



FACE RECT COVID-19

Visite de Mme Frédérique VIDAL

Ministre de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation

28 mai 2020

Contexte

- Mobilisation immédiate et en première ligne du CHU de Lille pour la prise en charge des patients
- Mobilisation de la recherche lilloise avec 2 questions principales
 - Comment coordonner/accompagner et favoriser les multiples projets de recherche dédiés au COVID-19 qui se mettent en place en urgence ?
 - Comment les UR confinées peuvent aider ?

Contexte

- Mobilisation immédiate et en première ligne du CHU de Lille pour la prise en charge des patients
- Mobilisation de la recherche lilloise avec 2 questions principales
 - Comment coordonner/accompagner et favoriser les multiples projets de recherche dédiés au COVID-19 qui se mettent en place en urgence ?
 - Comment les UR confinées peuvent aider ?
- **Création de la Task-Force Recherche COVID-19 émanant du comité de la recherche en matière biomédicale et de santé publique (CRBSP)**
- Associant CHU de Lille, Université de Lille, Inserm, CNRS, Institut Pasteur de Lille, INRIA, Centrale Lille, et I-SITE ULNE : liens +++ via le CRBSP

Missions

Accompagner la mise en œuvre de projets de recherche et essais cliniques

Consolider et **répartir** les ressources financières nécessaires

Faciliter/mutualiser la constitution de cohortes et de collections biologiques

Coordonner l'appui des unités de recherche en matière d'équipements et de ressources humaines

Communiquer

PRENOM_NOM	FONCTION	MAIL
Nicolas <u>Blanchemain</u>	Faculté de pharmacie, INSERM UMR 1008, Advanced Drug Delivery Systems	nicolas.blanchemain@univ-lille.fr
Regis <u>Bordet</u>	Directeur Général de l'I-SITE ULNE, Vice-Président Stratégie de l'Université de Lille	regis.bordet@univ-lille.fr
Thierry <u>Brousseau</u>	Directeur du Centre de Biologie Pathologie, CHU Lille	thierry.brousseau@chru-lille.fr
Brigitte <u>Courtois</u>	Directrice de la DRI, CHU Lille	brigitte.courtois@chru-lille.fr
Anthony <u>DELSINE</u>	INSERM Lille, Equipe support	anthony.delsine@inserm.fr
Dominique <u>Deplanque</u>	Neurologue, Directeur du Centre d'Investigation Clinique	dominique.deplanque@inserm.fr
Jean <u>Dubuisson</u>	Directeur de l'UMR 1019 INSERM, Center for Infection & Immunity of Lille (CIIL)	jean.dubuisson@univ-lille.fr
Emmanuel <u>Duflos</u>	Directeur de Centrale Lille Institut	emmanuel.duflos@centralelille.fr
Karine <u>Faure</u>	Chef du Service des Maladies infectieuses du CHU de Lille	karine.faure@chru-lille.fr
Delphine <u>Garrigue</u>	Anesthésiste	delphine.garrigue@chru-lille.fr
Frederic <u>Gottrand</u>	Vice-Président Recherche au CHU, Professeur de pédiatrie	frederic.gottrand@inserm.fr
Dominique <u>Lacroix</u>	Doyen de la faculté de médecine	dominique.lacroix@univ-lille.fr
Marc <u>Lambert</u>	Centre ambulatoire des maladies infectieuses au CHU de Lille	marc.lambert@chru-lille.fr
David <u>Launay</u>	Directeur du CRBSP, animateur de la Task Force	david.launay@inserm.fr
Steve <u>M'Baye</u>	INSERM Lille, Equipe support	steve.mbaye@inserm.fr
Xavier <u>Nassif</u>	Directeur de l'Institut Pasteur de Lille	xavier.nassif@inserm.fr
Pascal <u>Odou</u>	Pr en Pharmacie	pascal.odou@chru-lille.fr
Samir <u>Ould-Ali</u>	INSERM Lille, Délégué Régional-représente également le CNRS dans la taskforce	samir.ould-ali@inserm.fr
Dominique <u>Pacot</u>	I-SITE ULNE, Equipe support	dominique.pacot@isite-ulne.fr
Francois <u>Pattou</u>	Service de Chirurgie Générale et Endocrinienne du CHU de Lille, Directeur de l'UMR 1190, Recherche translationnelle sur le diabète-animateur hib-1 santé	francois.pattou@univ-lille.fr
Julien <u>Poissy</u>	Médecin réanimateur	julien.poissy@chru-lille.fr
Nathalie <u>Potin</u>	CHU Lille, Equipe support	nathalie.potin@chru-lille.fr
Mireille <u>Regnier</u>	Directrice du centre Inria de Lille	mireille.regnier@inria.fr
Laurent <u>Schwarb</u>	Coordonnateur promotion 3I, CHU Lille	laurent.schwarb@chru-lille.fr
Renan <u>Targhetta</u>	Adjoint à la DRI, CHU Lille	renan.targhetta@chru-lille.fr
Patrick <u>Vermersch</u>	Neurologue, Vice-Président Recherche en santé, Université de Lille	patrick.vermersch@univ-lille.fr
Jean François <u>Witz</u>	Ingénieur de Recherche CNRS, LaMcube (Centrale Lille)	jean-francois.witz@centralelille.fr
Cecile <u>Yelnik</u>	Dr en médecine, Service de Médecine polyvalente post urgence du CHU de Lille	cecile.yelnik@chru-lille.fr

