UNIVERSITÉ DE LA RÉUNION

DELIBERATION n° 2020 - 60

portant validation des demandes de financement

Point inscrit à l'ordre du jour n° 05.00

Conseil d'administration du 09 juillet 2020

Vu le code de l'éducation et notamment l'article L.712-3 ;

Considérant l'appel à manifestation d'intérêt (AMI) au titre de la fiche action 1.05 « Renforcer l'état sanitaire et créer un Hub de la recherche en santé et biotechnologies » » sur la COVID-19.

Après en avoir délibéré, les membres du conseil d'administration **valident les deux demandes de financement** suivantes :

- **DéTROI et PIMIT :** Projet LIPICOR : 346 490,80€ ;
- **PIMIT :** Projet TFORCE COVIR : 525 796€.

En pièce jointe, les deux fiches synthétiques.

Résultat du vote						
Vote	électronique					
Nombre de membres présents ou représentés au moment du vote :				21		
Nombre de voix	pour	18	contre	1	abstention(s)	2

Fait à Saint-Denis le **13 juillet 2020**

Le Président de l'Université de La Réunion

UNIVERSITÉ DE LA RÉUNION D.A.J.

Professeur Frédéric MIRANVILLE

Transmis au Recteur de la Région académique de La Réunion, Chancelier des universités le 16 JUIL. 2020

Fiche synthétique – Commission Recherche :

[LIPICOR] – [FEDER AMI COVID-19]
[UMR DéTROI -U 1188]
[Olivier Meilhac]

LIPId and metabolic profiles in COronavirus (SARS-Cov2) - Comparison with healthy subjects and patients with metabolic and vascular disorders in Reunion Island (LIPICOR)

Contexte

Dans la situation sanitaire actuelle de pandémie COVID-19, de nombreuses équipes ont orienté leurs recherches vers une meilleure compréhension du virus SARS-COV-2, du diagnostic de patients infectés et de thérapies innovantes. Un des axes de recherche de l'UMR DéTROI est la recherche de biomarqueurs en situations inflammatoires comprenant le diabète, l'athérosclérose et les complications cliniques de ces perturbations métaboliques. Récemment, une thèse soutenue à l'Université de La Réunion dans notre UMR a permis de montrer des perturbations des profils lipidiques en situation d'inflammation aiguë liée à des infections bactériennes. Ces modifications, en particulier des particules de "bon cholestérol" (HDL ou high-density lipoproteins) pourraient servir de marqueur de susceptibilité à développer des complications. L'étude des profils de ces lipoprotéines (taille et composition) pourrait constituer un outil diagnostic important dans le cadre de la crise COVID-19. Il est donc proposé d'acquérir deux équipements permettant d'évaluer 1/ les variations de profils lipoprotéiques chez des patients COVID+ en comparaison avec d'autres situations plus ou moins inflammatoires (diabète, athéroscléose, sepsis) et avec des sujets sains (module de RMN-DéTROI), et 2/ de valider la positivité au SARS-Cov2 (extracteur d'acides nucléiques - PIMIT). La collection biologique de sujets sains est en cours de constitution au CHU et fait aussi l'objet

Questions de recherche

Les questions posées sont d'ordre diagnostic : y-a-t' il des modifications des profils lipoprotéiques et métaboliques signant l'exposition au virus SARS-COV2 (par rapport à d'autres situations comme diabète ou athérosclérose) ? et d'ordre mécanistique : le virus interagit-il avec les lipoprotéines, leurs fonctions sont-elles directement ou indirectement altérées (taille, composition) ?
Ces découvertes pourraient fonder des études thérapeutiques visant à supplémenter les patients en lipoprotéines fonctionnelles.

- Diagnostic : Caractérisation profils lipidiques et métabolomiques (notamment des sous-fractions de lipoprotéines) chez les sujets COVID-19 + par des techniques de RMN et de spectrométrie de masse afin de proposer des solutions thérapeutiques adaptées.
- Mécanistique : Evaluation de la présence de protéines ou ARN viraux au niveau des particules de lipoprotéines, de leur composition en lipides et en protéines

Actions et méthodes scientifiques

Diagnostic : évaluation des différences de profils lipidiques chez les patients COVID+ par rapport à des sujets sains : ils seront déterminés par des dosages classiques de LDL, HDL-cholestérol, cholestérol total et triglycérides, mais aussi pas des dosages spécifiques (électrophorèse en conditions non dénaturantes et RMN) permettant de quantifier le différentes sous fractions de lipoprotéines en fonction de leur taille. La RMN disponible au CYROI ne permet pas cette application et nécessite l'achat d'un module supplémentaire dédié, objet de la présente demande. Les profils lipidiques et métabolomiques des patients COVID+ seront confrontés à ceux de pathologies avec différents niveau d'inflammation : diabète, atteintes cardio- neuro-vasculaires, sepsis et infection virale par la Dengue, afin d'évaluer la spécificité des profils COVID+.

