

78
PNR

Covid-19
Programme national de recherche



Rapport de synthèse
Programme national
de recherche
« Covid-19 » (PNR 78)

Résultats et
recommandations

Contenu

Partie I Synthèse du programme et recommandations

- 4** **Résumé**
- 6** **La recherche en mode de crise**
- 9** Les crises évoluent de manière imprévisible et durent plus longtemps que prévu
- 10** Les crises sont marquées par des problèmes qui ne sont pas visibles au départ
- 11** La recherche peut être rapide
- 12** Les crises : le nouveau normal
- 14** Renforcer la collaboration entre la science et les institutions gouvernementales
- 17** **Réflexions sur les futures crises sanitaires**
- 18** La nécessité de renforcer la collaboration en matière de recherche
- 18** Un modèle de collaboration continue en matière de recherche
- 21** **Impact du programme de recherche**
- 21** Instruments individuels pour la mise en œuvre et le KTT dans le PNR 78
- 23** Exigences relatives à l'implémentation et au KTT dans le PNR 78
- 25** **Communication**
- 25** Informations de base sur le programme et ses projets
- 25** Mise à jour régulière des actualités dans les projets
- 26** Face aux théories de la conspiration
- 26** Échanges scientifiques –virtuels et en face à face
- 27** Favoriser le dialogue
- 27** Relations avec les médias
- 28** **Remerciements**

Partie II Aperçu des projets de recherche et résumés des modules scientifiques

- 31** **Module 1 – Aspects fondamentaux de la biologie, de la pathogénicité et de l'immunogénicité du SARS-CoV-2**
Résumé du module par Olivier Terrier
Projets : Boyman, Döring, Gilliet, Hediger, Thiel et Wang
- 42** **Module 2 – Nouvelles approches de l'épidémiologie et de la prévention du Covid-19**
Résumé du module par Annelies Wilder-Smith
Projets : Axhausen, Bodenmann, Friemel, Harbarth, Ohnmacht, Péron, Salanti et Zingg
- 56** **Module 3 – Vaccins, médicaments et outils de diagnostic**
Résumé du module par Barbara Rath et Bettina Ernst
Projets : Fraefel, Gerber, Maerkl, Münz, Müller, Pascolo et Plückthun
- 66** **Module 4 – Recherche clinique et interventions thérapeutiques**
Résumé du module par Giacomo Grasselli et Emanuela Keller
Projets : Allain, Donath, Kucher, Osthoff, Plattet, Pöllinger et Zeerleder
- 76** **Mentions légales**

Partie I

Synthèse du programme et recommandations

Résumé

Lancé immédiatement après l'apparition de la pandémie de Covid-19, le programme national suisse de recherche « Covid-19 » (PNR 78) avait un mandat complet. Le programme a été conçu non seulement pour faire progresser notre compréhension de la biologie, de la pathogénicité et de l'immunogénicité du nouveau coronavirus, mais aussi pour innover dans les domaines de l'épidémiologie et de la prévention des maladies. En outre, le programme visait à accélérer le développement de vaccins, de traitements pharmaceutiques et d'interventions thérapeutiques adaptés au Covid-19.

La compréhension scientifique du Covid-19 a évolué rapidement et la science a progressé à une vitesse jamais vue auparavant. Le succès du PNR 78 est empiriquement prouvé par sa production scientifique prolifique. Une multitude de publications à fort impact ont été rapidement diffusées, apparaissant d'abord sur des serveurs de prépublication avant d'être évaluées par des pairs et publiées dans des revues scientifiques réputées. La deuxième partie de ce rapport est consacrée au détail de ces réalisations.

Cependant, contrairement à d'autres programmes de recherche, le PNR 78 a traversé une crise sans précédent. Ce contexte unique a fourni des indications précieuses sur la manière de mener des recherches dans des conditions aussi difficiles. En conséquence, nous avons suggéré quelques recommandations basées sur cette expérience vécue. Bien que ces recommandations puissent être très pertinentes pour la gestion de n'importe quelle crise, nous avons également mis en évidence des aspects clés concernant les crises sanitaires en particulier. Nous espérons qu'elles seront utiles au moment où la Suisse émerge de la pandémie.

L'impact global du PNR 78 a été amplifié par de nombreuses initiatives complémentaires, toutes résumées et discutées dans ce document. Reconnaisant le rôle critique d'une communication efficace en temps de crise, le programme a accordé une attention particulière à cet aspect. Des stratégies de communication claire et transparente ont été élaborées et mises en œuvre, facilitant ainsi la compréhension et l'engagement du public. Les leçons tirées de ces efforts de communication sont également présentées ici.

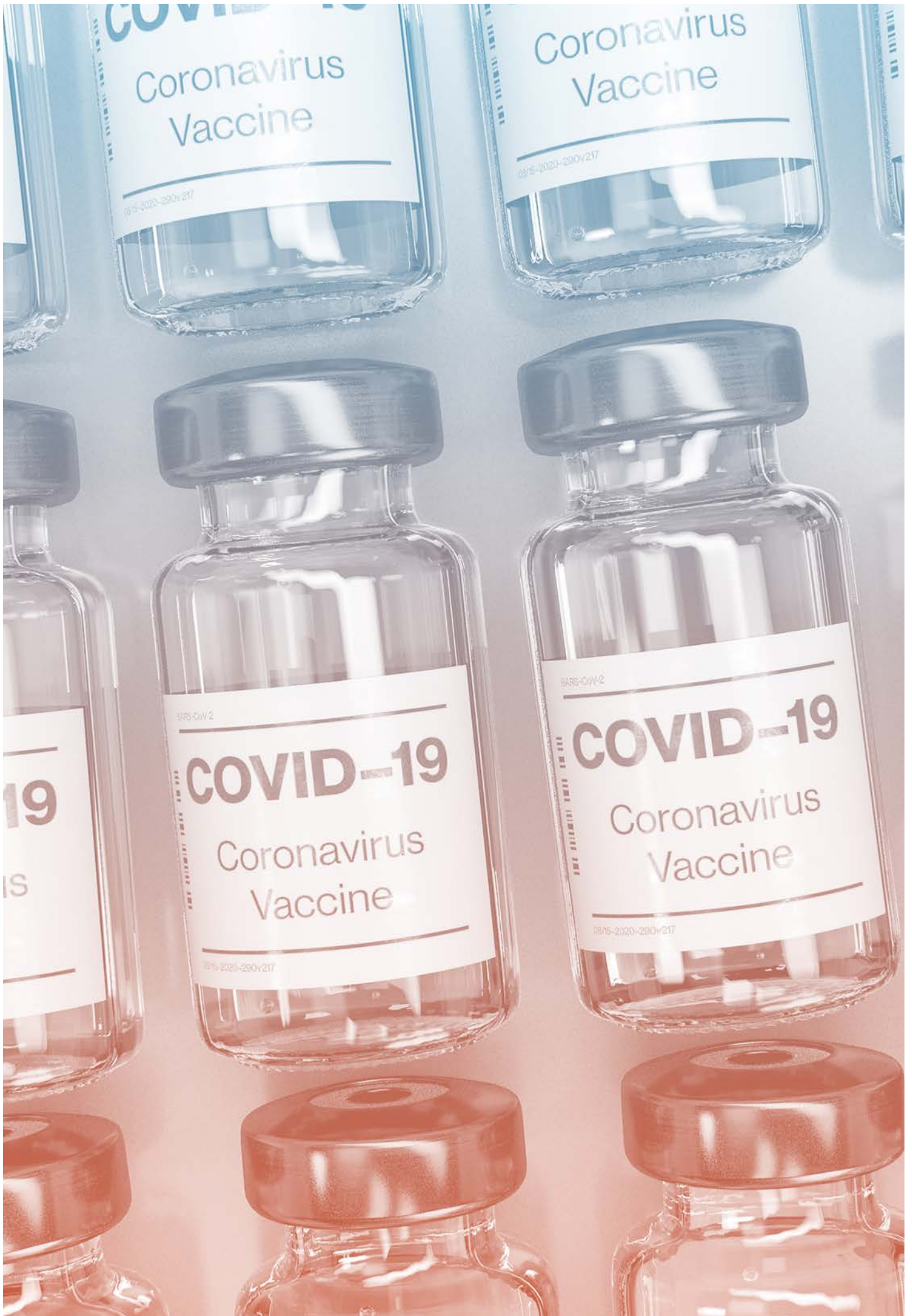
En résumé, le PNR 78 a été un programme précurseur qui a non seulement fait progresser les connaissances scientifiques dans le domaine de la recherche sur les pandémies, mais qui a également servi de modèle pour la recherche en situation de crise et les stratégies de communication pertinentes.



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Salathé'.