28 membres

Réalisations de la taskforce recherche lilloise

COORDINATION de l'appui des UR

1. recensement/mise à disposition des équipements de protections individuels des UR au profit de l'hôpital
2. appel à volontariat personnel pour appui recherche clinique et diagnostic COVID-19
3. recensement/mise à disposition des équipements pour le diagnostic moléculaire du COVID-19

COORDINATION de l'appui des UR

1. recensement/mise à disposition des équipements de protections individuels des UR au profit de l'hôpital

2. appel à volontariat personnel pour appui recherche clinique et diagnostic COVID-19

3. recensement/mise à disposition des équipements pour le diagnostic moléculaire du COVID-19

➔milliers d'EPI pour le soin/plusieurs équipements pour le diagnostic moléculaire/>300 volontaires recensés

➔Renfort à la mobilisation massive de l'appui à la recherche du CHU de Lille permettant d'atteindre un nombre important d'études et d'inclusion dans les essais et cohortes au niveau national

➔Formation accélérée à l'appui à la recherche

Impact sur les inclusions

- **Cohort French Covid** : 344 inclusions à Lille (>10 % du total des inclusions en France)
- **Discovery** : 77 patients inclus à Lille (>10 % du total des inclusions en France)
- Participation à de nombreux projets nationaux sur la thématique Covid (>30)
- Participation au **Comité de pilotage de la future plateforme nationale d'évaluation des vaccins contre le Covid-19**

ACCOMPAGNEMENT et FINANCEMENT de la RECHERCHE

- Financement exceptionnel de **l'I-SITE ULNE de 2 Meuros** dont la ventilation a été confiée à la task-force complétés de **400 Keuros de la Région**
- Lancement d'un **AAP**

ACCOMPAGNEMENT et FINANCEMENT de la RECHERCHE

→ Financement exceptionnel de **l'I-SITE ULNE de 2 Meuros** dont la ventilation a été confiée à la task-force complétés de **400 Keuros de la Région**

→ Lancement d'un **AAP** □ 40 réponses et **25 projets** retenus par la taskforce :

- **Physiopathologie** : infection/inflammation/hémostase/obésité
- **Diagnostic** : capteurs innovants/omic
- **Thérapeutique/pharmacologie** : traitement antiviral/essai thérapeutique
- **> 10 UR** (Université de Lille/INSERM/CNRS) et des **Services du CHU de Lille**

Mobilisation générale des UR et du CHU (DRI/CRB/CIC)

Dynamique

avec nécessité de résultats rapides et d'un effet structurant pour le site

3 projets phare

1. Un projet de recherche de **candidats-médicaments anti-viraux**, avec deux approches

- un repositionnement de médicaments ayant d'autres indications (U1177-CIIL), notamment en lien avec deux spin-off du site (Apteeus ; Alzprotect)
- identification de molécules originales, ciblant certaines parties du virus, notamment ses protéases (U1177-CIIL)

2. **Un projet de cohorte clinico-biologique (LICORNE)**

3. **Un essai thérapeutique (HYDILIC)**

Cohorte LICORNE (Lille Covid Research Network)

