit réduisent leurs activités en réponse à la pandémie. Nous incluons en outre les tendances temporelles spécifiques à chaque pays pour tenir compte des tendances des caractéristiques initiales du pays, telles que les niveaux de revenu ou la densité de population, qui peuvent déterminer conjointement la dynamique de la pandémie et celle du conflit.

— Résultats majeurs

Nos résultats montrent que l'imposition d'une fermeture à l'échelle nationale est associée à une réduction du nombre de manifestations, ce qui suggère que les manifestations publiques sont entravées par l'augmentation du coût de la participation. Cependant, la réduction est de courte durée, car le nombre de manifestations est revenu à son niveau d'avant la restriction en deux mois. En revanche, nous observons que la prétendue augmentation des coûts de mobilisation ou de coordination suite à l'imposition de restrictions n'est pas suivie d'une baisse des événements violents impliquant des groupes armés organisés. Au lieu de cela, nous constatons que le nombre d'événements, en moyenne, augmente légèrement suite à la mise en œuvre des politiques de restriction. L'augmentation des événements violents est la plus importante dans les pays les plus pauvres, avec des niveaux de polarisation plus élevés, et dans les pays autoritaires. Nous discutons des canaux potentiels qui sous-tendent cette hétérogénéité.

— Production scientifique et valorisation

Berman N., et al. (2022) Shutdown policies and conflict worldwide, *Journal of Comparative Economics*, 50(1), pp. 240-255. <https://doi.org/10.1016/j.jce.2021.09.004>.

Durée: 12 mois | Financement: 58 752 €

Partenaires

Chapman University (États-Unis) | Institut des hautes études internationales et du développement (Suisse) | Immunité innée dans les maladies infectieuses auto-immunes, Centre international de recherche en infectiologie - U 1019, Institut Pasteur, Lille | UMR 7316, Aix-Marseille Sciences Économiques

Coordination

Mathieu Couttenier | mathieu.couttenier@ens-lyon.fr
UMR 5824, Groupe d'Analyse et de Théorie économique
Lyon Saint-Étienne, Université de Lyon

Table des matières

P.1

Introduction

P.2

Préfaces

P.2 | Sylvie Retailleau, ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche

P.4 | François Braun, ministre de la Santé et de la Prévention

P.6 | Thierry Damerval, président directeur général de l'ANR

P.9 | Yazdan Yazdanpanah, directeur de l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes

P.14

Mobilisation de l'ANR en réponse à la pandémie

P.18 | TROIS APPELS À PROJETS DÉDIÉS : FLASH COVID-19, RECHERCHE ACTION-COVID-19, RÉSILIENCE COVID-19

P.18 | Les objectifs des appels Covid-19

P.18 | Les axes de recherche des appels Covid-19

P.19 | Quelques chiffres

P.20 | Une mutualisation des financements grâce à la mise en place de partenariats

P.20 | Une mobilisation de nombreux partenaires, y compris internationaux

P.21 | L'implication des entreprises

P.21 | Des recherches en lien avec l'action, les professionnels et les parties prenantes

P.21 | Les grandes dynamiques scientifiques des projets financés dans les appels Covid-19

P.21 | Diversité des thèmes et des disciplines mobilisées

P.21 | Recherches en biologie-santé sur le virus, la maladie Covid-19 et les modes de prévention

P.22 | Recherches sur les dimensions sociales et économiques de la pandémie

P.22 | Les appels Résilience régionaux

P.23 | PRIORITÉ COVID-19 DANS LES APPELS À PROJETS GÉNÉRIQUES 2021 ET 2022

P.23 | Les grandes thématiques abordées

P.23 | Vingt-sept projets concernent majoritairement les sciences humaines et sociales : vulnérabilités sociales, équité, cohésion sociale ; transformations du travail et des entreprises ; villes et transformations

urbaines ; organisation des services de santé ; conditions de production des connaissances et expertise ; crise sanitaire et offre alimentaire

P.24 | Les transformations du marché de l'emploi, du travail et des entreprises

P.24 | Villes et transformations urbaines

P.24 | Organisation des services de santé

P.24 | Conditions de production des connaissances et expertise

P.24 | Crise sanitaire et offre alimentaire

P.24 | Deux projets concernent la protection des soignants et la détection du virus

P.24 | Vingt-deux projets relèvent des sciences biologiques et médicales : mécanismes immunitaires, physiopathologie de la maladie, molécules, stratégies antivirales et traitements

P.24 | Biologie du virus

P.25 | Mécanismes immunitaires

P.25 | Physiopathologie de la maladie

P.25 | Molécules et traitements

P.25 | Deux projets concernent les zoonoses

P.25 | Un projet concerne l'amélioration des données brutes de surveillance

P.26 | LES PROJETS COVID-19 DANS LES APPELS À PROJETS INTERNATIONAUX

P.26 | L'appel à projets « Action-Liban »

P.26 | L'ERA-NET Cofund BiodivERsA

P.27 | Plateforme transatlantique : Recovery, Renewal and Resilience in a Post-Pandemic World

P.27 | Groupes de travail pour évaluer les conséquences de la Covid-19 sur la recherche en maladies neurodégénératives – 2022 – ERA-NET Co-fund 2 JPND

P.27 | LES PROJETS COVID-19 DE L'APPEL À PROJETS SCIENCE AVEC ET POUR LA SOCIÉTÉ – MÉDIATION ET COMMUNICATION SCIENTIFIQUES

P.28 | ANALYSE DES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

P.28 | Les publications scientifiques

P.31 | Principaux domaines disciplinaires des publications issues des projets Covid-19 financés par l'ANR

P.33 | Les partenaires financiers autres que l'ANR

P.34 | Collaborations internationales des auteurs des publications issues des projets Covid-19 financés par l'ANR

P.35 | Valorisation des résultats

- P.35 | Brevets et déclaration d'inventions
- P.35 | Développement d'un algorithme en accès libre
- P.35 | Création de Start-up
- P.35 | Diffusion des résultats, recommandations, contribution à l'expertise**
- P.35 | Diffusion dans les médias et réseaux sociaux