Marcel Salathé

Président du comité de direction du PNR 78



La recherche en mode de crise

Le Programme national de recherche « Covid-19 » (PNR 78) a joué un rôle constructif dans l'avancement des connaissances scientifiques de la Suisse sur la pandémie. Détaillé dans la deuxième partie de ce rapport, le programme a soutenu un large éventail de projets contribuant à des découvertes importantes – allant des aspects fondamentaux de la biologie, de la pathogénicité et de l'immunogénicité du SARS-CoV-2, au développement de vaccins, de médicaments, de diagnostics et de stratégies de communication, entre autres.

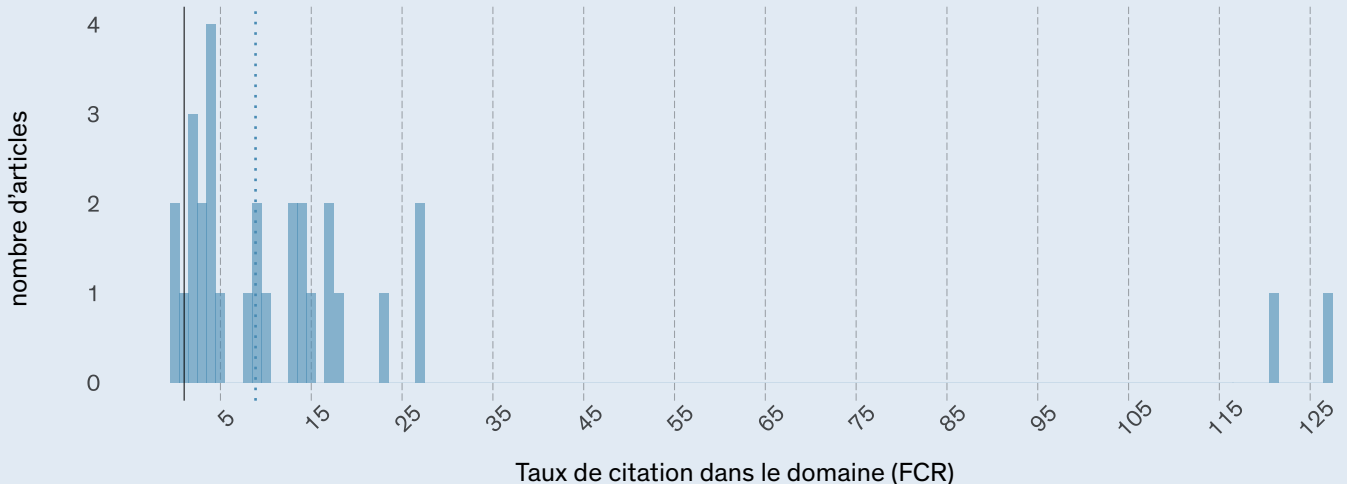
Les principaux objectifs du PNR 78 étaient de faire progresser notre compréhension du Covid-19, de formuler des recommandations pour la gestion clinique et la réponse de la santé publique, et de stimuler le développement de vaccins, de thérapies et de diagnostics. Le principal moyen d'atteindre ces objectifs était les publications scientifiques, qui permettent aux décideurs politiques et à d'autres scientifiques d'utiliser rapidement les résultats dans leur travail. L'évaluation de l'impact de ces publications est intrinsèquement difficile, mais le taux de citation dans le domaine (Field Citation Ratio FCR) est un moyen d'y parvenir. Cette dernière mesure l'influence scientifique d'un ou de plusieurs articles en divisant le nombre de citations reçues par un article par le nombre moyen de citations reçues par les documents publiés la même année et dans la même catégorie de recherche. Comme le montre la figure 1, pour les articles publiés avant 2023, le FCR est nettement

Figure 1 : Taux de citation dans le domaine (FCR) des publications du PNR 78

(calculé uniquement pour les publications antérieures à 2023)

Un RCF > 1 signifie qu'une publication a reçu plus de citations que la moyenne dans son domaine de recherche.

Le TCC médian est indiqué par la ligne pointillée (8,87).



supérieur à 1, ce qui suggère que ces articles ont reçu beaucoup plus de citations que la moyenne dans leur domaine respectif.

L'un des principaux objectifs du PNR 78 était non seulement de produire des résultats percutants, mais aussi de les diffuser le plus rapidement possible. L'urgence de partager les résultats de la recherche était une considération importante pour le programme, compte tenu de l'évolution rapide de la pandémie. La figure 2 présente les délais de diffusion, en soulignant l'efficacité de nos processus.

Outre la création et la diffusion rapides des résultats de recherche, le PNR 78 a été proactif dans la communication des connaissances scientifiques à un public plus large. Notre action s'est étendue au-delà des voies académiques traditionnelles, comme l'explique les chapitres « Impact » et « Communication » de ce rapport. Ce chapitre montre comment le PNR 78 a su exploiter de diverses plateformes, des médias sociaux à la sensibilisation des communautés, pour partager efficacement les résultats de ses recherches.

Projet de recherche : Covid Norms

Thomas Friemel – Université de Zurich

Mark Eisenegger

Le projet Covid Norms a étudié le comportement de la population en matière de prévention ainsi que le discours public sur les principales mesures de protection contre le Covid-19 en Suisse. Des enquêtes hebdomadaires et une analyse continue des médias en ligne ont permis de suivre l'évolution dynamique des attitudes à l'égard des différentes mesures de prévention, la perception de la conformité au sein de la population suisse et son effet sur le comportement individuel. Le projet a permis de comprendre en détail les obstacles et les motivations des comportements de prévention pendant la pandémie de Corona.

Figure 2 : Preprints et publications dans le PNR 78

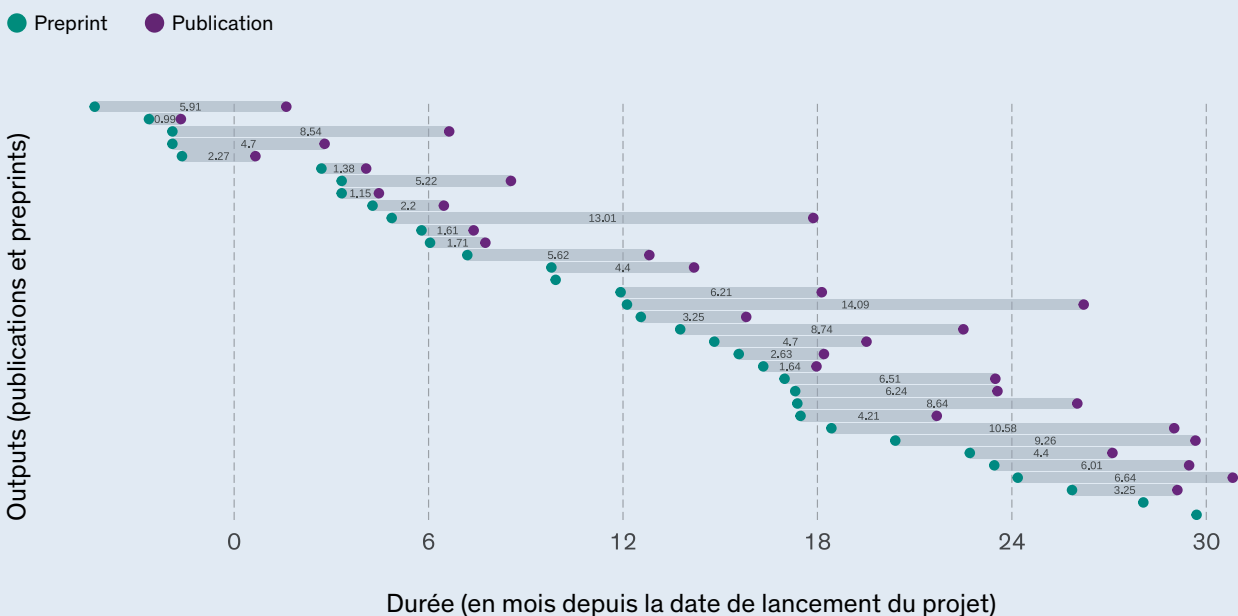


Figure adaptée d'après Stalder, T., Holtz, Y. (2021) : Extended Dumbbell/1 Plot in R with ggplot2. R graph gallery. Accès : r-graph-gallery.com/web-extended-dumbbell/-plot-ggplot2.html. Date : 15-08-2023.

Les résultats de la recherche ont été mis à la disposition des décideurs responsables de l'OFSP et les ont aidés à élaborer une stratégie de communication efficace. La planification de la campagne de vaccination ainsi que les mesures ultérieures ont ainsi pu bénéficier de ces études.

De ce point de vue, nous concluons que le PNR 78 a réussi à remplir sa mission principale. Toutefois, le programme a également permis de tirer des enseignements pour les programmes de recherche en temps de crise et au-delà. Sa durée de deux ans et l'allocation initiale des ressources se sont révélées insuffisantes pour faire face à l'évolution des défis posés par la pandémie – phénomènes émergents tels que le « Covid long », nouvelles variantes et nécessité d'accélérer les processus de recherche, par exemple. Ces limites ont mis en évidence la nécessité d'une approche plus souple de la durée du programme et de l'allocation des ressources, ainsi que de l'adoption de processus de recherche plus rapides, tout en restant rigoureux.

