



COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Le 15 décembre 2021

L'Institut *Imagine* est lauréat de la cinquième 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 du dernier appel à projets de recherche hospitalo-universitaire en santé (RHU 5), lancé en 2021 par l'Agence nationale de la recherche (ANR) dans le cadre du Programme d'investissements d'avenir (PIA). Le projet « COVIFERON » est coordonné par le Pr. Jean-Laurent Casanova, co-directeur 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 (Cerba HealthCare, bioMérieux et Quanterix) et académiques (*). Il vise à mieux comprendre les fondements génétiques et immunologiques des différentes formes cliniques de la 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.

(*) Inserm, Université de Paris, Institut Pasteur, Hospices civils de Lyon (HCL), Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI), Université Paris Est Créteil (UPEC), Établissement français du sang

Entre 2020 et 2021, les équipes du Pr. Jean-Laurent Casanova (Université de Paris) et de Laurent Abel, co-directeurs du laboratoire de génétique humaine des maladies infectieuses, ont mis en évidence dans les revues *Science* et *Science Immunology** qu'environ un quart des formes sévères du COVID-19 sont dues à des défauts immunologiques 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. Ces travaux ont été sélectionnés par la revue *Nature* dans son top 10 des découvertes majeures de l'année 2020 toutes disciplines scientifiques confondues. Ils 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 RHU 5 « COVIFERON », qui suit une approche du lit du patient au laboratoire et du laboratoire au lit du patient.

Un projet ambitieux visant 4 objectifs majeurs :

- 1) Décrypter les bases génétiques et immunologiques des différentes formes cliniques de la COVID-19 en utilisant des approches génétiques et immunologiques de pointe. « Nous étudierons également comment ces découvertes, en particulier en ce qui concerne les auto-anticorps, peuvent aider à comprendre d'autres maladies virales telles que la grippe sévère, l'encéphalite virale, le zona et les réactions indésirables aux vaccins vitaux vivants atténuerés », prévoit Pr. Jean-Laurent Casanova.
- 2) 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 permettront 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, distribués et mis en œuvre par Cerba HealthCare et son réseau de laboratoires de biologie médicale Cerballiance. « Nous pourrons ainsi intégrer ces innovations dans la routine diagnostique et mettre plus rapidement à disposition des cliniciens et des patients les outils d'un large dépistage qui contribueront à optimiser la prévention et adapter la prise en charge et le traitement chez les personnes à risque » explique Jérôme Sallette, directeur scientifique de Cerba HealthCare. Ces tests pourraient également permettre de détecter et de prendre en charge les personnes à risque pour d'autres maladies virales, ou anticiper les effets indésirables des vaccins vitaux vivants atténuerés



(par exemple, le vaccin contre la fièvre jaune avant un voyage, ou le vaccin contre la varicelle après 50 ans).

3) **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'Établissement français du sang (EFS).

4) **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 . « *Nous allons ainsi créer une cohorte prospective de sujets dont l'immunité aux IFN type I est altérée, que la cause soit génétique ou auto-immune, pour un suivi à long terme. Un essai clinique pilote de médecine de précision leur sera également proposé s'ils sont infectés par le SARS-CoV-2 ou d'autres virus* », explique Pr. Jean-Laurent Casanova.

Un consortium international et des partenaires privés

Pour atteindre ces objectifs, ce projet de recherche multidisciplinaire et translationnelle s'appuiera sur une combinaison forte et synergique d'atouts :

- Des cohortes uniques comprenant les principales cohortes nationales COVID-19 et le consortium international Covid Human Genetic Effort (www.covidhge.com), qui a recruté en un temps record des patients partout dans le monde, mobilisant plus de 400 centres de recherche dans 38 pays. Mais aussi les donneurs de sang français par l'intermédiaire de l'EFS.
- L'excellence scientifique et l'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, mais aussi dans la recherche et les essais cliniques des infections virales (dont la COVID-19).
- Une position dominante des partenaires privés dans le développement de tests immunologiques pertinents, ainsi que leur validation et leur mise en œuvre à grande échelle par Cerba HealthCare.

* Sources

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

[2] 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

[3] Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19, Q. Zhang et al., *Science*, 24 septembre 2020

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

[4] Auto-antibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19, P. Bastard et al. *Science*, 24 septembre 2020 <https://science.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.abd4585>.

[5] <https://www.nature.com/articles/d41586-020-03514-8>



► À propos de l’Institut *Imagine*

Dans une architecture conçue par Bernard Valéro et Jean Nouvel sur le campus de l’hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, *Imagine* est le premier centre de recherche, de soins et d’enseignement sur les maladies génétiques. Avec pour mission de les comprendre et les guérir, l’Institut des maladies génétiques *Imagine* est né en 2007 de la volonté de ses six membres fondateurs (AP-HP, Inserm, Université de Paris, Ville de Paris, Fondation des Hôpitaux, AFM-Téléthon). Labellisé IHU et Institut Carnot en 2020, il rassemble 1 000 des meilleurs médecins, chercheurs et personnels de santé dans une architecture créatrice de synergies. C’est ce continuum inédit d’expertises, associé à la proximité des patients, qui permet à *Imagine* de faire des découvertes au bénéfice des malades. Les quelque 7 000 maladies génétiques recensées touchent 30 millions de patients en Europe, et près de 3 millions en France, où l’on compte chaque année 30 000 nouveaux cas. Près de 50% des enfants reçus en consultation repartent sans diagnostic génétique et 85% des maladies génétiques n’ont pas encore de traitement curatif. Face à cette problématique majeure de santé publique, le défi est double : diagnostiquer et guérir.