P.36 | LA PRISE EN COMPTE DES MALADIES ÉMERGENTES ET RÉÉMERGENTES DANS LES APPELS À PROJETS DE L'ANR DEPUIS 2005

- P.36 | Le programme Santé-Environnement Santé-Travail (2005-2006-2007)
- P.36 | Appels à projets Microbiologie-Immunologie (2005), Microbiologie-Immunologie maladies infectieuses (2006-2007)
- P.36 | Les maladies infectieuses émergentes et réémergentes dans l'Appel à projets générique du Plan d'action (à partir de 2015)
- P.37 | Diversité des pathologies, des pathogènes, des disciplines, des méthodes et des zones géographiques d'étude

P.38

Les actions de France 2030 impliquées dans la recherche sur la Covid-19

P.42 | LES PROJETS DANS LE DOMAINE BIOLOGIE-SANTÉ

P.44 | Appel à projets LabEx 2010 | IBEID (Integrative Biology of Emerging Infectious Diseases)

- P.44 | Objectifs
- P.44 | Production scientifique et valorisation
- P.44 | Résultats majeurs
 - P.44 | Caractériser le virus avec une approche multidisciplinaire et multi-échelle
 - P.45 | Étude du réservoir animal
 - P.45 | Réaction du système immunitaire
 - P.45 | Mécanismes moléculaires et cellulaires de multiplication virale, analyse des variants
 - P.45 | Physiopathologie de l'infection
 - P.46 | Analyse épidémiologique de la transmission virale et modélisation
 - P.46 | Tests diagnostiques et sérologiques
 - P.46 | Analyse de l'efficacité des vaccins et des traitements utilisant des anticorps monoclonaux
 - P.46 | Approches thérapeutiques, mise au point de traitement à base d'anticorps monoclonaux

P.47 | Appel à projets LabEx 2010 | MabImprove (Optimisation du développement des anticorps monoclonaux thérapeutiques)

- P.47 | Objectifs
- P.47 | Résultats majeurs
 - P.47 | Fournir anticorps et antigènes à des partenaires industriels pour la réalisation des tests diagnostiques sérologiques ou antigéniques
 - P.47 | Étudier les mécanismes physiopathologiques de la CoVID-19
 - P.47 | Mettre au point et tester de nouvelles méthodes thérapeutiques

P.48 | Principales publications (2020-2021)

P.49 | Appel à projets LabEx 2012 | Milieu Intérieur (Contrôle génétique et environnemental de la variance du phénotype immunitaire – établir une voie vers la médecine personnalisée)

- P.49 | Objectifs
- P.49 | Résultats majeurs
 - P.49 | Propagation du virus et réponse immunitaire à une infection par la Covid-19
 - P.50 | Vaccination contre SARS-CoV-2
 - P.50 | Biologie cellulaire et infection par le SARS-CoV-2
 - P.50 | Génétique, immunologie et infection par SARS-CoV-2
 - P.50 | Santé publique et infection par SARS-CoV-2

P.51 | Appel à projets LabEx 2010 | VRI Vaccine Research Institute

- P.51 | Vaccine Research Institute a orienté sa plateforme vaccinale contre la Covid-19 depuis février 2020
- P.51 | État d'avancement d'un vaccin Covid-19 VRI
- P.51 | Mobilisation du Vaccine Research Institute dans l'effort de recherche français contre la Covid-19
- P.52 | Principales publications sur la thématique Covid-19

P.54 | Appel à projets – Instituts de Recherche Technologique (IRT) 2020–2022 | BIOASTER (La recherche anti SARS-CoV-2 chez BIOASTER)

- P.54 | Objectifs
- P.54 | Résultats majeurs
 - P.54 | Nouvelles technologies et développement
 - P.54 | Nouveaux partenariats
- P.54 | Production scientifique et valorisation

P.55 | Appel à projets - IHU 2010 | Institut Imagine - Institut des maladies génétiques

- P.55 | Implications des équipes et des plateformes dans les recherches Covid
- P.55 | Résultats majeurs

- P.55 | 15 % des formes graves de la maladie s'expliquent par des anomalies génétiques et immunologiques
- P.55 | Déficits immunitaires innés monogéniques prédisposant au syndrome inflammatoire multisystémique chez l'enfant
- P.55 | Formes sévères de la Covid-19 et défauts immunologiques ou génétiques entraînant un défaut de fonctionnement des interférons (IFN) de type I
- P.56 | Renforcer les capacités d'anticipation et de gestion des maladies infectieuses émergentes
- P.56 | Déterminer l'efficacité de molécules
- P.56 | Étudier et comprendre le Virus
- P.57 | Valorisation
- P.57 | Communication : neuf communiqués de presse, deux points presse, plus de 700 retombées presse (articles, interviews, reportages)
- P.58 | Publications principales / premier ou dernier (co-)auteur
- P.60 | Appel à projets Recherche hospitalo-universitaire en santé (RHU) – vague 4 2018 | RECORDS (Reconnaissance rapide des sEpsis sensibles ou résistants aux CoRTicostéroïDeS)**
- P.60 | Objectifs
- P.60 | Résultats majeurs
- P.60 | Cinq publications majeures parmi les 20 publications de RECORDS sur SARS-CoV-2
- P.61 | LES PROJETS DANS LE DOMAINE DES SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES**
- P.62 | Liste des activités de recherche financées par France 2030 en lien avec la Covid-19 dans le domaine des sciences humaines et sociales**
- P.62 | LabEx iPOPS - Individu, Population, Société
- P.62 | LabEx LIEPP – Laboratoire Interdisciplinaire d'Évaluation des Politiques Publiques
- P.62 | LabEx SITES : Sciences, Innovations et Techniques en Société
- P.62 | LabEx SMS - Structuration des mondes sociaux
- P.62 | EquipEx CASD - Développement et construction d'un centre d'accès sécurisé distant aux données confidentielles
- P.63 | EquipEx DIME-SHS – Données, infrastructure, méthodes d'enquêtes en SHS
- P.63 | EquipEx LIFEObS - Observatoire français des parcours de vie
- P.63 | EquipEx MATRICE - Entre mémoire individuelle et mémoire sociale : les nécessités et les outils de l'innovation
- P.63 | EquipEx RE-CO-NAI – Plateforme de recherche sur les cohortes d'enfants suivis depuis la naissance
- P.63 | EUR CHESS – Toulouse Graduate School défis en économie et sciences sociales quantitatives
- P.63 | EUR FRONTCOG : frontières en cognition, PSL programme de master et doctorat en sciences cognitives
- P.64 | MPGA CLIMHB - Changement climatique, migrations et systèmes de santé
- P.65 | École Universitaire de Recherche (EUR), vague 1 - 2017 | CHESS Toulouse Graduate School Challenges in Economics and Quantitative Social Sciences**
- P.65 | Recherche d'une stratégie optimale pour ajuster le nombre de personnes infectées aux capacités hospitalières et atteindre l'immunité collective
- P.65 | Objectifs
- P.65 | Résultats majeurs
- P.65 | Production scientifique et valorisation
- P.65 | Influence des cycles d'emprisonnement des détenus aux États-Unis sur l'expansion de l'épidémie de Covid-19 dans les communautés voisines
- P.65 | Objectifs
- P.65 | Résultats majeurs
- P.66 | Production scientifique et valorisation
- P.66 | Une enquête en Europe et dans le monde pour déterminer les priorités médicales selon leur acceptabilité
- P.66 | Objectifs
- P.66 | Résultats majeurs
- P.66 | Production scientifique et valorisation
- P.66 | Un modèle économique pour le contrôle des coûts de la pandémie de Covid-19
- P.66 | Objectifs
- P.66 | Résultats majeurs
- P.67 | Production scientifique et valorisation
- P.67 | Modélisation de l'évolution de la Covid-19 en fonction des dépenses de santé, du capital santé et de la pollution
- P.67 | Objectifs
- P.67 | Résultats majeurs
- P.67 | Production scientifique et valorisation
- P.67 | Analyse de la réponse des églises américaines à la pandémie de SARS-CoV-2 à travers leurs publications sur Facebook
- P.67 | Objectifs
- P.67 | Résultats majeurs
- P.67 | Production scientifique et valorisation