Projet de recherche : La signature des immunoglobulines comme facteur prédictif de Covid long

Onur Boyman – Hôpital universitaire de Zurich
Bernd Bodenmiller, Jakob Nilsson, Daniel Pinschewer

Les causes de Covid long ne sont pas encore très claires. Une étude détaillée des marqueurs immunologiques dans le sang a fourni des indices sur la susceptibilité au Covid long. Le groupe de recherche a généré un modèle de prévision qui prédit le risque de Covid long, sur la base des facteurs suivants : l'âge, le nombre de symptômes pendant la primo-infection, les antécédents d'asthme et les concentrations sanguines mesurées d'IgM et d'IgG3. Le modèle de prévision a été testé dans une deuxième cohorte indépendante de 395 patients atteints de Covid-19.

La découverte d'anticorps spécifiques du CoV2 dans les fluides muqueux d'individus dont le sang ne contenait pas d'anticorps spécifiques du CoV2 a été la première de ce type et a souligné l'importance de l'immunité muqueuse contre le CoV2. De même, les données sur les clones individuels de cellules B et T spécifiques du CoV2 suivis après l'infection ont caractérisé pour la première fois les facteurs importants pour les cellules à longue durée de vie. Ces données ont permis d'identifier les facteurs de risque du syndrome de Covid long / syndrome de Covid-19 post-aigu à l'aide d'un calculateur de score de risque (PACS).

En outre, les expériences des scientifiques ont mis en lumière des problèmes systémiques affectant l'interaction entre la science et la politique. Il existe un besoin urgent d'une meilleure collaboration, institutionnalisée et résiliente, entre la communauté scientifique et les institutions gouvernementales, en particulier les autorités sanitaires. Les cadres actuels reposent largement sur des relations ad hoc et ne disposent pas de réseaux et de protocoles institutionnalisés et résistants capables de supporter les pressions d'une crise à grande échelle. La résolution de ces problèmes nous aidera non seulement à nous préparer aux futures crises sanitaires, mais rendra également l'écosystème de la recherche plus robuste, plus souple et plus réactif face aux défis complexes de notre monde interconnecté.

Dans les sections suivantes, nous décrivons cinq domaines dans lesquels la communauté de recherche du PNR 78 a identifié des possibilités d'amélioration. Nous avons formulé une série de recommandations qui seront utiles à la communauté élargie au-delà de la recherche en santé.

Les crises évoluent de manière imprévisible et durent plus longtemps que prévu

Le programme national de recherche « Covid-19 » (PNR 78) a été initialement conçu comme un programme de deux ans, reflétant les premières hypothèses selon lesquelles la pandémie serait de courte durée. Ces hypothèses étaient fondées sur le sentiment qui prévalait au début de la crise, sur des données limitées et sur une méconnaissance du virus SARS-CoV-2. Ce calendrier optimiste, bien que compréhensible, a ouvert la voie à une série de défis qui allaient se manifester au fur et à mesure de l'évolution de la situation.

Le cadre de deux ans a limité la capacité du programme à s'adapter et à allouer des ressources aux nouveaux domaines de préoccupation qui sont apparus plus tard. Par exemple, des phénomènes tels que le « Covid long », les variantes qui apparaissent rapidement et l'évolution de la compréhension des voies de transmission (des gouttelettes aux aérosols), pour n'en citer que quelques-uns, ont pris de l'importance bien après le début du programme. En outre, compte tenu de la limite de deux ans, de nombreux projets de recherche devaient déjà s'achever alors que leurs thèmes devenaient très pertinents, ce qui a créé un décalage entre les calendriers de recherche et les besoins du monde réel. Dans l'ensemble, la courte durée a rendu difficile la réorientation ou la réaffectation des ressources vers de nouveaux défis.

Projet de recherche : Développement d'un système de biodétection en temps réel du SARS-CoV-2 pour améliorer la sécurité des travailleurs de la santé

Walter Zingg – Hôpital universitaire de Zurich

La transmission par voie aérienne a été reconnue comme un problème critique. Ce projet visait à fournir un outil permettant d'évaluer le niveau d'exposition au SARS-CoV-2 dans les hôpitaux et les maisons de retraite. Le groupe de recherche a mis au point un biocapteur pour la détection du virus et le contrôle de sa concentration. Le système de détection en temps réel apporte des éléments probants sur le rôle de la transmission du SARS-CoV-2 par voie aérienne et sur l'évaluation des risques pour le personnel soignant. La surveillance facilite le suivi de la situation épidémiologique, l'alerte en cas d'augmentation des risques d'infection, l'identification des principaux facteurs de propagation du virus dans le service Covid et la compréhension de la dynamique de transmission.

Recommandations

Durée plus longue : Pour pallier les limites d'un cadre temporel fixe, les futurs programmes de recherche conçus pour faire face à une crise devraient envisager une durée plus longue. Par exemple, l'adoption d'un programme classique de quatre ans pourrait permettre des ajustements à mi-parcours. Toutefois, il est essentiel de noter qu'un cadre temporel plus long risquerait de bloquer les ressources, ce qui réduirait la capacité à faire face à d'autres crises. Une solution pourrait consister à prévoir des points d'inflexion périodiques, qui permettraient de réévaluer l'orientation et l'affectation des ressources.

Approche progressive : La mise en œuvre d'une approche progressive, dont le champ d'application et la durée sont ajustables sur la base d'évaluations intermédiaires, pourrait s'avérer bénéfique. Bien que cela augmente la complexité administrative, les avantages

de l'adaptabilité au sein des phases de recherche planifiées peuvent dépasser les inconvénients. La rationalisation des processus administratifs peut atténuer les frais généraux supplémentaires.

Les crises sont marquées par des problèmes qui ne sont pas visibles au départ

Comme de nombreux programmes de recherche, le PNR 78 a alloué la majeure partie de ses ressources dès le départ, sur la base d'une sélection initiale des 28 projets financés. Cette approche est typique de la plupart des programmes de recherche dont les questions et les défis sont bien définis. Toutefois, dans le contexte d'une crise évoluant rapidement comme la pandémie de Covid-19, cette méthode s'est avérée loin d'être idéale. Les hypothèses initiales ne tenaient pas compte de la nature imprévisible de la crise et de l'émergence de nouveaux domaines de recherche essentiels au fil du temps.

L'allocation initiale des ressources a rendu difficile l'adaptation aux nouvelles questions de recherche apparues au fil de la pandémie, telles que le « Covid long », les nouvelles variantes et la transmission par aérosol. Faute de ressources disponibles à un stade ultérieur du programme, des domaines de recherche potentiellement transformateurs n'ont pas pu être explorés, ce qui a fait manquer des occasions de faire des découvertes importantes.

Projet de recherche : Nouvelle technologie pour sérologie à large échelle

Sebastian Maerkl – EPFL Lausanne

Isabella Eckerle

Le groupe de recherche a rapidement développé et validé de nouvelles technologies permettant une séro-surveillance à grande échelle rentable et les a déployées localement à Genève et à Lausanne pour soutenir les programmes de séro-surveillance dans cette région. Ils ont éliminé la nécessité de prélever du sérum et du sang veineux concomitant en mettant au point des approches permettant de collecter des échantillons de sang capillaire de très faible volume pouvant être obtenus par simple piqûre du doigt. L'utilisation de ce test contribue aux conclusions sur la séroconversion dans la population générale ainsi que chez les enfants et permet des enquêtes sur les épidémies adaptées aux enfants. Le système a également été utilisé pour étudier les réponses des anticorps des muqueuses, ce qui confirme l'importance de développer des vaccins contre le SARS-CoV-2 qui suscitent une immunité au niveau des muqueuses. Les résultats sur les charges virales infectieuses indiquent que les vaccins peuvent réduire le risque de transmission pour les variantes Delta et Omicron BA.1 préoccupantes et, par conséquent, avoir un effet bénéfique sur la santé publique au-delà de la protection individuelle contre une maladie grave. La technologie microfluidique innovante à haut rendement est maintenant utilisée par la start-up Adaptiv Biosystems, qui a été fondée dans le cadre du projet du PNR 78.

Recommandations

Allocation échelonnée : Une allocation échelonnée des ressources pourrait permettre au programme de s'adapter à de nouveaux défis au fur et à mesure qu'ils se présentent. Bien que cette approche puisse nécessiter des efforts d'évaluation et de réaffectation plus fréquents, ces points de pivot pourraient s'avérer inestimables pour s'adapter à des défis imprévus. Un avantage supplémentaire est qu'elle permet également d'intégrer des groupes de patients, qui

n'apparaissent souvent que lorsqu'une crise progresse. Toutefois, il est essentiel de s'assurer de l'engagement total des ressources dès le début. Au moment où une crise se développe, il y a inévitablement un effet d'accoutumance qui rend beaucoup plus difficile l'obtention de ressources dédiées, même si les effets négatifs de la crise sont tout aussi graves, voire plus graves, qu'au début.