Mécanistique : isolement les différentes classes de lipoprotéines (LDL et HDL) par ultracentrifugation et immuno-précipitation puis étude de leur contenu en lipides, protéines et acides nucléiques. Pour ce faire, il est nécessaire d'extraire les ARN viraux à partir du plasma, de la fraction cellulaire sanguine ou bien des lipoprotéines. Un extracteur automatisé d'ARN sera nécessaire pour réaliser cet objectif, objet de la présente

demande. Au-delà de l'étude des plasmas de patients ou sujets sains, des expériences *in vitro* seront réalisées par mise en contact du virus Sars-Cov2 avec du sang, du plasma ou des lipoprotéines de sujets sains, afin d'évaluer la capacité du virus à lier les différents composants sanguins et d'en altérer la fonction.

Partenaires

UMR PIMIT. Cette collaboration permettra de valider l'exposition au SARS-Cov2 au niveau des ARN viraux (extraction d'ARN puis RT-PCR) et au niveau sérologique (dévelopement de tests dédiés).
Le CHU de La Réunion fournira les échantillons de sujets sains dans le cadre de l'étude H-Cov RUN (dirigée par David Couret) qui est en cours de constitution (une ligne du financement demandé dans LIPICOR correspond à l'accès à ces échantillons)

Livrables

- mise en place du module de métabolomique pour la RMN - contrôle qualité
- détermination des profils lipidiques et métabolomiques chez les sujets COVID+ et sujets sains
- détermination des profils lipidiques et métabolomiques chez les patients avec inflammation chronique (diabète, AVC, athérosclérose) ou aiguë (sepsis) pour comparer aux COVID+
- détermination des profils lipidiques et métabolomiques chez les patients avec une autre infection virale (Dengue) pour comparer aux COVID+
- obtention d'accès à des collections nationales et Réunionnaises de patients COVID+
- détermination des profils lipidiques dans des cohortes de validation (nationale + Réunion)
- isolement des lipoprotéines COVID et analyse de la présence d'ARN viral par RT-PCR
- test de présence d'ARN viral dans les différents composants sanguins (cellules + plasma)
- analyse de la composition des lipoprotéines par spectrométrie de masse (protéomique, lipidomique, métabolomique)

Budget

1- Budget TOTAL du projet (si projet collaboratif) : 346 490,80 €

2- Budget TOTAL ouvert au titre de l'Université de La Réunion : 346 490,80 € HT

2.1- Montant du financement apporté par l'Université de La Réunion (chercheurs titulaires) :

2.2- Montant de la demande de subvention : 346 490,80 € HT

3- Taux de la demande de subvention (%) : 100%

Calendrier
Durée prévue : 18 mois

Bénéficiaires des résultats
UMR DéTROI
UMR PIMIT

Approuvé par le Conseil d'Administration
dans sa séance du 09 JUIL 2020

Fiche synthétique – Commission Recherche :

Titre du projet – Task Force de Recherche contre le COVID 19 et les coronavirus à La Réunion
Acronyme : TFORCE COVIR
Programme de financement : PO FEDER 2014-2020 - AMI COVID 2020
UMR PIMIT – Porteur : Dr. Patrick MAVINGUI