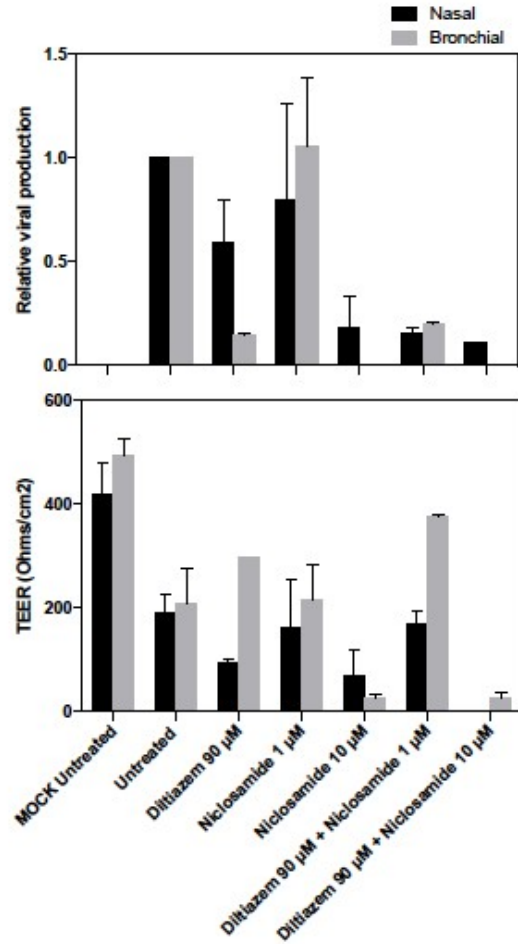
- phénotyper le COVID-19
- identifier des voies physiopathologiques originales
 - ➔ Recherche de stratégie de traitement (antiinflammatoire)
 - ➔ Biomarqueurs de formes sévères
- mettre au point des outils diagnostiques innovants
- articuler les données de la cohorte avec des données plus larges issues de l'entrepôt de données de santé
- créer un consortium international

Cohorte LICORNE (Lille Covid Research Network)

- 480 patients COVID-19 avec une biobanque riche
- > 1500 prélèvements respiratoires
- 6000 échantillons sérum, plasma ou cellules mononuclées conservés pour 1500 patients COVID suspects ou confirmés
- Conseil scientifique en lien avec la taskforce

Essai HYDILIC

- Concept : multicentrique régional, ciblant les patients à risque (âge, HTA, obèse, diabète..)
- Peu ou asymptomatiques pour prévenir précocement le développement des complications respiratoires sévères et réduire le portage et sa durée
- explorant plusieurs stratégie antivirale
- dans un plan expérimental adaptatif, permettant d'intégrer ultérieurement des candidats-médicaments issus de la recherche lilloise
- collaboration avec le Laboratoire de Virologie et Pathologie humaine Université C. Bernard Lyon et HCL Lyon : association niclosamide-diltiazem
- Bras issu de la recherche CIIL et U1177



Treatment post-infection		Viral production decrease (%)	Viral production decrease (-log10)
Nasal Epithelium MOI 0.1 48hpi	Diltiazem (90 μM)	40,43988347	0,225044461
	Niclosamide (1 μM)	20,54922688	0,099901872
	Niclosamide (10 μM)	81,31731965	0,728560817
	Diltiazem (90 μM) + Niclosamide (1 μM)	84,75294283	0,816813971
	Diltiazem (90 μM) + Niclosamide (10 μM)	89,16228225	0,965062163
	Bronchial Epithelium MOI 0.1 48hpi	Diltiazem (90 μM)	85,10637924
Niclosamide (1 μM)		no decrease	no decrease
Niclosamide (10 μM)		99,94809738	3,284810709
Diltiazem (90 μM) + Niclosamide (1 μM)		79,88480858	0,69647583
Diltiazem (90 μM) + Niclosamide (10 μM)		99,66430064	2,47404949

SARS-CoV-2 strain BetaCoV/France/IDF0571/2020 (GISAID accession ID EPI_ISL_411218)
 MOI 0.1 in HAE from nasal/bronchial origin, 1 daily treatment in basal medium

Effets du diltiazem et de la niclosamide sur SARS-CoV-2 (épithélium respiratoire humain)

Autres projets obtenus par le site lillois

- Liste principale ANR
 - *Porteur*
 - « **ANTI-CoV** » Jean Dubuisson (DR CNRS) CIIL Budget complémentaire I-SITE
 - « **TELEMASQ** » Bernard Martel (PR U Lille) UMET
 - *Partenaire*
 - « **Darwin** », M. Salzet PRISM (porteur Institut Pasteur de Paris)
 - « **PROTEO-SARS-COV-2** », C. Rolando MSAP (porté par l'Institut Pasteur de Paris)
- liste complémentaire ANR
 - *Porteur*
 - « **FlavoCOV** » Karin SERON (CR CNRS) – CIIL Discussion task-force/région
 - « **CritiSARS2** » Karine FAURE (PU-PH CHU) 400 000 € de soutien du Conseil Régional
 - *Partenaire*
 - "Patrac" Vincent Sobanski/Grégoire Ficheur (porté par le CHU de Rennes).