Processus d'examen dynamique : La mise en œuvre d'un processus d'examen dynamique et continu pour l'affectation des ressources peut garantir que les fonds sont affectés là où ils sont le plus nécessaires. Bien que cela ajoute une couche de complexité, la capacité de pivoter rapidement pourrait faire la différence pour répondre à des questions de recherche urgentes.

La recherche peut être rapide

L'urgence de la pandémie de Covid-19 a nécessité une accélération spectaculaire de tous les aspects du processus de recherche. Ce fonctionnement en mode de crise n'était pas seulement un phénomène interne au PNR 78 ; il reflétait l'urgence mondiale de comprendre et d'atténuer les effets de la pandémie. Les craintes initiales de voir la rapidité compromettre la qualité se sont rapidement dissipées, la communauté de recherche s'adaptant avec succès à un environnement en constante évolution. Les projets du PNR 78 ont publié rapidement et ont fait un usage intensif des preprints afin d'accélérer le transfert des connaissances acquises.

Les processus bureaucratiques tels que les approbations éthiques et les délais de financement peuvent ralentir la recherche. Toutefois, ces processus ont été traités rapidement, démontrant ainsi le potentiel de rapidité du système sans sacrifier l'intégrité. Le véritable défi consiste à déterminer si cette rapidité peut être maintenue après la crise. Un retour à des processus plus lents pourrait être considéré comme un pas en arrière, en particulier lorsqu'il a été démontré que des opérations plus rapides sont possibles sans perte de qualité ou d'intégrité.

Projet de recherche : Analyse de flambées nosocomiales de SARS-CoV-2

Stephan Harbarth – HUG Genève

Samuel Cordey, Walter Zingg

Après avoir mené des études sur les épidémies nosocomiales de SARS-CoV-2 dans 3 sites hospitaliers du Département de réadaptation et de gériatrie des HUG de Genève, impliquant à la fois les patients et le personnel soignant, le groupe de recherche a développé « Escape Covid-19 », un cours d'apprentissage ludique (serious game) pour les employés des soins infirmiers, des soins et de l'assistance dans tous les domaines des soins de santé. Dans quatre situations de la vie quotidienne, à la maison, sur le chemin du travail, au travail et au contact avec les patients, des résidents et des clients, le comportement préventif correct peut être discuté et illustré. Dans leur publication, les scientifiques démontrent que le jeu sérieux « Escape Covid-19 » augmente la volonté des travailleurs de la santé de changer leur comportement en matière de prévention et de contrôle des infections (PCI). Afin d'assurer une diffusion aussi large que possible, la plateforme web a été soutenue par l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) et divers autres acteurs du secteur de la santé tels que la Croix-Rouge Suisse, Spitex Suisse, Curaviva, H+, Inso, senesuisse, FMH, Public Health, KOGS (OdA) et d'autres organisations.

Recommandations

Examiner et conserver : Un examen complet des processus accélérés pourrait permettre d'identifier les aspects qui peuvent être intégrés de manière permanente dans l'écosystème de la recherche. Si la rapidité est un atout, il est important de prendre en compte le fait qu'un mode de crise permanent peut entraîner encore plus de stress au sein de l'écosystème de la recherche, ou une omission potentielle. Il convient donc d'envisager une approche équilibrée qui conserve la rapidité là où elle apporte une valeur ajoutée sans compromettre le bien-être. Institutionnaliser les approbations rapides : Les processus qui ont été accélérés pendant la crise, comme les approbations éthiques, pourraient être institutionnalisés afin de maintenir un rythme plus rapide en temps normal.

Préparer l'avenir : Établir des cadres pour l'activation rapide des modes de recherche accélérée lors de crises futures. Cela permettrait une transition rapide vers un fonctionnement à grande vitesse sans la période initiale d'ajustement et de chaos potentiel. Un accent particulier devrait être mis sur les engorgements dus à l'arrêt des déplacements et aux défis logistiques.

Tirer parti des prépublications : La communauté des scientifiques du PNR 78 a fait un usage important des serveurs de prépublications pour diffuser rapidement les résultats. Les prépublications permettent de partager des données et des idées presque en temps réel, ce qui accélère considérablement la diffusion des connaissances. Bien que les critiques soulignent souvent l'absence d'examen par les pairs comme un inconvénient, la boucle de rétroaction rapide de la communauté scientifique mondiale peut généralement servir de mécanisme d'examen « informel ». En outre, l'examen par les pairs peut suivre la publication initiale des prépublications, garantissant ainsi un contrôle de la qualité à plus long terme. Les préoccupations concernant les publications de prépublications comprennent, entre autres, la persistance de données et d'hypothèses périmées ou réfutées sur les serveurs de prépublications, et la diffusion prématurée d'affirmations non vérifiées dans les médias.

Promouvoir la science ouverte : Les initiatives de science ouverte, qui comprennent, sans s'y limiter, les publications en libre accès, les données ouvertes et la méthodologie ouverte, devraient être plus fortement encouragées. La réponse scientifique à la pandémie de Covid-19 a largement bénéficié du partage des données, des méthodes et des résultats. Ces pratiques augmentent la transparence, permettent un examen plus rigoureux par les pairs et accélèrent l'application des résultats de la recherche ; elles sont applicables à tous les domaines scientifiques.

En mettant en œuvre ces recommandations, la communauté des scientifiques peut profiter des avantages des processus accélérés sans sacrifier la qualité, établissant ainsi une nouvelle norme d'efficacité dans la recherche scientifique.

Les crises : le nouveau normal

Traditionnellement, les programmes de recherche ont été conçus pour fonctionner de manière optimale dans des conditions « normales », les scénarios de crise étant considérés comme des états exceptionnels nécessitant des réponses extraordinaires. Cette perspective est de moins en moins adaptée aux réalités de notre monde interconnecté, où les crises sont fréquentes, complexes et de grande ampleur. L'hypothèse selon laquelle nous pouvons simplement « passer » à un mode de crise en cas de besoin perd de sa validité.

Le modèle conventionnel est intrinsèquement réactif, mobilisant les ressources et adaptant les processus uniquement lorsqu'une crise s'est déjà produite. Cela laisse peu de place aux mesures proactives susceptibles d'atténuer l'impact de la crise. En partant du principe que les crises sont rares, les programmes de recherche ne sont pas préparés à la fréquence et à la complexité croissantes des crises modernes, des pandémies au changement climatique. En outre, la nécessité soudaine de passer en mode de crise peut peser sur les ressources et créer des inefficacités, car le système n'est pas conçu pour une gestion durable des crises.

Projet de recherche : Suivi de la propagation d'une maladie basé sur les agents

Kay Axhausen – ETH Zurich

Alexander Erath, Melissa Penny, Thomas Van Boeckel

Le groupe de recherche a rapidement développé le logiciel MatSim (Multi-Agent Transport Simulation) grâce aux résultats de l'étude de mobilité MOBIS : Covid-19. Alors que de nombreux modèles précédents étaient basés sur une population homogène, la nouvelle plateforme est basée sur des personnes individuelles et leurs caractéristiques hétérogènes, par exemple les maladies antérieures et les modèles de comportement. Grâce à l'inclusion supplémentaire des habitudes de mobilité, il a été possible de calculer si plusieurs personnes se trouvent dans les mêmes pièces et dans les mêmes véhicules. Il en résulte une prédiction plus précise de la propagation du virus, ce qui permet d'une part de prévoir les évolutions futures, comme l'occupation des lits de soins intensifs dans les hôpitaux, qui a gagné massivement en précision grâce au projet par rapport à la première vague de pandémie. D'autre part, l'efficacité des stratégies planifiées a pu être mieux prédite, ce qui s'est avéré utile pour évaluer les mesures de protection telles que les restrictions de voyage. Dans l'ensemble, ces outils peuvent accroître l'efficacité de la gestion des pandémies, comme l'a démontré, par exemple, leur utilisation par la Swiss National COVID-19 Science Task Force.

Recommandations

Préparation continue : Adopter un nouveau paradigme opérationnel qui suppose un état constant de crise légère, en veillant à ce que tout programme de recherche soit toujours orienté vers une mobilisation rapide. Bien que cela puisse sembler une préparation excessive, la fréquence et l'imprévisibilité croissantes des crises justifieraient cette approche.