P. 68 | Influence de la pandémie de Covid-19 sur le choix d'hébergement en cas de dépendance

P. 68 | Objectifs

P. 68 | Résultats majeurs

P. 68 | Production scientifique et valorisation

P. 68 | Lien entre l'infection à la Covid-19 et le succès sur le marché du travail des lycéens français

P. 68 | Objectifs

P. 68 | Résultats majeurs

P. 68 | Production scientifique et valorisation

P. 68 | Un modèle pour réduire la réticence à la vaccination des enseignants et atténuer les pertes d'apprentissage liées à la Covid-19

P. 68 | Objectifs

P. 68 | Résultats majeurs

P. 69 | Production scientifique et valorisation

P. 70 | Make Our Planet Great Again (MOPGA) 2017 | CLIMHB Climate change, migration and health systems resilience in Haïti and Bangladesh (Changement climatique, migration et résilience des systèmes de santé à Haïti et au Bangladesh)

P. 70 | Objectifs

P. 70 | Résultats majeurs

P. 70 | Production scientifique et valorisation

P. 72

2021 : création de l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes

P. 74 | Du VIH au pathogène émergent

P. 75 | L'Agence en quelques chiffres

P. 76 | Pendant la crise Covid-19, participation au CAPNET, le dispositif de priorisation de la recherche

P. 76 | Deux grandes initiatives stratégiques de surveillance génomique et de recherche sur le SARS-CoV-2

P. 76 | Partie prenante au financement des recherches sur la Covid-19 en France et à l'international

P. 77 | Mieux se préparer aux futures émergences

P. 78

Fiches des projets financés dans les appels dédiés ANR Covid-19

P. 80 | ÉTUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE, RECHERCHE DE MARQUEURS DE L'INFECTION

P. 84 | Histoire naturelle de la maladie

P. 84 | COVID-A

P. 85 | Susceptibilités accrues à l'infection

P. 85 | COVIFAT

P. 86 | COST

P. 87 | SENOCOVID

P. 88 | Identification des biomarqueurs

P. 88 | iCovid

P. 89 | COVIDOMICS

P. 90 | TheraCoV

P. 91 | COVARDS

P. 92 | MIMETIC

P. 93 | CoronaMito

P. 94 | MICROBIOCOVID

P. 95 | Développement de modèles d'étude

P. 95 | COVIDHUMICE

P. 96 | HuMoCID

P. 97 | AM-Cov-Path

P. 98 | NEO-COV-AM

P. 99 | COVIDMicroGutModel

P. 100 | Organovir

P. 101 | Études des atteintes respiratoires, cardiaques, neurologiques et inflammatoires liées à l'infection par SARS-CoV-2

P. 101 | COVID-NeuroResp

P. 102 | HISTOCOVID

P. 103 | VASCO

P. 104 | NiRCOVID

P. 105 | FIBROCO

P. 106 | MUCOLUNG

P. 107 | MacCOV

P. 108 | SARCODO

P. 109 | BRAINSTORM

P. 110 | KOVID

P. 111 | VascCov

P. 112 | Études des effets à long terme de l'infection - Covid long

P. 112 | IACT-LONG-COVID

P. 113 | COVID-Heart

P. 114 | CORAR

P. 115 | SPECTRO-VIRO-COVID

P. 116 | SILICOVILUNG

P.117 | MOD-CoV

P.118 | REHAB-COVID-19

P.119 | BLOC

P.120 | Long-COCO

P.121 | Vers de nouvelles voies thérapeutiques

P.121 | MSCoViD

P.122 | STROMA-CoV2

P.123 | MELATOVID

P.124 | MIRCOV

P.126 | MEILLEURE CONNAISSANCE DE LA BIOLOGIE DU VIRUS SARS-COV-2

P.130 | Développement d'un mime non infectieux comme modèle d'étude du virus

P.130 | CoV-Mime

P.131 | Caractérisation structurale des protéines virales

P.131 | AcceS-Ge CoViD-19

P.132 | COVNSP3

P.133 | CoMemRep

P.134 | SARS2NUCLEOPROTEIN

P.135 | PDZCoV2

P.136 | Interactome des protéines du SARS-CoV-2

P.136 | PROTEO-SARS-CoV-2

P.137 | Cov2PIM

P.138 | Caractérisation des interactions protéines-ARN

P.138 | CoV-2RBP

P.139 | FISHBP

P.140 | coronalRES

P.142 | CARACTÉRISATION DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE CHEZ LES PATIENTS INFECTÉS PAR LE SARS-COV-2

P.146 | Étude de la réponse antivirale précoce : cellules cibles et leurs réponses au virus

P.146 | ANACONDA

P.147 | ICARE

P.148 | ImaCovPrim

P.149 | Réponse immunitaire innée à l'infection du SARS-Cov-2 : activation et régulation