Contexte

C'est en fin décembre 2019, qu'un nouveau betacoronavirus SARS-CoV-2 a émergé à Wuhan en Chine. L'Organisation mondiale de la santé a nommé la pneumonie sévère causée par ce nouveau coronavirus COVID-19 en l'inscrivant dans le rang de pandémie mondiale. En effet, après son émergence, le SARS-CoV-2 s'est propagé à plus de 200 pays à travers les cinq continents. Au 9 Juin 2020 plus de 7 millions d'infections humaines ont été recensées avec 405 587 décès dont 179 385 en Europe (source ECDC). L'Asie, l'Europe, les USA, puis l'Amérique du sud ont été successivement les épicentres de la pandémie de COVID-19. En France métropolitaine, au 9 Juin 2020, le nombre de cas confirmés s'élevait à 154 591 pour 29 296 décès. Contrairement aux coronavirus connus, le SARS-CoV-2 surprend par son haut niveau de transmission, atteignant un stade pandémique en moins de 4 mois. Cette forte transmissibilité a été relié au nombre élevé de cas asymptomatiques qui contribuent tout autant à la transmission que les symptomatiques.
Les coronavirus sont des virus zoonotiques responsables d'infections respiratoires chez de nombreux hôtes, notamment chez des animaux domestiques, des animaux de laboratoire et chez l'Homme. Depuis leur découverte au début des années 1960, les coronavirus humains n'étaient connus que pour provoquer des symptômes respiratoires légers à modérés. Cependant en 2002-2003, le SARS-CoV alors inconnu a émergé en Chine et s'est propagé dans 30 pays, entraînant des symptômes respiratoires sévères, infectant 8096 personnes et causant 774 morts (soit 9,5% de taux de mortalité) en moins d'un an. En 2012, le MERS-CoV est apparu en Arabie Saoudite, infectant 2454 personnes et entraînant 850 décès soit 34,6%. En plus ces 3 coronavirus, quatre autres ont été décrits chez l'Homme. Ces coronavirus humains sont originaires des chauves-souris, et auraient émergé chez l'Homme par le biais d'hôtes intermédiaires. La répartition des coronavirus associés aux chauves-souris ne se limite pas à l'Asie et au Moyen-Orient. Les études réalisées en Europe, en Afrique et en Amérique, ont démontré la présence d'une grande diversité de coronavirus étroitement associés à leur espèce de chauve-souris hôte. L'exposition des populations humaines à des coronavirus associés aux chauves-souris, par des contacts multiples et répétés avec ces animaux a été démontrée sur la base d'études sérologiques, soulignant la possibilité de transmission ponctuelle et silencieuse de ces virus aux populations humaines. Dans les îles du sud-ouest de l'océan Indien, une grande diversité d'alpha et de béta-coronavirus a également été décrite chez les chauves-souris réservoirs, bien qu'aucun virus génétiquement proche du SARS-CoV, du SARS-CoV-2 ou du MERS-CoV n'y ait été identifié à ce jour. Aucune étude n'est cependant disponible sur l'exposition des populations humaines à ces coronavirus.
Le projet proposé à cet AMI s'inscrit dans de la cadre de la task force CHU-CIRAD-Université de La Réunion qui vise à mobiliser les moyens de recherche locale afin d'apporter des solutions opérationnelles efficaces face au nouveau virus SARS-CoV-2 et de mettre en place des systèmes d'alerte contre les émergences futures des coronavirus.

Questions de recherche

L'objectif général de ce projet est de constituer des connaissances fondamentales en virologie moléculaire et cellulaire du SARS-CoV-2 permettant de développer des approches translationnelles de thérapies innovantes préventives et curatives contre la maladie COVID-19 sur la base des expertises pluridisciplinaires des partenaires. Au-delà de SARS-COV-2, le projet abordera un point crucial du risque émergent d'autres coronavirus associés aux chiroptères de La Réunion à travers le développement d'outils de criblages.

Actions et méthodes scientifiques

Le projet de recherche est structuré en deux actions complémentaires.

Action 1. Connaissances fondamentales du SARS-CoV-2 et et actions translationnelles contre le COVID-19 et les coronavirus à La Réunion.

Volet 1. Génomique évolutive et phylodynamique de SARS-CoV-2 et analyse comparative aux coronavirus de La Réunion. Ce volet développe la culturomique virale, le séquençage des génomes, les analyses phylogénétiques et phylodynamiques ainsi que le développement d'outils de criblages pour les études in vitro et précliniques.

Volet 2. Approches thérapeutiques préventives et curatives innovantes. Ce volet développe des stratégies thérapeutiques contre le SARS-CoV-2, incluant des candidats vaccins, de la phytothérapie via les molécules antivirales issues de plantes médicinales réunionnaises et des nanoparticules lipidiques d'HDL.

