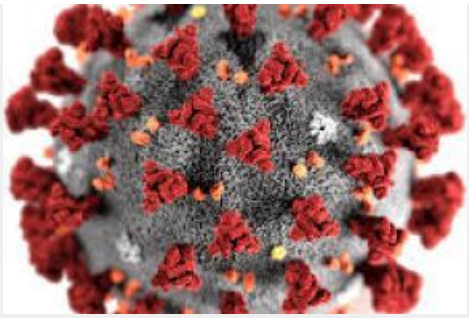


(https://lbbe.univ-lyon1.fr/sites/default/files/styles/img__1280x768__image_scale__crop_main/public/media/images/covid-19.jpeg?itok=4T-hIERo)

Projets de recherche en lien avec le Covid-19

Le LBBE, comme de nombreux laboratoires à travers le monde, est impliqué dans des projets de recherche autour de la Covid-19. Voici la liste des projets en cours (octobre 2020).

Publié le 1 octobre 2020

Description et modélisation du réseau de régulation d'ACE2

Description : le coronavirus virus SARS-Cov-2 utilise l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) comme récepteur pour entrer dans les cellules humaines. Des différences d'expression d'ACE2 expression pourraient ainsi expliquer des différences d'occurrence ou de sévérité de l'infection entre patients. Ce projet vise à identifier les facteurs de transcription régulant l'expression d'ACE2 par des approches d'inférence génomique dans des jeux de données publics de transcriptomique dans différents types cellulaires. Ces données, combinées à une recherche des motifs d'ADN ciblés par ces facteurs de transcription au voisinage de la séquence codante d'ACE2, permettront de paramétrer un modèle prédictif de l'expression d'ACE2 dans des types cellulaires et des tissus ciblés par le virus (par exemple, certaines cellules des voies respiratoires), et de la dépendance du patron d'expression au génotype de l'hôte. En plus de permettre une meilleure compréhension de l'infection au niveau individuel, ce travail pourrait aider à expliquer des patrons globaux de la pandémie, comme par exemple des différences géographiques dans la dynamique de l'infection

Personnes impliquées : Etienne Rajon (LBBE), Alexandre Laverré (LBBE), Florian Labourel (LBBE), Anamaria Necsuela (LBBE), François Gueyffier (LBBE), Marie-Aimée Dronne (LBBE), Patrice Nony (LBBE), Vincent Navratil (PRABI), Mariana Ferrarini (BF2I), Sergio Peignier (BF2I)

Financement : –

Identification de gènes en conflit avec SARS-cov-2 chez des mammifères

Les virus pathogènes impactent fortement l'évolution des génomes de
leurs hôtes, en particulier les gènes codant les protéines d'interaction virale. Identifier quels gènes portent de telles signatures de conflit virus-hôte peut aider à indentifier quelles protéines ont été les plus impliquées dans les interactions avec CoV au cours de l'évolution.

Nous caractérisons l'histoire évolutive des protéines identifiées comme interagissant avec SARS-CoV-2 dans des études in vitro : 332 proteins identifiées par spectrométrie de masse par Krogan et collaborateurs, and d'autres facteurs d'hôtes nécessaires à la réplication virale. On s'intéresse à trois jeux de données : évolution dans les primates (histoire humaines), dans les chauves-souris (réservoir naturel), et dans les mammifères.

Nous identifions l'histoire évolutive pour chaque gène : nous construisons son arbre phylogénétique, et détectons les événements de duplication et de recombinaison, ainsi que les signes de sélection positive. Nous allons identifier les gènes qui ont la plus forte signature d'évolution adaptative, et les gènes dont cette signature est typique des gènes impliqués dans les conflits hôte-pathogène.

Ce projet permettra d'établir des priorités parmi les protéines décrites dans les études in vitro, pour choisir celles qui ont été le plus impliquées dans la course évolutive hôte-pathogène, et dont l'étude in vivo et in natura sera la plus pertinente.

Personnes impliquées : Laurent Guéguen (LBBE), Lucie Etienne (CIRI), Marie Cariou (CIRI), Léa Picard (CIRI)

Financement : –

Progression de l'épidémie de Covid-19 en France

Description : Nous étudions la progression de l'épidémie de Covid-19 en France en ayant modifié un modèle statistique qui avait été précédemment utilisé pour étudier l'épidémie dans 11 pays. Notre modèle utilise les nombres de morts par jour dans les 13 régions de la métropole. Nous étudions la capacité de ce modèle à prédire la progression de l'épidémie et l'effet de différents événements d'intérêt.