P.149 | SARS-Cov-2immunRNAs

P.150 | APCOD

P.151 | COVINNATE

P.152 | CALPRO

P.153 | Macro-SARS

P.154 | SensCOV

P.155 | DARWIN

P.156 | CHROMACoV

P.157 | COVIMUNE

P.158 | IFN-COVID19

P.159 | TIMING

P.160 | RIPCOV

P.161 | COVI-COMPLECT

P.162 | PlatdeDNA

P.163 | COMETS

P.164 | COVERI

P.165 | Rôle du système immunitaire dans les cas les plus sévères : identification de biomarqueurs

P.165 | AIROCovid19

P.166 | IMMUNO-COVID

P.167 | CritiSARS2

P.168 | CovImmune

P.169 | HARMONICOV

P.170 | COMAIT-19

P.171 | ANTICOV

P.172 | CoVarImm

P.173 | CortiCoV

P.174 | Neutrosets

P.175 | CORONET

P.176 | Facteurs génétiques de susceptibilité aux formes graves

P.176 | GENCOVID

P.177 | GenMIS-C

P.178 | HLACOV19

P.179 | SEx-bias-CoV2

P.180 | AABIFNCOV

P.181 | SirocCo

P.182 | COVID-19-POPCELL

P.183 | CHIP-COVID-19

P.184 | Mémoire immunitaire postinfection

P.184 | MEMO-COV-2

P.185 | PEDIMMCO

P.186 | COVICR

P.187 | PRECOV_

P.188 | Immunité mucoale

P.188 | COVIDIgS
 P.189 | MUCOSA
 P.190 | MUCOVID

P.191 | Immunothérapies et approches vaccinales

P.191 | CoviNK
 P.192 | NANO-SARS-CoV-2
 P.193 | DC-CoVaC
 P.194 | S-VLP
 P.195 | COVALUS
 P.196 | CovidEP-Immuno
 P.197 | ALLCOV

P.198 | DÉVELOPPEMENT DE TESTS DIAGNOSTIQUES

P.202 | Détection du génome viral

P.202 | W-COVID
 P.203 | COVIDISC
 P.204 | SALFastCov
 P.205 | DRD-19
 P.206 | AcOstoVie
 P.207 | ViRNASens
 P.208 | ARISE
 P.209 | FindCov

P.210 | Tests immunologiques

P.210 | CORaDiag
 P.211 | RapidCovDiag
 P.212 | HAT-FIELD
 P.213 | proteoCOVID
 P.214 | SeroCov
 P.215 | COVIDIAG

P.216 | Analyse de l'air expiré

P.216 | COVINose

P.217 | Stratégies de dépistage

P.217 | COSCREEN

P.218 | RECHERCHE DE MOLÉCULES ANTIVIRALES

P.222 | Repositionnement des molécules

P.222 | ANTI-CoV
 P.223 | CYCLO-CoV
 P.224 | COVID-I2A therapy
 P.225 | COVERAGE
 P.226 | LYSOSOMOTROP
 P.227 | Vigi-Drugs COVID-19

P.228 | Criblage à haut débit de molécules

P.228 | Alpha-COV
 P.229 | HT-COVID
 P.230 | ACE2-S-Cov
 P.231 | TAMAC
 P.232 | PullCoVapart
 P.233 | NMR-SARS-CoV-2-ORF8
 P.234 | CoV2-E-TARGET
 P.235 | FlavoCOV

P.236 | Stratégies utilisant des nanoparticules

P.236 | CovidNanoMed

P.237 | Des analogues de nucléosides

P.237 | PHOTONS
 P.238 | NucleoCov2
 P.239 | MetInCoV

P.240 | Des acides nucléiques

P.240 | SUD-COVID-G4
 P.241 | NAT_DHX9

P.242 | Les cribles génétiques

P.242 | CRISPR-TARGET-CoV
 P.243 | IDISCOVER
 P.244 | DARK-COVID

P.245 | Stratégie antisens

P.245 | SARS-CoV2 ASO

P.246 | Les différentes approches pour contrôler l'entrée du virus dans les cellules

P.246 | SARS2BlockEntry
 P.247 | COVAFFIT
 P.248 | COVENTRY
 P.249 | COERENT
 P.250 | TargEnt-Covid-19
 P.251 | CoronaPepStop

P.252 | MODÉLISATION DE LA DISSÉMINATION DU SARS-COV-2

P.256 | Compréhension de la dissémination de la protéine virale dans l'air

P.256 | NANODROP
 P.257 | Eva-Covid
 P.258 | SpeeD Vel
 P.259 | SARS
 P.260 | TransporTable

P.261 | Cacao

P.262 | SeparationsPietons

P.263 | DISCO

P.264 | EPI-COV

P.265 | Développement de modèles mathématiques de prédiction

P.265 | MOD-COV

P.266 | NODS-Cov2

P.267 | PHYEPI

P.268 | SACADA

P.269 | Données, modèles mathématiques et computationnels, méta-analyses pour la prise de décision sur les mesures sanitaires et les traitements

P.269 | EVALCOVID-19

P.270 | ABM-EPISPREAD

P.271 | MPCUII

P.272 | NoCOV

P.273 | PEDONCOVID

P.274 | DigEpi

P.275 | COPREG

P.276 | living-NMA-covid

P.277 | COVEHPAD

P.278 | COSAM

P.279 | COVID-METAFLAM

P.280 | Émergence du risque zoonotique

P.280 | SO-VIET-BAT

P.281 | SPILLBACK

P.282 | DisCoVer

P.283 | ZooCov

P.284 | ÉPIDÉMIOLOGIE

P.288 | Étude des schémas de transmission dans la population

P.288 | EPI-COVID-19

P.289 | PhyloCoV

P.290 | PED-COVID_Infect

P.291 | CorPopImm

P.292 | COVIDonneur

P.293 | AFRACOV2

P.294 | COVIDET

P.295 | COVID-SeroPRIM

P.296 | SEROCOVAP

P.297 | CoVet

P.298 | Identification des facteurs prédictifs de l'évolution de la maladie chez les patients

P.298 | GravCOVID19Fr

P.299 | ONCOVID-19

P.300 | FCHG

P.301 | Effets de la gestion de la pandémie de Covid-19 sur l'accès aux soins des patients non Covid