Intégrer la résilience dans les systèmes : On devrait concevoir des processus de recherche intrinsèquement flexibles et capables de s'adapter rapidement. Au lieu de considérer les crises comme des exceptions nécessitant une révision complète des opérations standard, on devrait intégrer des caractéristiques de résistance aux crises dans les procédures opérationnelles standard. Il peut s'agir de plans d'urgence régulièrement mis à jour, d'équipes dédiées à la réponse aux crises et d'un suivi en temps réel des événements mondiaux susceptibles de précipiter une crise.

En adoptant ces recommandations, les programmes de recherche peuvent mieux s'adapter à la réalité d'un monde de plus en plus interconnecté et sujet aux crises, ce qui leur permettra de réagir plus efficacement lorsque la prochaine crise surviendra.

Ce projet, mené en 2020, a facilité le développement de méthodes de mesure de l'ARN du SARS-Cov-2 dans les eaux usées, ce qui a permis de suivre la dynamique de la maladie Covid-19. Ce travail de pionnier a donné les bases d'une surveillance nationale des eaux usées. Depuis 2023, 14 stations d'épuration participent à cette surveillance, couvrant ainsi environ 25 % de la population suisse. Les charges virales mesurées dans les eaux usées sont également utilisées pour estimer le nombre effectif de reproduction indépendamment des cas signalés et ne sont que faiblement affectées par la modification des taux d'excrétion. Pendant les périodes de tests cliniques intensifs, les tendances relatives des cas déclarés et des eaux usées concordent bien. Avec la réduction substantielle des tests sur les personnes depuis janvier 2023, les analyses des eaux usées restent une source objective d'informations sur la dynamique de la maladie. En outre, le séquençage du SARS-CoV-2 dans les extraits d'eaux usées permet également de mieux comprendre la circulation de nouvelles variantes préoccupantes. Sur la base des résultats de ce projet, la surveillance nationale a été étendue à d'autres virus respiratoires tels que la grippe et le VRS.

Renforcer la collaboration entre la science et les institutions gouvernementales

La pandémie de Covid-19 a mis en lumière un problème sous-estimé et donc négligé : le partenariat entre la communauté scientifique et les institutions gouvernementales n'était pas suffisamment développé pour résister à l'énorme pression d'une crise pandémique. En Suisse, cela est particulièrement surprenant, étant donné que le pays dispose de mécanismes solides pour transférer les avancées scientifiques et technologiques dans le secteur privé. L'hypothèse initiale était peut-être que les canaux de communication et de collaboration existants entre la science et les autorités sanitaires suffiraient en cas de crise, mais lors de la pandémie de Covid-19, cela s'est avéré faux.

En particulier au début de la pandémie, il semble qu'il y ait eu une coupure entre la communauté scientifique et les institutions gouvernementales, ce qui a conduit à une communication confuse concernant les interventions et leur justification scientifique. Cette confusion souligne la nécessité de renforcer les relations et les canaux de communication entre la communauté scientifique et les institutions gouvernementales bien avant qu'une crise ne survienne. Comparé au transfert de connaissances et de technologies vers le secteur privé, le transfert vers les institutions gouvernementales est plus complexe en raison des nombreuses contraintes qui pèsent sur l'élaboration des politiques. Cette complexité souligne encore davantage la nécessité d'une collaboration résiliente et institutionnalisée entre la communauté scientifique et les institutions gouvernementales.

Projet de recherche : Expériences de vie quotidienne de Covid-19 dans le canton de Vaud

Patrick Bodenmann – Université de Lausanne
Murielle Bochud

L'étude médico-anthropologique a complété les méthodes épidémiologiques quantitatives utilisées dans SeroCovid, une étude sérologique visant à déterminer l'immunité contre le Covid-19 au niveau cantonal. En s'appuyant sur une solide collaboration interdisciplinaire, le projet a contribué au développement de stratégies de santé publique empiriquement ancrées dans les conditions de vie des personnes et intégrant l'interaction des facteurs environnementaux, sociaux et biologiques pour la population générale et des groupes spécifiques.

Recommandations

Renforcer les partenariats entre les universités et le secteur public : L'un des principaux enseignements de la collaboration fructueuse entre la recherche universitaire et le secteur privé est l'efficacité des mécanismes institutionnalisés de transfert de connaissances. Des modèles similaires pourraient être développés pour les institutions gouvernementales afin d'assurer une traduction plus transparente des connaissances scientifiques issues de la recherche universitaire dans le processus de prise de décision politique, en tenant compte des conditions différentes de la recherche et de l'élaboration des politiques.

Investir dans des plate-formes collaboratives : Créer des plates-formes et des cadres qui facilitent le dialogue et le partenariat entre la communauté scientifique et les agences de santé publique. Il convient de mettre l'accent sur les projets de recherche en collaboration, les formations conjointes et l'institutionnalisation de la collaboration. Bien que le modèle de consultation plus traditionnel reste important, l'impact réel ne sera atteint que par une collaboration plus forte, orientée vers les objectifs, pratique et résiliente.

Préparation de la politique : Renforcer les systèmes résilients, institutionnalisés et transparents pour garantir que les institutions gouvernementales restent informées des derniers développements scientifiques et technologiques, permettant ainsi une prise de décision plus rapide. Le modèle de collaboration jouera un rôle important dans notre préparation à l'intégration des connaissances scientifiques dans les crises futures.

En s'attaquant de front à ces défis, la Suisse peut mieux se positionner pour répondre efficacement aux crises futures et veiller à ce que les politiques publiques s'appuient sur les connaissances scientifiques actuelles.



Réflexions sur les futures crises sanitaires

Les pandémies et d'autres crises *sanitaires* resteront malheureusement inévitables à l'avenir. Il est donc important que nous puissions tirer les leçons de la pandémie Covid-19. Si les recherches menées dans le cadre du PNR 78 et ailleurs ont contribué de manière significative à la compréhension de la pandémie de Covid-19, nous avons également constaté que la collaboration entre les universités, responsables de la production de connaissances académiques, et les autorités de santé publique, responsables de l'élaboration des politiques, peut encore être améliorée.

Le modèle actuel de la recherche en santé, y compris la répartition des rôles et des tâches, est bien illustré dans le document « Plan directeur de recherche santé 2021–2024 » de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP). Selon ce modèle, différents acteurs tels que les institutions de santé, les entités politiques, les autorités et le public génèrent la demande de recherche et la communiquent à l'OFSP. L'OFSP fixe ensuite les priorités de la recherche : Il effectue lui-même une partie de l'analyse et confie des projets de recherche à des universités et à d'autres institutions scientifiques et privées. Une fois les résultats livrés, l'OFSP diffuse les connaissances auprès des acteurs qui ont généré la demande.

La pandémie de Covid-19 a révélé que ce modèle n'est pas bien adapté à une crise sanitaire. Premièrement, il est beaucoup trop lent lorsqu'on est confronté à des crises qui se déroulent et évoluent rapidement comme une pandémie. Deuxièmement, il ne tient pas suffisamment compte de la réalité de la science et du monde universitaire aujourd'hui. Dans ce modèle, la collaboration entre les universités et les autorités de santé publique limite le rôle des premières à celui de simples fournisseurs de connaissances issues de la recherche, en fonction de la demande des parties prenantes. Cependant, il est devenu évident au cours de la pandémie que la recherche joue un rôle essentiel dans la détection précoce ainsi que dans la réponse globale à la pandémie. Les scientifiques universitaires, qui sont à la pointe de leur domaine et qui ont de nombreux contacts au niveau international, sont souvent en mesure d'identifier rapidement les situations qui se développent et les besoins de recherche correspondants, avant même les autres parties prenantes. En même temps, les chercheurs et chercheuses ne sont souvent pas conscients des besoins et des contraintes auxquels sont confrontées les autorités de santé publique. Pour toutes ces raisons, la communauté scientifique ne devrait pas se contenter de fournir des connaissances, mais devrait s'impliquer davantage dans des collaborations de recherche actives et pratiques avec l'OFSP et d'autres parties prenantes afin d'identifier les besoins urgents en matière de recherche et de production de données probantes. En outre, comme cette recherche nécessite souvent des données et des informations provenant du terrain, seule une collaboration entre la recherche et les parties prenantes telles que l'OFSP permet de mener à bien cette activité – aucun acteur ne peut le faire seul.

Il est important que ces collaborations deviennent structurelles et institutionnelles. Les collaborations précédentes ont largement reposé sur des réseaux personnels qui se sont développés de manière organique. Bien que ces réseaux soient précieux, ils ne sont tout simplement pas assez solides pour résister aux tensions d'une crise de grande ampleur. Les situations d'urgence attirent les gens dans de multiples directions et les personnes clés peuvent devenir indisponibles pour diverses raisons, y compris parce qu'elles sont elles-mêmes touchées. Il est donc essentiel de développer des processus continus qui permettent des collaborations de recherche entre les acteurs universitaires et les autorités sanitaires. Ces processus continus permettent également de développer la confiance et la familiarité avec les personnes et la culture respectives, ce qui est essentiel, en particulier dans une crise qui se déroule rapidement.