www.institutimagine.org/fr

► À propos d’Université de Paris

Université de Paris : Université de recherche intensive pluridisciplinaire, labellisée « Initiative d’Excellence », Université de Paris se hisse au meilleur niveau international grâce à sa recherche, à la diversité de ses parcours de formation, à son soutien à l’innovation, et à sa participation active à la construction de l’espace européen de la recherche et de la formation. Université de Paris est composée de trois Facultés (Santé, Sciences et Sociétés et Humanités), d’un établissement-composante, l’Institut de physique du globe de Paris et un organisme de recherche partenaire, l’Institut Pasteur. Université de Paris compte 63 000 étudiants, 7 500 enseignants-chercheurs et chercheurs, 21 écoles doctorales et 119 unités de recherche. www.u-paris.fr

► À propos de l’Institut Pasteur

Fondation reconnue d’utilité publique, créée par décret en 1887 à l’initiative de Louis Pasteur, l’Institut Pasteur est aujourd’hui un centre de recherche biomédicale de renommée internationale. Pour mener sa mission dédiée à la lutte contre les maladies, en France et dans le monde, l’Institut Pasteur développe ses activités dans quatre domaines : recherche, santé publique, formation et développement des applications de la recherche. Leader mondial reconnu dans le domaine des maladies infectieuses, de la microbiologie et de l’immunologie, l’Institut Pasteur se consacre à l’étude de la biologie du vivant. Ses travaux portent ainsi sur les maladies infectieuses émergentes, la résistance aux antimicrobiens, certains cancers, les maladies neurodégénératives et les pathologies de la connectivité cérébrale. Pour renforcer l’excellence de ses recherches, l’Institut Pasteur dispose et développe un environnement technologique de très haut niveau, comme en nano-imagerie ou en biologie computationnelle et intelligence artificielle. Depuis sa création, 10 chercheurs travaillant au sein de l’Institut Pasteur ont reçu le prix Nobel de médecine, les derniers en 2008 à titre de reconnaissance de leur découverte en 1983 du virus de l’immunodéficience humaine (VIH) responsable du sida.

L’Institut Pasteur est un des membres du Pasteur Network, un réseau mondial de 33 membres sur les cinq continents, unis par des valeurs pasteuraines communes, qui contribuent à l’amélioration de la santé humaine.



► À propos de Cerba HealthCare

Cerba HealthCare, acteur de référence du diagnostic médical, a pour ambition d'accompagner l'évolution des systèmes de santé vers plus de prévention. Il s'appuie sur plus de 50 ans d'expertise en biologie médicale pour mieux évaluer le risque de développement des maladies, dépister et diagnostiquer plus en amont les pathologies et optimiser l'efficacité des traitements en les personnalisant.

Chaque jour, sur les 5 continents, les 12 000 collaborateurs du Groupe accompagnent la transformation de la médecine, animés d'une même conviction profonde : faire avancer le diagnostic, c'est faire progresser la santé.

Cerba HealthCare, *éclairer la santé*.

Pour plus d'information : www.cerbahealthcare.com

► À propos des Hôpices Civils de Lyon (HCL)

Les Hôpices Civils de Lyon, ce sont 13 hôpitaux publics, tous animés par une triple mission : le soin, la recherche et l'enseignement.

Nous formons ensemble une communauté de 24 000 femmes et hommes, soignants et non soignants, partageant une seule et même vocation : soigner et prendre soin de chaque patient, quelles que soient sa situation et ses pathologies, tout au long de sa vie.

De la prise en charge et jusqu'au traitement des maladies (des plus bénignes aux plus rares), et en lien avec l'ensemble des acteurs de santé du territoire lyonnais, nous plaçons la recherche au cœur de notre approche pour répondre aux avancées médicales d'aujourd'hui et anticiper les défis thérapeutiques de demain. Second CHU de France, nous accompagnons et formons le personnel médical et non médical de demain grâce à nos 11 écoles et instituts.

► À propos du Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI)

Le CIRI, Centre International de Recherche en Infectiologie, rassemble les communautés de recherche scientifique et médicale en infectiologie de Lyon-St Etienne avec pour tutelles principales l'Université Lyon 1, l'Inserm, le CNRS et l'ENS de Lyon, tutelles secondaires les Hôpices Civils de Lyon et l'Université Jean Monnet, en partenariat avec VetAgroSup et l'Institut Pasteur. Ce sont près de 400 chercheurs d'horizons disciplinaires complémentaires regroupés en 3 spécialités principales immunologie, bactériologie, virologie, mais aussi des épidémiologistes qui travaillent ensemble avec pour objectif principal la compréhension de la biologie des microbes et du système immunitaire, et des interactions entre les microbes et leurs hôtes afin de mieux lutter contre les maladies infectieuses et autres maladies impliquant le système immunitaire.

► À propos de l'Etablissement Français du Sang (EFS)

Acteur incontournable du système de santé français, l'Établissement français du sang (EFS) assure la collecte des produits sanguins jusqu'à leur délivrance sur l'ensemble du territoire. L'EFS dispose également d'un écosystème riche autour de l'innovation qui lui permet de mettre au point des évolutions thérapeutiques majeures, au bénéfice des patients. Grâce à ses équipes de recherche pluridisciplinaires présentes sur tout le territoire ou encore à ses plateformes de production de très haute technicité (4 plateformes MTI, 17 unités de thérapie cellulaire), l'EFS est un acteur de la médecine d'aujourd'hui et de demain.

► Contacts Presse

Agence PRPA, Anne Pezet – anne.pezet@prpa.fr – 06 87 59 03 88

Institut *Imagine*, Justine Brossard – justine.brossard@institutimagine.org – 06 46 67 70 38