P.301 | COV_PERINAT

P.302 | PsyCOVIDUM

P.303 | IMPACT COVID19

P.304 | KIT-COVID

P.305 | CorDon

P.306 | PROTECTION CONTRE LES INFECTIONS VIRALES

P.310 | TELEMASQ

P.311 | FAMAS

P.312 | TerminAnion

P.314 | ORGANISATION DES SERVICES HOSPITALIERS ET DES SOINS

P.318 | Gestion de l'épidémie, organisation des soins et du travail

P.318 | HospICOVID

P.319 | Psy-GIPO2C

P.320 | ReSOTON

P.321 | MATER-Covid19

P.322 | Conditions de travail et santé des personnels de soin

P.322 | RECOV

P.323 | PSYCOVER

P.324 | Gestion de l'épidémie et parcours de soins

P.324 | AVICOVID

P.325 | ParcourspréHospCovid19

P.326 | PACCO

P.327 | COVID-PAI-TS

P.328 | ÉTHIQUE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

P.332 | ETIC-COVID
 P.333 | COVID-ETHICS
 P.334 | CovETHOS
 P.335 | EPANCOPI

P.336 | PERCEPTIONS, COMPORTEMENTS, COHÉSION SOCIALE

P.340 | Les déterminants des perceptions, des représentations et des comportements face à l'épidémie et aux mesures de prévention

P.340 | REPEAT
 P.341 | TRACTRUST (Tracking Trust)
 P.342 | Covid-19-SocioDistant
 P.343 | CONFINOBS
 P.344 | SAPRIS
 P.345 | COCONEL
 P.346 | FOCUS Study
 P.347 | GERICO

P.348 | Sociabilités, discriminations, cohésion sociale

P.348 | DISTANCING
 P.349 | RESPIRE
 P.350 | CoCo
 P.351 | VICO
 P.352 | COSOCO
 P.353 | Fam.Conf
 P.354 | DYNPANDEMIC
 P.355 | MigraChiCovid

P.356 | Comment adapter les messages

P.356 | CIESCO
 P.357 | COMPRI
 P.358 | Com Covid-19

P.359 | Attitudes des populations et stratégies vaccinales

P.359 | SLAVACO
 P.360 | CoVaMax
 P.361 | SCHIZOVAC

P.362 | Pratiques de prévention et pratiques sociales

P.362 | COMESCOV
 P.363 | BEHAVIRAL
 P.364 | MASKOVID

P.365 | Rituels de deuils, rapport au temps et à l'espace

P.365 | COFUNERAIRE
 P.366 | COVIDEUIL
 P.367 | DIS-Covid

P.368 | Relations entre sociétés et animaux sauvages

P.368 | RegWet

P.369 | Mémoires et traces de pandémie

P.369 | ArchiCOVID

P.370 | EFFETS DE L'ÉPIDÉMIE ET DES MESURES DE GESTION AUPRÈS DES DIFFÉRENTES POPULATIONS

P.374 | Bien-être et santé mentale

P.374 | EPIDEMIC
 P.375 | TEMPO-COVID-19
 P.376 | COV'Etu
 P.377 | ECLIPSE
 P.378 | MENTALPED
 P.379 | CONGA

P.380 | Populations vulnérables : pratiques de prévention et actions d'accompagnement

P.380 | DECHE
 P.381 | EGALITES-Covid
 P.382 | ECHO
 P.383 | PA-COVID
 P.384 | COV-JEUNENFANT
 P.385 | CO-VI-CO
 P.386 | DISPOVER