Personnes impliquées : Louis Duchemin (LBBE), Philippe Veber (LBBE), Bastien Boussau (LBBE)

Financement : –

Impact des migrations estivales en France

Description : Nous étudions l'effet que pourraient avoir les migrations des Français au sein de la métropole durant les vacances d'été sur la dynamique de l'épidémie de Covid-19. Pour ce faire nous utilisons un modèle SEIR et des données sur les voyages d'été des Français en 2018.

Personnes impliquées : Louis Duchemin (LBBE), Philippe Veber (LBBE), Mathilde Paris (ENS Lyon), Bastien Boussau (LBBE)

Financement : –

Evolution moléculaire des coronavirus

Description : Nous nous intéressons à étudier les pressions de sélection le long de la séquence de leur génome, la présence éventuelle de cas d'évolution convergente, de recombinaison homologue, et de co-évolution entre sites.

Personnes impliquées : Equipe Le Cocon (LBBE), Julien Y. Dutheil (Max-Planck-Institut für evolutionsbiologie)

Financement : –

metaEvidence COVID – Un tableau de bord en temps réel des résultats fiables sur l'efficacité des traitements potentiels du COVID-19

Le projet metaEvidence-COVID (www.metaEvidence.org) offre un accès direct en temps réel à l'ensemble des résultats de la recherche thérapeutique mondiale sur le COVID-19, sélectionnés en fonction de leur risque de biais et synthétisés par méta-analyse.
Plus de 600 essais thérapeutiques de traitements du COVID-19 sont en cours. Leurs résultats seront primordiaux pour la construction des stratégies thérapeutiques. Compte tenu de l'urgence, il va être important d'avoir connaissance de ces résultats le plus rapidement possible après leur disponibilité. L'accès immédiat aux résultats n'est cependant pas la seule problématique à résoudre. Étant donné leur taille, presque aucune de ces études n'aura la puissance suffisante pour démontrer par elle-même l'efficacité du traitement étudié. De plus les études sur le même traitement pourront produire des résultats discordants par manque de puissance, phénomène qui sera amplifié par l'hétérogénéité de niveau de biais des études (avec des études de très faible qualité méthodologique).
Ces éléments font que les résultats individuels de ces essais ne pourront être exploités qu'en effectuant une synthèse rigoureuse et très rapide. L'approche classique de la méta-analyse, habituellement mise en œuvre pour solutionner ce type de problématiques, ne permettra pas de produire des résultats de manière aussi rapide que souhaitable (délai de publication, de réalisation des recherches bibliographiques, etc.).
Pour permettre une mise en pratique immédiate des résultats prouvés produits par cet élan sans précédent de recherche sur une même pathologie, il va être nécessaire d'analyser et de synthétiser les résultats en continu. Cela est possible par les approches de live meta-analysis et des technologies développées conjointement au niveau des HCL par le SHUPT et l'UMR 5558 LLBE Université Lyon 1.
L'approche utilisée consiste en la mise en place de robot de veille automatique détectant la sortie de nouveaux résultats en temps réel. Ces robots basés sur des techniques d'intelligence artificielle scrutent en continu les sources d'informations à même de diffuser ces nouvelles (fils RSS, sommaire des revues, Twitter, registres d'essais cliniques) et identifient les nouveaux résultats d'essai thérapeutique par analyse textuelle.
Au fur et à mesure de leur disponibilité, les résultats sont évalués en termes de robustesse, de risque de biais et introduit dans la base de connaissance. Ce travail est effectué de manière semi-automatique par d'autres robots issus de l'IA qui sont supervisés par des biocurateurs.
Après introduction d'un nouveau résultat d'étude, la méta-analyse est mise à jour de manière automatique et le degré de certitude du nouveau résultat synthétique est déterminé.
La dissémination des résultats d'effectue ensuite à travers la plateforme en ligne metaEvidence qui permet une exploration interactive et optimale de la masse de connaissance produite par ces méta-analyses dynamiques.
L'impact attendu de ce projet va être la possibilité, dans ce contexte particulier d'urgence, d'élaboration de recommandations basée sur les preuves sans perte de temps. La base de connaissance produite permettra une dissémination universelle de toute la connaissance sur l'efficacité et la sécurité des traitements du COVID produites par la recherche clinique mondiale.