Action 2. Coordination, formation, valorisation, communication

Partenaires (le cas échéant)

Ce projet concerne :

- UMR PIMIT : Université de La Réunion, INSERM, CNRS, IRD
- UMR DéTROI : Université de La Réunion, INSERM
- UMR PVBMT, Université de La Réunion, CIRAD
- UR CHEMBIOPRO, Université de La Réunion
- CHU de La Réunion
- CIIL (Centre d'Infection et d'Immunité de Lille)
- ICSN (Institut de Chimie des Substances Naturelles : Partenariat R&D en Phytothérapie)
- TORSKAL (partenariat R&D en vaccinologie)

Livrables

	2020				2021												2022							
	Sep	Oct	Nov	Dec	Jan	Fev	Mars	Avril	Mai	Juin	Juil	Août	Sept	Oct	Nov	Dec	Jan	Fev	Mars	Avril	Mai	Juin	Juil	Août
Action 1. Connaissances fondamentales et actions translationnelles anti-Covid-19																								
Collection de souches virales SARS CoV-2 importées et autochtones																								
Séquences génomiques complètes des souches SARS CoV-2																								
Séquences des gènes spike de l'ensemble des cas SARS CoV-2 autochtones																								
Données sur l'origine et la datation de l'entrée de SARS CoV-2 à La Réunion																								
Trousses d'analyse moléculaire et sérologique de SARS-CoV-2 et coronavirus de chiroptères																								
Données sur le risque de passage de la barrière d'espèce à La Réunion																								
Outils de validation de candidats vaccins																								
20 peptides synthétiques des épitopes B linéaires présents sur les protéines N et S																								
20 lots de AuNP-peptides$^{COVID-19}$ correspondants à 20 peptides différents de SARS-CoV-2																								
2 lots d'AuNP-peptides$^{COVID-19}$ pour la protéine N et 2 lots d'AuNP-peptides$^{COVID-19}$ pour la protéine S																								
Sérums immuns de souris immunisées contre les AuNP-peptides$^{COVID-19}$ (protéines virales N et S)																								
Réactivité des sérums immuns de souris immunisées contre les AuNP peptides contre CoV-2 et apparentés																								
Minimum de 2 extraits actifs contre le SARS-CoV-2																								
Facteurs écologiques et géographiques sur la différenciation des espèces actives contre SARS-CoV-2																								
Molécules purifiées, isolées actives contre SARS CoV-2																								
siRNA anti-SARS CoV-2 et incorporation aux nanoparticules ApoA1																								
Modèle *in cellulo* ApoA1 anti-SARS-CoV-2																								
Modèle murin de thérapie ApoA anti-SARS CoV-2																								
Action 2. Coordination, formation, valorisation, communication																								
Rapports des réunion de lancement,, mi-parcours et fin,																								
Rapports des réunions trimestriells																								
Nombre de publication scientifiques																								
Nombres de participations aux congrès scientifiques																								
Nombres de notes sur les risques d'émergence infectieuse																								

Budget

1- Budget TOTAL du projet (si projet collaboratif) : 525 796 €

2- Budget TOTAL ouvert au titre de l'Université de La Réunion : 525 796 €

2.1- Montant du financement apporté par l'Université de La Réunion (chercheurs titulaires) : k€

2.2- Montant de la demande de subvention : 525 796 €

3- Taux de la demande de subvention (%) : 100%

Calendrier

	2020				2021												2022							
	Sept	Oct	Nov	Dec	Jan.	Fév.	Mars	Avril	Mai	Juin	Juil	Aout	Sept.	Oct	Nov	Dec	Jan.	Fév.	Mars	Avril	Mai	Juin	Juil	Aout
Action 1. Connaissances fondamentales du SARS-CoV-2 et actions translationnelles anti-Covid-19et les coronavirus de La Réunion																								
Tâche 3.1.1 Isolement, production et séquençage desouches s SARS-CoV-2 circulant à La Réunion																								
Tâche 3.1.2 Phylodynamique de SARS-CoV-2 à La Réunion et analyse comparative aux coronavirus																								
Tâche 3.1.3 Développement d'outils d'analyse de SARS-CoV-2 et des coronavirus de La Réunion																								
Tâche 3.2.1 Développement vaccinal pour la prévention contre l'infection au SARS-CoV-2																								
Tâche 3.2.2 Phytothérapie par les plantes médicinales réunionnaises contre le SARS-CoV-2																								
Tâche 3.2.3 Nanoparticules ApoA1 curatives contre le SARS-CoV-2																								
Action 2. Coordination, formation, valorisation, communication																								
Sous action 2.1 Coordination																								
Saous action 2.2 Formation																								
Sous action 2.3 Valorisation, communication																								

Bénéficiaires des résultats

Les patients atteints de COVID-19 mais pouvant être étendue à d'autres pathologies à coronavirus ou encore à des virus respiratoires à La Réunion et dans les autres régions du monde. L'identification des risques d'émergence des coronavirus inféodés aux chauves-souris de La Réunion bénéficiera aux populations réunionnaises et de l'ensemble de la région Océan Indien.

Approuvé par le Conseil d'Administration
dans sa séance du 09 JUIL. 2020