P.387 | Inégalités sociales et inégalités de vie

P.387 | Ré-Conf-ISS
 P.388 | LearninCov
 P.389 | WIDOW19

P.390 | RISQUE, EXPERTISE, ACTION COLLECTIVE, POLITIQUES PUBLIQUES

P.394 | L'action publique à l'épreuve de la pandémie : organiser et adapter

P.394 | CRISORG
 P.395 | ARMY
 P.396 | COVABRI
 P.397 | CRISesoc.JdB

P.398 | Analyse des décisions et des mesures politiques

- P.398 | Covid-Metrics
- P.399 | ECOVID-19
- P.400 | COVoM
- P.401 | CEPOB

P.402 | Données, normes, expertise

- P.402 | LOCA-LEX COVID
- P.403 | EXPERCRISE

P.404 | Démocratie et crise sanitaire

- P.404 | COVIPOL
- P.405 | INJUVID

P.406 | ORGANISATION, GESTION, INNOVATION

- P.410 | COVID-IN-UNI
- P.411 | SURVIE
- P.412 | COSI
- P.413 | VÉLOTACTIQUE
- P.414 | TRANSITION-VÉLO

P.416 | ENJEUX SOCIAUX, ÉCONOMIQUES ET GÉOPOLITIQUES

P.420 | Emploi et conditions de télétravail

- P.420 | RED
- P.421 | TELTRA
- P.422 | TELEGENRE
- P.423 | XTCOVIF
- P.424 | COVENTFOF

P.425 | Épidémie, économie, globalisation

- P.425 | COVIDOR
- P.426 | Transfert de mortalité
- P.427 | Covidco

P.428

Table des matières

P.438

Index des projets financés dans les appels dédiés ANR Covid-19

P.441

Liste des projets cofinancés par des Fondations ou des Régions

Index des projets financés dans les appels dédiés ANR Covid-19

- P.180 | AABIFNCOV
 P.270 | ABM-EPISPREAD
 P.131 | AcceS-Ge CoViD-19
 P.230 | ACE2-S-Cov
 P.206 | AcOstoVie
 P.112 | ACT-LONG-COVID
 P.293 | AFRACOV2
 P.165 | AIROCovid19
 P.197 | ALLCOV
 P.228 | Alpha-COV
 P.97 | AM-Cov-Path
 P.146 | ANACONDA
 P.222 | ANTI-CoV
 P.171 | ANTICOV
 P.150 | APCOD
 P.369 | ArchiCOVID
 P.208 | ARISE
 P.395 | ARMY
 P.324 | AVICOVID
 P.363 | BEHAVIRAL
 P.119 | BLOC
 P.109 | BRAINSTORM
 P.261 | Cacao
 P.152 | CALPRO
 P.401 | CEPOB
 P.183 | CHIP-COVID-19
 P.156 | CHROMACoV
 P.356 | CIESCO
 P.385 | CO-VI-CO
 P.350 | CoCo
 P.345 | COCONEL
 P.249 | COERENT
 P.365 | COFUNERAIRE
 P.358 | Com Covid-19
 P.170 | COMAIT-19
 P.133 | CoMemRep
 P.362 | COMESCOV
 P.163 | COMETS
 P.357 | COMPRI
 P.343 | CONFINOBS
 P.379 | CONGA
 P.275 | COPREG
 P.210 | CORaDiag
 P.114 | CORAR
 P.305 | CorDon
 P.140 | coronalRES
 P.93 | CoronaMito
 P.251 | CoronaPepStop
 P.175 | CORONET
 P.291 | CorPopImm
 P.173 | CortiCoV
 P.278 | COSAM
 P.217 | COSCREEN
 P.412 | COSI
 P.352 | COSOCO
 P.86 | COST
 P.301 | COV_PERINAT
 P.138 | CoV-2RBP
 P.384 | COV-JEUNENFANT
 P.130 | CoV-Mime
 P.376 | COV'Etu
 P.234 | CoV2-E-TARGET
 P.137 | Cov2PIM
 P.396 | COVABRI
 P.247 | COVAFFIT
 P.195 | COVALUS
 P.360 | CoVaMax
 P.91 | COVARDS
 P.172 | CoVarImm
 P.277 | COVEHPAD
 P.424 | COVENTFOP
 P.248 | COVENTRY
 P.225 | COVERAGE
 P.164 | COVERI
 P.297 | CoVet
 P.334 | CovETHOS
 P.161 | COVI-COMPLECT
 P.182 | COVID-19-POPCELL
 P.342 | Covid-19-SocioDistant
 P.84 | COVID-A
 P.333 | COVID-ETHICS
 P.113 | COVID-Heart
 P.224 | COVID-I2A therapy
 P.410 | COVID-IN-UNI
 P.279 | COVID-METAFLAM
 P.398 | Covid-Metrics
 P.101 | COVID-NeuroResp
 P.327 | COVID-PAI-TS
 P.295 | COVID-SeroPRIM
 P.427 | Covidco
 P.196 | CovidEP-Immuno
 P.294 | COVIDET
 P.366 | COVIDEUIL
 P.95 | COVIDHUMICE
 P.215 | COVIDIAG
 P.188 | COVIDIgS
 P.203 | COVIDISC
 P.99 | COVIDMicroGutModel
 P.236 | CovidNanoMed
 P.89 | COVIDOMICs
 P.292 | COVIDonneur
 P.425 | COVIDOR
 P.85 | COVIFAT
 P.168 | CovImmune
 P.157 | COVIMUNE
 P.191 | CoviNK
 P.151 | COVINNATE
 P.216 | COVINose
 P.404 | COVIPOL
 P.186 | COVICIC
 P.132 | COVNSP3
 P.400 | COVoM
 P.397 | CRISEsoc.JdB
 P.394 | CRISORG
 P.242 | CRISPR-TARGET-CoV
 P.167 | CritiSARS2
 P.223 | CYCLO-CoV
 P.244 | DARK-COVID
 P.155 | DARWIN
 P.193 | DC-CoVaC
 P.380 | DECHE
 P.274 | DigEpi
 P.367 | DIS-Covid
 P.263 | DISCO
 P.282 | DisCoVer
 P.386 | DISPOVER
 P.348 | DISTANCING
 P.205 | DRD-19
 P.354 | DYNPANDEMIC
 P.382 | ECHO
 P.377 | ECLIPSE
 P.399 | ECOVID-19
 P.381 | EGALITES-Covid
 P.335 | EPANCOPI
 P.264 | EPI-COV
 P.288 | EPI-COVID-19
 P.374 | EPIDEMIC
 P.332 | ETIC-COVID
 P.257 | Eva-Covid
 P.269 | EVALCOVID-19
 P.403 | EXPERCRISE
 P.353 | Fam.Conf
 P.311 | FAMAS
 P.300 | FCHG