La nécessité de renforcer la collaboration en matière de recherche

Un renforcement de la coopération institutionnelle en matière de recherche entre les institutions académiques et l'OFSP ainsi que d'autres parties prenantes est donc hautement souhaitable. Bien que des modèles concrets doivent être élaborés par tous les acteurs concernés, nous proposons quelques suggestions tirées des expériences faites pendant la pandémie, tant en Suisse qu'à l'étranger.

Le débat actuel sur l'interaction entre la science et la politique se concentre en grande partie sur les organes de conseil scientifique en temps de crise. Bien que compréhensible dans son intention, une telle approche risque de favoriser une vision étroite du rôle que la science peut jouer. Le modèle de conseil épisodique, « à la demande », a montré certaines limites lors de la crise du Covid-19. Un modèle de collaboration continue entre les scientifiques et les autorités sanitaires permettrait non seulement d'éviter la duplication des efforts, mais aussi d'améliorer la qualité et la rapidité des informations scientifiques qui alimentent les décisions politiques. Un modèle de collaboration continue permettrait également une meilleure adaptabilité et des temps de réponse plus rapides dans des situations de crise qui évoluent rapidement. Dans cette optique, il serait plus efficace de traiter l'expertise scientifique comme une composante à part entière d'une collaboration institutionnalisée, ce qui conduirait idéalement à l'élaboration de politiques fondées sur des données probantes.

Un modèle de collaboration continue en matière de recherche

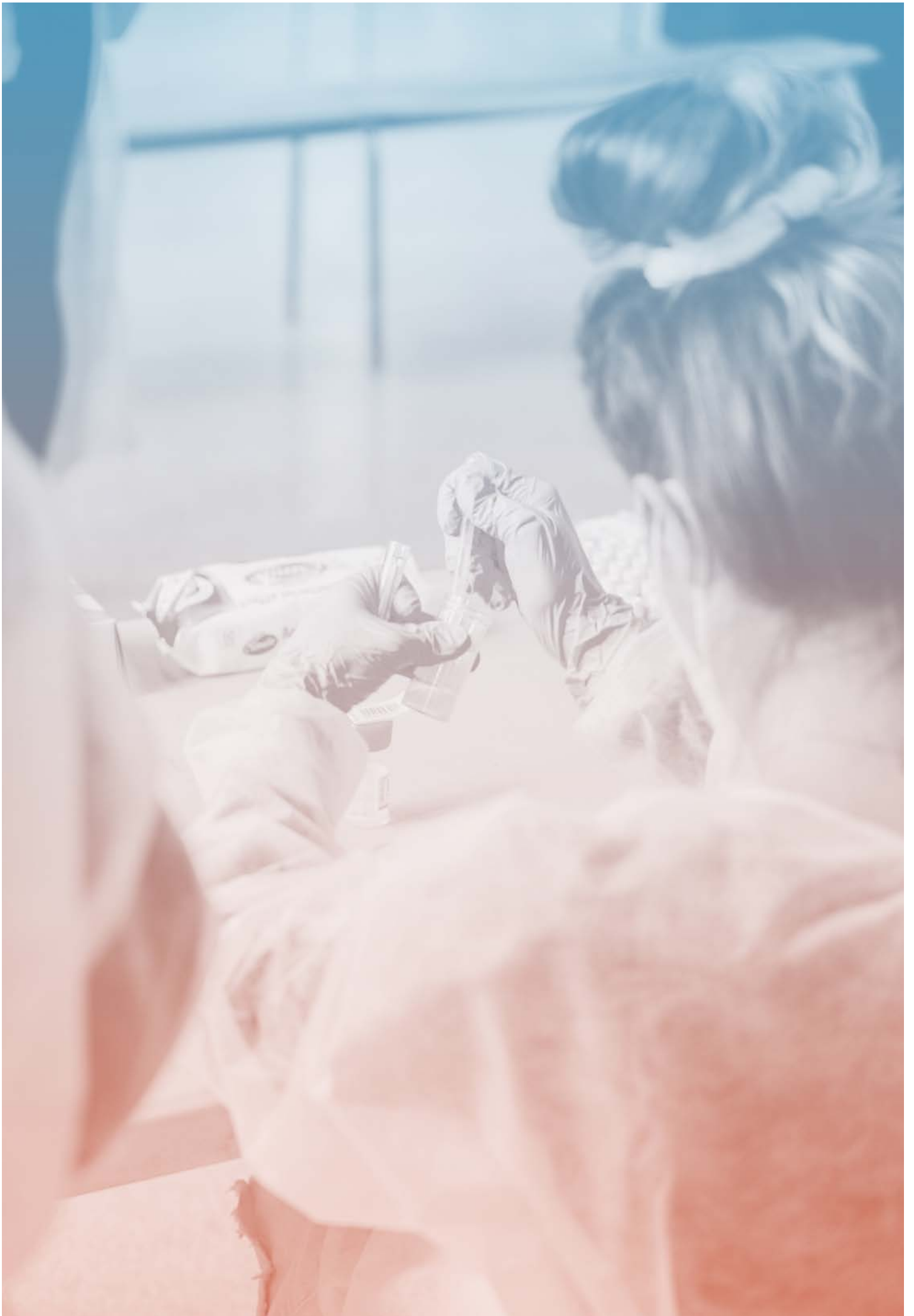
Pour construire un partenariat solide et efficace qui résiste aux crises et réponde à l'évolution des demandes de recherche, nous proposons un modèle holistique de collaboration continue en matière de recherche entre les institutions académiques et les institutions gouvernementales. Ce modèle, qui devra être élaboré en détail, devrait comporter trois éléments clés :

Programmes de doctorat en collaboration : Les universités et l'OFSP devraient concevoir conjointement des programmes de doctorat pour combiner la rigueur académique et les besoins pratiques. Des cadres juridiques et éthiques devront être élaborés pour l'accès aux données de santé tout en respectant les lois suisses sur la protection des données.

Programmes d'échanges réguliers : Permettre au personnel scientifique, y compris aux professeurs invités des autorités sanitaires, de passer de longues périodes de temps à travailler dans les universités, et vice versa, pourrait être une opportunité précieuse et productive pour les deux parties. Ces échanges professionnels permettraient non seulement d'améliorer la compréhension mutuelle et de faciliter le partage des méthodes les plus récentes, mais aussi de favoriser une culture de collaboration nécessaire pour résoudre rapidement les problèmes dans une crise en cours.

Symposiums réguliers : Des réunions réunissant des chercheurs et chercheuses universitaires, des experts des autorités sanitaires et des représentants des gouvernements devraient être organisées régulièrement pour discuter des projets en cours, partager les résultats et identifier les lacunes en matière de recherche. Ces échanges réguliers renforcent la capacité de toutes les parties à rester à jour dans un paysage qui évolue rapidement. Cela inclut l'organisation d'ateliers communs, d'événements parallèles, de présentations et de publications lors de conférences et de symposiums.

La mise en œuvre efficace d'un tel modèle collaboratif, axé sur la pratique, nécessite un soutien institutionnel. Il ne doit pas reposer sur des initiatives individuelles, mais doit bénéficier d'un soutien structurel afin d'être suffisamment résistant pour faire face aux crises. En construisant un modèle complet, nous pouvons améliorer non seulement la qualité et la rapidité de la recherche pertinente pour les institutions gouvernementales, mais aussi la préparation et la réactivité du secteur de la santé aux crises futures.



Impact du programme de recherche

Le Programme national de recherche « Covid-19 » (PNR 78) a été lancé rapidement suite à la proclamation par le Conseil fédéral d'une « situation extraordinaire » le 16 mars 2020. Une mise au concours a été diffusée le 30 avril 2020, fixant un délai ambitieux pour la remise des requêtes au 25 mai 2020. Les chercheurs et chercheuses ont dû relever le formidable défi d'élaborer des propositions de qualité et réalisables dans un délai très court de 25 jours. Malgré ces contraintes de temps et les attentes accrues en matière de rigueur scientifique, le programme a reçu une réponse massive avec plus de 190 soumissions.

La sélection des projets dans le cadre du PNR 78 a fait l'objet d'un processus d'évaluation méticuleux mené par un panel d'environ 30 experts dans le domaine, qui se sont appuyés sur des évaluations externes par des pairs. Alors que l'appel à propositions soulignait l'importance de l'applicabilité pratique, les objectifs concernant la mise en œuvre effective sont restés quelque peu vagues. La majorité des projets approuvés étaient axés sur la recherche fondamentale. En mai 2020, l'ampleur et les conséquences de la pandémie étaient encore incertaines. Par conséquent, les possibilités d'adapter les projets en vue d'une mise en œuvre immédiate ou d'une utilité pratique étaient limitées.