Contact LBBE : Michel Cucherat

Financement : PHRC national - UDL

Recherche sur données collectées pour l'impact de l'infection à COVID-19 sur la perte de chance liée aux modifications induites dans le diagnostic et la prise en charge des patients hors-COVID

La gravité de la pandémie de COVID-19 a conduit à une forte mobilisation et une redistribution majeure des ressources de soins susceptibles d'impacter l'offre de soins (1). Ceci a pu entrainer une perte de chance via l'augmentation de la mortalité ou de la morbidité des pathologies hors COVID-19.
L'adaptation du système de santé et la réorganisation interne des établissements de santé ont limité l'accès aux consultations et à de nombreux examens jugés non urgents. Les modalités de prise en charge ont été adaptées afin de limiter la tension sur les services et les matériels de réanimation. A titre d'exemple, la plupart des interventions chirurgicales curatives de cancer ont été reportées ou annulées. L'ensemble de ces mesures peuvent conduire à des retards voire à l'absence de diagnostic, augmenter la gravité de pathologies chroniques et creuser les inégalités d'accès aux soins.
Une étude chinoise concernant portant sur les syndromes coronariens aigues a identifié une augmentation majeure du délai moyen de prise en charge pré-hospitalière, mais également une augmentation du délai moyen entre l'entrée à l'hôpital et la revascularisation. Cette étude illustre le double risque auquel sont exposés les patients atteints de pathologie grave en cette période d'épidémie : le retard diagnostic, et la difficulté d'avoir accès au traitement optimal du fait de la mise en tension du système de soin.

L'objectif principal de cette étude est de mesurer l'impact de l'épidémie de COVID-19 sur le délai de la prise en charge adaptée des patients présentant une des pathologies médicales ou chirurgicales graves ciblées, en comparaison aux années antérieures (2017, 2018, 2019).

Contact LBBE : Delphine Maucort-Boulch

Financement : UDL

Confine-COVID-19

Le projet Confine-COVID-19-Simulation numérique de sortie du confinement associe (1) une modélisation de l'épidémie COVID-19 avant, pendant, et en sortie de confinement, (2) des simulations de l'impact des mesures prises pour contrôler l'épidémie en sortie de confinement (port de masques, dépistage/isolement des cas et sujets contacts) intégrant les performances des tests diagnostiques. Il associe près de 40 chercheurs de Lyon (LBBE, LSAF, ECL, LIRIS, ICJ, CIRI, HCL, INRIA), Rouen et Nice.

Contacts LBBE : Pascal Roy & François Gueyffier

Financement : UdL, UCBL, Ecole centrale de Lyon

COVID-3S – Suivi Sérologique des Soignants étendu secondairement aux patients vis-à-vis du coronavirus SRAS-CoV-2

La mise en œuvre d'un dépistage systématique, prévu par le gouvernement et qui ne peut pas reposer que sur la recherche du virus, s'appuiera donc sur la sérologie – recherche d'anticorps, au moins dans certains sous-groupes de la population particuliers, comme les soignants. La connaissance de leur statut sérologique, et donc de leur degré d'immunité ou au contraire de susceptibilité vis-à-vis de contacts infectants fait partie des questions importantes que se posent les soignants sur cette maladie. Le dépistage sérologique devrait donc être très largement effectué, volontairement demandé. Enfin, la collecte la plus large des informations sur le suivi sérologique, des soignants et de la population générale, permettra de répondre à des questions scientifiques d'importance majeure comme la séroprévalence, la protection conférée par l'immunité évaluée, et d'informer les mesures populationnelles d'accompagnement du dépistage et de mise en œuvre des traitements curatifs et préventifs.
L'objectif principal est de documenter la pénétration du virus dans la population pour construire les modèles de prédiction les plus fiables de l'efficacité de la lutte contre le virus, par l'utilisation scientifique des informations issues du suivi sérologique populationnel. Les objectifs secondaires constituent des étapes nécessaires à l'atteinte de l'objectif principal, plus global ; ces objectifs consistent à :

- Documenter l'histoire naturelle de la maladie par le suivi sérologique et notamment le degré de pénétration et la sévérité de l'infection dans la population globale et des populations spécifiques comme celle des soignants, hospitaliers ou de soins primaires ;
- Analyser les déterminants des variations de la réponse sérologique ;
- Documenter l'impact de la séropositivité sur la protection des soignants et de la population vis-à-vis de l'infection ;
- Documenter le rapport populationnel entre la positivité du portage et la prévalence de la séropositivité ;
- Modéliser sur population virtuelle différents scénarios de stratégies thérapeutiques et de sortie de confinement en appui sur le suivi sérologique et de portage, suivant les performances des tests.

La méthode retenue est celle d'une cohorte nationale prospective de participants volontaires – Etude impliquant la personne humaine non interventionnelle.

Participants : François Gueyffier (LBBE), Pascal Roy (LBBE), Muriel Rabilloud (LBBE), Bruno Lina (CIRI), Antonin Bal (CIRI), Pascal Fascia (CEPIAS), Bruno Pozzetto (Université Saint Etienne), Pascal Poignard (Université Grenoble), Julien Lupo (Université Grenoble).

Financement : PHRC inter-régional, HCL promoteur