P.105 | FIBROCO
 P.209 | FindCov
 P.139 | FISHBP
 P.235 | FlavoCOV
 P.346 | FOCUS Study
 P.176 | GENCOVID
 P.177 | GenMIS-C
 P.347 | GERICO
 P.298 | GravCOVID19Fr
 P.169 | HARMONICOV
 P.212 | HAT-FIELD
 P.102 | HISTOCOVID
 P.178 | HLACOVID19
 P.318 | HospICoVID
 P.229 | HT-COVID
 P.96 | HuMoCID
 P.147 | ICARE
 P.88 | iCovid
 P.243 | IDISCOVR
 P.158 | IFN-COVID19
 P.148 | ImaCovPrim
 P.166 | IMMUNO-COVID
 P.303 | IMPACT COVID19
 P.405 | INJUVID
 P.304 | KIT-COVID
 P.110 | KOVID
 P.388 | LearninCov
 P.276 | living-NMA-covid
 P.402 | LOCA-LEX COVID
 P.120 | Long-COCO
 P.226 | LYSOSOMOTROP
 P.107 | MacCOV
 P.153 | Macro-SARS
 P.364 | MASKOVID
 P.321 | MATER-Covid19
 P.123 | MELATOVID
 P.184 | MEMO-COV-2
 P.378 | MENTALPED
 P.239 | MetInCoV
 P.94 | MICROBIOCOVID
 P.355 | MigraChiCovid
 P.92 | MIMETIC
 P.124 | MIRCOV
 P.117 | MOD-CoV
 P.265 | MOD-COV
 P.271 | MPCUII
 P.121 | MSCoViD
 P.106 | MUCOLUNG
 P.189 | MUCOSA
 P.190 | MUCOVID
 P.192 | NANO-SARS-CoV-2
 P.256 | NANODROP
 P.241 | NAT_DHX9
 P.98 | NEO-COV-AM
 P.174 | Neutrosets
 P.104 | NiRCOVID
 P.233 | NMR-SARS-CoV-2-ORF8
 P.272 | NoCOV
 P.266 | NODS-Cov2
 P.238 | NucleoCov2
 P.299 | ONCOVID-19
 P.100 | Organovir
 P.383 | PA-COVID
 P.326 | PACCO
 P.325 | ParcourspréHospCovid19
 P.135 | PDZCov2
 P.290 | PED-COVID_Infect
 P.185 | PEDIMMCO
 P.273 | PEDONCOVID
 P.237 | PHOTONS
 P.267 | PHYEPI
 P.289 | PhyloCoV
 P.162 | PlatdeDNA
 P.187 | PRECOV_
 P.136 | PROTEO-SARS-CoV-2
 P.213 | proteoCOVID
 P.319 | Psy-GIPO2C
 P.323 | PSYCOVER
 P.302 | PsyCOVIDUM
 P.232 | PullCoVapart
 P.211 | RapidCovDiag
 P.387 | Ré-Conf-ISS
 P.322 | RECOV
 P.420 | RED
 P.368 | RegWet
 P.118 | REHAB-COVID-19
 P.340 | REPEAT
 P.320 | ReSOTON
 P.349 | RESPIRE
 P.160 | RIPCOV
 P.194 | S-VLP
 P.268 | SACADA
 P.204 | SALFastCov
 P.344 | SAPRIS
 P.108 | SARCODO
 P.259 | SARS
 P.149 | SARS-Cov-2immunRNAs
 P.245 | SARS-CoV2 ASO
 P.246 | SARS2BlockEntry
 P.134 | SARS2NUCLEOPROTEIN
 P.361 | SCHIZOVAC
 P.87 | SENOCOVID
 P.154 | SensCOV
 P.262 | SeparationsPietons
 P.214 | SeroCov
 P.296 | SEROCOVAP
 P.179 | SEx-bias-CoV2
 P.116 | SILICOVILUNG
 P.181 | SirocCo
 P.359 | SLAVACO
 P.280 | SO-VIET-BAT
 P.115 | SPECTRO-VIRO-COVID
 P.258 | Speed Vel
 P.281 | SPILLBACK
 P.122 | STROMA-CoV2
 P.240 | SUD-COVID-G4
 P.411 | SURVIE
 P.231 | TAMAC
 P.250 | TargEnt-Covid-19
 P.422 | TELEGENRE
 P.310 | TELEMASQ
 P.421 | TELTRA
 P.375 | TEMPO-COVID-19
 P.312 | TerminAnion
 P.90 | TheraCoV
 P.159 | TIMING
 P.341 | TRACTRUST (Tracking Trust)
 P.426 | Transfert de mortalité
 P.414 | TRANSITION-VÉLO
 P.260 | TransporTable
 P.111 | VascCov
 P.103 | VASCO
 P.413 | VÉLOTACTIQUE
 P.351 | VICO
 P.227 | Vigi-Drugs COVID-19
 P.207 | ViRNASens
 P.202 | W-COVID
 P.389 | WIDOW19
 P.423 | XTCOVIF
 P.283 | ZooCov

Liste des projets cofinancés par des Fondations ou des Régions

La Fondation pour la recherche médicale a financé partiellement ou en totalité 27 projets

AM-Cov-Path, ANTI-CoV, BRAINSTORM, COERENT, CoMemRep,
coronaIRES, CorPopImm, COVID-I2A therapy, COVIDHUMICE,
CYCLO-CoV, GENCOVID, HARMONICOV, ICARE, IDISCOVER,
IFN-COVID19, MEMO-COV-2, MUCOLUNG, NMR-SARS-CoV-2-ORF8,
NucleoCov2, PDZCov2, PhyloCoV, PROTEO-SARS-CoV-2,
RapidCovDiag, SARS-Cov-2immunRNAs, SARS2BlockEntry,
TargEnt-Covid-19, VascCov

La Fondation de France a financé partiellement ou en totalité 26 projets

ANACONDA, ARISE , AVICOVID, CO-VI-CO, COCONEL,
CoronaPepStop, COVEHPAD, Covid-Metrics , COVIDET, COVIFAT,
CoviNK, DISCO, FAMAS, iCovid, IMMUNO-COVID, MacCOV,
MOD-COV, MPCUII , NANODROP, NoCOV, PA-COVID,
Parcours COVID, Recov, SARCODO, TAMAC, TEMPO-COVID-19

La Région Auvergne-Rhône-Alpes a financé partiellement ou en totalité

CoV-Mime, COVEHPAD

La Région Centre Val de Loire a financé partiellement les projets

ACE2-S-Cov, COMAIT-19, NANO-SARS-CoV-2, Psy-GIPO2C

La Région Grand-Est a financé en totalité les projets

DRD-19, HT-COVID

La Région Hauts-de-France a financé en totalité les projets

CritiSARS2, FlavoCOV

La Région Occitanie a financé partiellement les projets

Alpha-COV, CONFINOBS, COPREG, Covid-Metrics,
DigEpi, EPIDEMIC, PHYEPI, proteoCOVID, ZooCov

La Région Pays de la Loire a financé en totalité les projets

COVARDS, CoV2-E-TARGET

Comité d'organisation scientifique du colloque Covid-19 Bilan et perspectives de recherche

Philippe Bouvet, responsable Département Biologie Santé, ANR

Jean-Marc Cavaillon, responsable scientifique,
Département Biologie Santé, ANR

Alain Chenu, professeur émérite, Science Po Paris

Catherine Courtet, responsable scientifique, Département
Sciences humaines et sociales, ANR

Dominique Costagliola, biomathématicienne et
épidémiologiste, directrice de recherche émérite, INSERM

Eric D'Ortenzio, médecin, épidémiologiste, responsable
du Département Stratégie & Partenariats, ANRS I MIE,
coordinateur scientifique du réseau REACTing à l'INSERM

Jean-François Delfraissy, professeur, ancien président
du Conseil scientifique Covid-19, président du Comité
consultatif national d'éthique

Dominique Dunon-Bluteau, directeur des Opérations
scientifiques, ANR

Jean-Claude Dussaule, coordinateur thématique Biologie
Santé, Direction des grands programmes
d'investissements de l'État, ANR

Ghislaine Filliatreau, directrice de recherche INSERM,
déléguée à l'intégrité scientifique à l'INSERM

Antoine Gessain, Institut Pasteur, ancien président
du Comité d'évaluation des appels à projets (Flash Covid,
Recherche-Action Covid)

Michel Iningrini, coordinateur thématique sciences
humaines et sociales, Direction des grands programmes
d'investissements de l'État, ANR

Valérie Lemarchandel, directrice scientifique, Fondation
pour la Recherche médicale

Claire Madelaine, responsable du Département Soutiens
structurants à la recherche, ANRS I MIE