Rétrospectivement, il est clair que les conditions créées par la pandémie n'étaient pas propices à une mise en œuvre directe et à un transfert de connaissances comme cela aurait été le cas en temps normal. Dans un contexte de systèmes de santé débordés, de taux de mortalité élevés et de mesures restrictives telles que les fermetures et les mises en quarantaine, l'accent a naturellement été mis sur la gestion immédiate de la crise. Il est important de reconnaître que les évaluateurs eux-mêmes étaient aux prises avec les exigences quotidiennes de la pandémie. Leur participation à l'élaboration du programme de

recherche est venue s'ajouter à des responsabilités déjà lourdes.

Les circonstances uniques du lancement d'un PNR au début d'une crise, aggravées par des contraintes de temps considérables, soulèvent une question d'une importance cruciale : Dans quelle mesure les programmes de recherche peuvent-ils être mis en œuvre rapidement et produire des résultats précoces et validés dans de telles conditions ? Les enseignements tirés de l'expérience du PNR 78 sont déterminants pour l'orientation des futurs projets de recherche, en particulier ceux qui se déroulent en temps de crise.

Instrument individuels pour la mise en œuvre et le KTT dans le PNR 78

La mise au concours initial du PNR 78 était principalement axé sur l'acquisition de connaissances sur la pandémie. Par conséquent, aucun cadre global de mesure de l'impact n'a été défini pour le programme. Les divers instruments de mise en œuvre ont été élaborés de manière réactive et ajustés pour répondre aux besoins situationnels, compte tenu de la nature temporelle de la crise.

Analyse de projet pour le potentiel de mise en œuvre (2020)

Menée par Markus Ehrat, EK Biosciences et Innosuisse Innovation Mentor, l'analyse de projet visait à discerner les projets présentant le plus grand potentiel de mise en œuvre efficace. Lancée peu après l'approbation des projets, EK Bioscience a contribué de manière significative à

la réalisation d'évaluations opportunes et exploitables en vue d'actions ultérieures.

Parmi les 28 projets financés, quatre ont été évalués comme ayant un fort potentiel de mise en œuvre, tandis que sept autres ont été perçus comme offrant des capacités d'impact immédiat en termes de transfert de connaissances et de technologies (KTT). Le cadre d'évaluation s'est principalement concentré sur des indicateurs liés à l'industrie tels que les niveaux de préparation technologique (TRL), les perspectives de brevets et l'analyse de marché. L'identification des projets ayant un impact élevé à court terme aurait pu être élargie si la mise au concours avait explicitement défini les attentes en matière de KTT et les avait intégrées comme critères de sélection. Toutefois, le calendrier n'a pas permis une définition aussi méticuleuse des paramètres.

Soutien express à la mise en œuvre de trois projets (2021)

L'analyse des projets a fait ressortir trois projets présentant un potentiel particulièrement élevé de mise en œuvre rapide. Ces projets ont été rapidement avancés de janvier à mars 2021, même s'ils en étaient à leur stade initial et qu'ils devaient désormais jongler simultanément avec la recherche et la mise en œuvre. EK Biosciences a joué un rôle efficace en facilitant cette double orientation. Les résultats attendus de ces trois initiatives sont directement liés à la gestion des pandémies. Il s'agit du jeu sérieux « Escape Covid-19 » destiné au personnel de santé, développé par le groupe de recherche Harbarth des HUG de Genève, et de la plateforme de surveillance de la séro-prévalence, dirigée par le groupe de recherche Maerkl de l'EPFL. En outre, le groupe de recherche Ohnmacht de l'Université de Lucerne, qui a conçu des interventions non pharmaceutiques pour les voyageurs, devrait également offrir des avantages tangibles pour les stratégies d'endiguement précoce sur la base de l'analyse du projet.

Les contraintes liées à l'allocation des ressources du PNR 78 n'ont pas permis de soutenir davantage la mise en œuvre de ces projets à fort impact. Des discussions ultérieures sur la faisabilité d'une mise en œuvre accélérée ont été menées avec les bénéficiaires des technologies et des applications ciblées. Conformément à son mandat légal, Innosuisse n'a pu soutenir les projets que dans le cadre de ses moyens financiers existants. L'OFSP a alors mis sur pied une task force interne et s'est concentré sur

la gestion du secteur de la santé publique. Ce faisant, il n'a pas été en mesure d'évaluer et de financer rapidement ces projets en vue d'une exécution immédiate.

Cette expérience a mis en évidence un problème structurel en Suisse concernant le transfert de connaissances et de technologies vers les institutions gouvernementales. Pour y remédier, il est urgent de mettre en place un cadre spécifique qui favorise des collaborations plus fortes, plus systématiques et plus institutionnelles entre la communauté scientifique et les institutions gouvernementales. Nos recommandations correspondantes sont présentées dans les sections « Recherche en mode de crise » et « Réflexions sur les futures crises *sanitaires* ».

Programme d'implémentation du PNR 78 (2021)

Afin de mieux tirer parti de l'application rapide des résultats de la recherche, un programme d'implémentation ciblé a été lancé en 2021 sous l'égide du PNR 78. Ce programme a étendu son soutien aux propositions de projets visant la gestion des crises actuelles et futures. La mise au concours était diversifié, englobant des projets de mise en œuvre, des mentorats d'innovation, des initiatives de recherche collaborative et des échanges science-pratique.

Le programme s'est distingué par sa rapidité de mise en œuvre, son adaptabilité et sa conception ascendante qui a permis aux chercheurs et chercheuses de développer et de soumettre leurs idées de projets uniques. Les rapports finaux des sept projets menés à bien ont pour la plupart fait état d'une réussite. Cependant, le programme a connu une participation limitée, probablement parce qu'une grande partie des projets du PNR 78 était centrée sur la recherche fondamentale. Pour renforcer l'attrait du programme, il pourrait être nécessaire de proposer des offres plus tangibles que le mentorat, comme l'accès à la recherche sur les brevets, l'évaluation de la liberté d'exploitation, des conseils en matière de réglementation ou des connexions directes avec des partenaires industriels.

Programme d'implémentation FNS Appel spécial coronavirus (2022)

Le FNS a demandé au PNR 78 d'inclure des projets issus du FNS Appel spécial coronavirus. Etant donné qu'aucun

budget supplémentaire n'a été spécifiquement alloué à cet effet, la fondation privée Les Mûrons est intervenue pour financer une sélection de ces projets de l'appel spécial. Les fonds supplémentaires ont été consacrés au soutien de la communication pour ces projets spéciaux ainsi qu'à un programme d'implémentation.

Le schéma d'implémentation du FNS Appel spécial coronavirus reflétait celui du PNR 78, offrant quatre types de projets distincts. Alors que le programme visait l'accessibilité avec une approche bottom-up, il n'a recueilli qu'une poignée de soumissions de projets. Le lancement du programme, qui a coïncidé avec la fin de la période de recherche de l'appel spécial, a contribué à cette faible réponse. À ce moment-là, plusieurs groupes de recherche avaient déjà achevé leurs projets.

Conférence FNS « Recherche sur le coronavirus » à Thounne (2023)

Lors de la Conférence FNS « Recherche sur le coronavirus » qui s'est tenue à Thounne en mars 2023 et qui s'est concentrée sur les dialogues scientifiques et les mises à jour de la recherche Covid-19, le thème de la mise en œuvre et du transfert de connaissances et de technologie (KTT) a été abordé de manière proactive lors d'une session simultanée. Des représentants de l'industrie et d'Innosuisse ont participé à cette séance séparée, qui a permis de présenter certains projets du PNR 78 axés sur l'application pratique. Les chefs de projet ont pris la parole pour faire part de leurs expériences et des obstacles rencontrés en matière de KTT, tandis qu'un mentor a présenté les possibilités de financement supplémentaires offertes par Innosuisse pour traduire les résultats de la recherche en applications concrètes.

Exigences relatives à l'implémentation et au KTT dans le PNR 78

La mise au concours du PNR 78 soulignait qu'au-delà de la recherche de haut niveau, la communication publique, l'engagement des parties prenantes et le transfert de connaissances constituaient également des tâches essentielles. La directive était que ce transfert de connaissances devait se faire en étroite collaboration avec des entités clés telles que l'Office fédéral de la santé publique

(OFSP) et Innosuisse. La mise en œuvre de ces directives s'est avérée difficile dans le cadre d'un PNR axé sur la crise. Bien que la collaboration avec l'OFSP et Innosuisse ait démontré leur engagement fondamental, les résultats tangibles ont été limités. Les ressources de l'OFSP ont été mises à rude épreuve par des responsabilités pressantes, tandis que la courte durée du PNR 78 a entravé la planification et l'exécution minutieuses des stratégies d'implémentation et de KTT.