Autres projets en cours hors financement de l'I-SITE

- 20 projets
- Exemples
 - Prévalence et incidence de l'infection à SARS-Cov2 chez le personnel du CHU
 - Retentissement psychologique du confinement dans les maladies chroniques
 - Fréquence et impact du COVID-19 dans des populations cibles (obèse, maladies inflammatoires, maladies du métabolisme héréditaire)

Résultats déjà obtenus

- Le 9 avril 2020 : influence de l'obésité sur la mortalité dans la revue **Obesity**
- Le 23 Avril 2020 : analyse histologique du poumon dans la revue **Intensive Care Medicine**
- Le 24 avril 2020 : prévalence élevée d'embolie pulmonaire en soins intensifs dans la revue **Circulation**

COMMUNICATION et VISIBILITE

- Coordination de l'ensemble des cellules de communication permettant de la faciliter avec plusieurs CP (AEF, NewsTank) mais aussi grand public
- Synthèse auprès la DRRT
- Synthèse auprès de Nicolas LEBAS et discussion sur le financement des ANR en liste complémentaire : CRITISARS2 et FLAVOCOV
- Synthèse auprès de CARE (Comité d'Analyse Recherche Expertise)
- Création d'un site internet dédié

IMPACT STRUCTURANT de la TASK-FORCE et de la crise sanitaire

- La stratégie a été que les projets soutenus par la taskforce via l'I-SITE répondent à la problématique d'urgence sanitaire tout en préparant et renforçant la structuration à moyen et long terme du site

AIDE d'URGENCE & STRUCTURANTE

→ Soutien sur fond I-SITE d'un équipement ELLA

- Dosage des cytokines inflammatoires en temps réel chez les patients COVID-19
- à moyen/long terme : structuration de l'activité de recherche sur la cohorte LICORNE

→ Soutien sur fond I-SITE de projets sur le versant infectiologique et sur le versant inflammatoire du COVID-19

- répondre à la crise sanitaire
- à moyen/long terme de contribuer à la structuration de l'axe inflammation/infection en lien avec le CPER RESIST

→ Soutien sur fond I-SITE pour imprimantes 3D

- Impression de visière 3D
- à moyen/long terme : structuration l'axe technologie de santé sur le site lillois en lien avec le CPER TECSANTE

- Effet structurant par et pour l'I-SITE ULNE
- I-SITE ULNE avec ses 4 hubs :
 - Hub 1 santé de précision : santé de précision (d'urgence)
 - Hub 2 planète : conception de dispositifs recyclables
 - Hub 3 monde numérique : big data
 - Hub 4 Cultures, sociétés et pratiques en mutation : Poursuite avec la réflexion « monde d'après »
- Préfigurant la coordination du futur EPE : « A University for global transition »

CPER

- La mobilisation autour du COVID-19 a permis renforcer la pertinence des CPER proposés par le site Lillois

1. **Le CPER Resist** (Résistances, Complications et Innovations Thérapeutiques dans les Maladies Inflammatoires et Infectieuses)
 - Recherche antivirale (CIIL-U1177)
 - Recherche sur les mécanismes inflammatoires et leur traitement (INFINITE U1286)
2. **Le CPER TecSanté** (Technologies pour la Santé)
 - conception, durabilité, modélisation et évaluation des technologies de santé au service de la recherche et de l'innovation thérapeutique
3. **Le CPER ARIANES** (Association de Recherche et Imagerie Avancée en Neurosciences et Santé mentale)
 - exploration de l'atteinte neurologique et cognitive du COVID-19
4. **Le CPER Postomics + Equipex+ Prométhée**
 - Approche multimodale et intégrative

Conclusions

- Mise en place rapide d'une task-force
- S'appuyant sur l'historique de coordination du CRBSP de Lille (CHU, Université/I-SITE ULNE, EPST, IPL...) élargi aux Ecoles : réactivité, représentativité et fluidité
- Opérationnelle, efficace, visible et stratégique
- Réalisations concrètes mais aussi structurantes à moyen/long terme, poursuivant et enrichissant le travail du CRBSP
- Effet structurant de et sur l'I-SITE ULNE
- Préfigurant le fonctionnement du futur EPE
- Renforçant les orientations stratégiques du site lillois et des CPER