Gilles Pollet, professeur de science politique à Science Po Lyon,
directeur de la Maison des sciences de l'Homme,
Lyon Saint-Étienne, membre du directoire du Réseau national
des MSH, ancien membre du Comité d'évaluation scientifique
de l'appel à projets Résilience Covid-19

Marie Préau, professeure de psychologie, Université Lumière
Lyon 2, directrice adjointe Unité INSERM 1296 « Radiation :
Défense, Santé, Environnement », ancienne membre des
comités d'évaluation Recherche-Action et Résilience Covid-19

Astrid Vabret, professeure en virologie, cheffe du service
virologie, CHU de Caen

Yazdan Yazdanpanah, professeur PU-PH, chef du service
Maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Bichat-Claude
Bernard, APHP, directeur de l'ANRS I MIE

L'ANR remercie tout particulièrement pour leur précieuse coopération

Jean-François Delfraissy, professeur, ancien président
du Conseil scientifique Covid-19, président du Comité
consultatif national d'éthique

Yazdan Yazdanpanah, professeur PU-PH, chef du service
maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Bichat-Claude
Bernard, APHP, directeur de l'ANRS I MIE

L'ANR remercie les membres des comités d'évaluation des appels à projets Flash Covid-19, Recherche-Action Covid-19, Résilience Covid-19 pour la qualité et la rigueur de leur engagement

Franck Aggeri, professeur, MINES ParisTech

Annick Alperovitch, directrice de recherche, ISPED, Bordeaux

Pascal Antoine, professeur, Université de Lille

Françoise Bachelier, directeur de recherche, Université
Paris-Saclay

Francis Barin, professeur, Université de Tours

Thomas Barnay, professeur, Université Paris-Est Créteil

Pierre-Alexandre Bliman, directeur de recherche, INRIA, Paris

Sophie Candon, professeure, Université de Rouen

Jean Carlet, professeur, Hôpital Saint-Joseph, Paris

Florent Champy, directeur de recherche, CNRS, Toulouse

Alain Chenu, professeur, Sciences Po, Paris

Cécile Chevrier, directeur de recherche, IRSET, Rennes

Sylvie Chollet-Martin, professeur, Université Paris-Sud

Andrea Cimorelli, directeur de recherche, CNRS CIRI, Lyon

Jean-François Demonet, professeur, Université de Lausanne, Suisse

Benoit Dervaux, maître de conférences/praticien hospitalier,
Université de Lille

Jean-Claude Desenclos, chargé de missions scientifiques,
Santé publique France

François DUBET, professeur émérite, Université de Bordeaux

Carole Dufouil, directeur de recherche, ISPED, Bordeaux

Marc Fleurbaey, professeur, École d'Économie de Paris /
directeur de recherche, CNRS

Sébastien Gallien, professeur, CHU Henri Mondor, Créteil

Antoine Gessain, directeur de recherche, Institut Pasteur, Paris

Michèle Koleck, professeure, Université de Bordeaux

Hubert Laude, directeur de recherche, INRA, Jouy-en-Josas

Vincent Maréchal, professeur, Sorbonne Université – Paris

Jean-Paul Moatti, professeur, économiste

Florence Niedergang, directrice de recherche, Institut
Cochin, Paris

Didier Payen, professeur, Université Paris 7

Patrick Peretti-Watel, directeur de recherche, INSERM, Marseille

Gilles Pollet, professeur, Sciences Po, Lyon

Marie Préau, professeur, Université Lumière Lyon 2

Bernard Rimé, professeur émérite, Université catholique
de Louvain, Belgique

Bernahrd Ryffel, directeur de recherche, Université d'Orléans

Delphine Sauce, chargée de recherche, CIMI, Paris

Julien Sauvagnat, professeur associé, Université Bocconi, Italie

Laurence Weiss, professeur, Hôtel Dieu – Université de Paris

Jean-Daniel Zucker, directeur de recherche, IRD, Paris

Directeur de la publication

Thierry Damerval, président-directeur général

Coordination éditoriale

Philippe Bouvet, responsable Département Biologie Santé
Catherine Courtet, responsable scientifique, Département Sciences humaines et sociales
Dominique Dunon-Bluteau, directeur de la Direction des Opérations scientifiques

Rédacteurs et rédactrices

Philippe Bouvet, responsable Département Biologie Santé, ANR
Jean-Marc Cavaillon, responsable scientifique, Département Biologie Santé, ANR
Alain Chenu, professeur émérite, Science Po Paris
Catherine Courtet, responsable scientifique, Département Sciences humaines et sociales, ANR
Dominique Dunon-Bluteau, directeur de la Direction des Opérations scientifiques, ANR
Jean-Claude Dussaule, coordinateur thématique Biologie Santé,
Direction des grands programmes d'investissements de l'État, ANR
Daniela Floriani, directrice adjointe, Direction des grands programmes d'investissements de l'État, ANR
Michel Isingrini, coordinateur thématique sciences humaines et sociales,
Direction des grands programmes d'investissements de l'État, ANR
Ingrid Pfeifer, chargée de projets scientifiques, Département Biologie Santé, ANR
Arnaud Torres, directeur, Direction des grands programmes d'investissements de l'État, ANR
Julie Toubas, coordinatrice suivi bilan, Département Biologie Santé, ANR

Organisation de l'évaluation et suivi des appels à projets Covid-19

Isidore Decostaire, responsable de l'Unité partenariats nationaux et cofinancements, ANR
Ana Navarrete, chargée de projets scientifiques, Département Biologie Santé, ANR
Ingrid Pfeifer, chargée de projets scientifiques, Département Biologie Santé, ANR
Vincent Rouet, responsable de missions scientifiques, Département Biologie Santé, ANR

Et pour leur contribution les membres du Département Biologie Santé

Direction de la Stratégie numérique et des Données

Direction de l'Information et de la Communication

Fabrice Impériali, directeur de la communication, ANR
Nathalie Mamosa, cheffe de projet communication, ANR

Secrétariat de rédaction : Sandra Lumbroso

Correction et relecture : Ileana Epszajn, Béatrice Obergfell

Conception graphique : Nadège Theil – **Réalisation :** Audrey Tumelin

Publication janvier 2023

anr®

Agence nationale de la recherche
86 rue Regnault – 75013 Paris
www.anr.fr

Suivez notre actualité sur les réseaux sociaux :  @agencerecherche  ANR  ANR