Le rythme effréné de la crise du Covid-19 a eu un impact considérable sur la planification et l'exécution au sein du PNR 78. Compte tenu des contraintes de temps, les efforts d'évaluation des projets potentiels ont commencé très tôt, toujours dans le but d'accélérer certaines initiatives au-delà des cadres habituels du FNS. Les projets ultérieurs ont également donné la priorité à une action rapide, car la rapidité était un facteur critique pendant la pandémie.



Communication

Les principes stratégiques et de gestion du concept de transfert de connaissances et de technologies (KTT) du PNR 78 ont mis l'accent sur la communication pendant toute la durée du programme. Une stratégie de communication dynamique et agile a été mise en œuvre, avec un processus décisionnel rationalisé, et les premières mesures de communication ont été rapidement activées. Les tâches de communication liées au FNS Appel spécial coronavirus ont également été intégrées aux activités générales de communication du PNR 78.

Compte tenu de la nature fondamentale de la recherche du PNR 78, l'accent a été mis sur la promotion du dialogue et de l'échange de connaissances avec les parties prenantes. En outre, la communication via les médias sociaux a fait l'objet d'une attention particulière. Cependant, l'accent mis sur les relations avec les médias a parfois été difficile à mettre en œuvre, car la couverture médiatique a souvent été absorbée par les événements de la pandémie mondiale, plutôt que par des informations de fond sur les projets de recherche fondamentale en Suisse.

La stratégie de communication du PNR 78 était donc axée sur l'engagement des parties prenantes afin de garantir l'intégration des preuves scientifiques dans les processus décisionnels. Compte tenu de l'évolution rapide de la pandémie, l'établissement d'un dialogue entre la recherche, la politique et la société s'est avéré ambitieux, d'autant plus qu'aucune structure d'échange n'existait avant l'apparition du coronavirus.

L'attente du public pour des résultats de recherche rapides a créé un paradoxe : lorsque l'intérêt du public convergeait vers un sujet de recherche spécifique, le PNR 78 ne pouvait qu'indiquer que la recherche était en cours et que les résultats étaient attendus. Il était donc difficile de faire comprendre aux médias l'importance de la recherche suisse au sein de la communauté

internationale. A l'inverse, lorsque les résultats concrets des projets du PNR 78 étaient disponibles, l'attention du public s'était souvent déjà déplacée vers la prochaine question urgente liée à la pandémie.

Dans les sections suivantes, nous décrivons six activités de communication clés utilisées tout au long du PNR 78.

Informations de base sur le programme et ses projets

Dès le début du programme, le site web a été conçu pour mettre l'accent sur les nouvelles contributions des 28 projets de recherche, ainsi que pour promouvoir les recherches à venir et les événements de dialogue. En outre, pour mieux expliquer la portée et les objectifs du programme de recherche, un bref aperçu a été créé sous la forme d'un dépliant et distribué aux médias et aux parties prenantes intéressées.

Mise à jour régulière des actualités dans les projets

Alors que l'attention des médias s'est surtout concentrée sur les dernières nouvelles liées à la pandémie, une tâche importante du PNR 78 a été d'expliquer les différents domaines de recherche et le contenu des projets. Pour ce faire, plusieurs articles de presse en ligne et de nombreuses newsletters ont été rédigés afin de fournir des informations de base sur la communauté suisse de recherche sur les coronavirus au sein du PNR 78 et du FNS Appel spécial coronavirus.

Tout au long des trois années du programme, une cinquantaine d'articles sur les projets ont été publiés en plusieurs langues, et plusieurs newsletters ont donné un aperçu détaillé des recherches menées dans le cadre du PNR 78 et du FNS Appel spécial coronavirus.

En raison de l'évolution rapide de la pandémie, des canaux de communication rapides et souples ont été essentiels non seulement pour l'interaction avec les chercheurs et chercheuses, mais aussi pour l'information du grand public et en particulier des journalistes. Dans les premiers temps de la pandémie, la plateforme de médias sociaux X (anciennement connue sous le nom de Twitter) a servi de plate-forme principale pour les échanges scientifiques et la diffusion d'informations au grand public. Plus de 300 tweets ont été envoyés sur les activités du programme, et la diffusion des messages des projets de recherche a été remarquable, d'autant plus que certains scientifiques du PNR 78 ont rapidement acquis le statut de leaders d'opinion scientifiques ou d'influenceurs.

Un exemple frappant de cette dynamique des médias sociaux est l'événement « Twitter Space » organisé dans un délai extrêmement court à la fin du mois de novembre 2021, suite à l'émergence de la variante Omicron. Marcel Salathé, président du comité de direction du PNR 78, a invité les scientifiques Volker Thiel, Isabella Eckerle, Emma Hodcroft et Christian Althaus pour un échange et une discussion informatifs. L'événement a attiré plus de 1 600 participants, qui ont souvent cité ces chercheurs et chercheuses.

Cependant, la plate-forme de médias sociaux X a perdu une partie de sa crédibilité après avoir mis en œuvre des changements majeurs dans ses politiques de vérification des comptes et de contenu en 2022. Le PNR 78 a donc créé un canal scientifique sur la nouvelle plate-forme de médias sociaux décentralisée Mastodon. À ce jour, Mastodon n'a pas totalement remplacé X, et de nombreux scientifiques se sont retrouvés sans canal de communication rapide et agile lorsqu'ils ont quitté la plate-forme d'origine.

Face aux théories de la conspiration

X, tout en servant de plateforme agile pour les échanges scientifiques et de ressource importante pour les journalistes, est également devenu un outil essentiel pour

les individus qui créent et diffusent des informations erronées et des théories de la conspiration. Bien que les théories de la conspiration aient toujours existé, leur portée et leur ampleur ont atteint de nouveaux sommets pendant la pandémie de Covid-19. De nombreux scientifiques qui se sont exprimés publiquement ont fait l'objet d'insultes et, dans certains cas, de menaces. Non préparés à l'intensité de cette dynamique, ils ont dû développer des stratégies d'adaptation, telles que la mise en veilleuse du X ou l'arrêt pur et simple de la diffusion de déclarations publiques. Les conférences du programme PNR 78 ont permis de discuter de ces phénomènes et des contre-mesures possibles.

YouTube est un autre média social propice à la diffusion de théories de la conspiration. Conscient de ce problème, le PNR 78 a décidé de créer sa propre chaîne YouTube pour diffuser des informations scientifiques crédibles sur la pandémie. Outre de courtes vidéos sur des projets de recherche individuels et des séquences de conférences de programme, le PNR 78 a produit une série de vidéos présentant les résultats de divers projets menés dans le cadre du PNR 78 et du FNS Appel spécial coronavirus.

Échanges scientifiques – virtuels et en face à face

La première conférence du programme PNR 78 s'est déroulée virtuellement en avril 2021 et a attiré près de 200 participants. Les chercheurs et chercheuses ont exploré de nouvelles voies pour le dialogue scientifique dans le cadre de sessions virtuelles de présentation de posters et de réunions en petits groupes. Les tables rondes se sont concentrées sur les résultats scientifiques rapides, le transfert de connaissances et de technologies (KTT) et les conversations plus larges avec les acteurs politiques et sociétaux. Les participants des secteurs de la recherche et de la politique ont souligné l'importance d'un dialogue régulier entre les scientifiques et les décideurs.

À l'approche de 2021, alors qu'il devenait évident que la pandémie de coronavirus durerait plus longtemps que prévu, le PNR 78 a organisé une conférence scientifique en ligne intitulée « Reality Check ». Cette réunion, à laquelle ont assisté 100 participants, a permis aux chercheurs et chercheuses de mettre à jour leurs plans d'étude et de discuter des dernières dynamiques de la pandémie.

En mai 2022, la communauté de recherche du PNR 78 a pu se réunir en personne pour la première fois, à l'occasion de la deuxième conférence du programme à Interlaken. Parmi les présentations les plus marquantes, citons une analyse scientifique de la situation de la Suisse en matière de Covid-19 par Tanja Stadler, ancienne présidente de la Swiss National COVID-19 Science Task Force, ainsi qu'un aperçu des futurs scénarios de pandémie de l'OMS par Annelies Wilder-Smith, membre du comité de direction du PNR 78.

En mars 2023, la conférence FNS « Recherche sur le coronavirus » à Thoune a marqué la fin du PNR 78 et le lancement du nouveau programme de recherche « Covid-19 et société » (PNR 80). La conférence a réuni des scientifiques du PNR 78, du PNR 80, du FNS Appel spécial coronavirus, ainsi que d'Innosuisse et de projets de recherche sur les coronavirus associés à l'UE.

Favoriser le dialogue

L'un des principaux objectifs de communication était de faciliter le dialogue entre les scientifiques, les politiciens et le grand public. Cette initiative a débuté en 2021 par une collaboration avec la Conférence nationale de Santé Publique Suisse, où divers projets du PNR 78 ont présenté leurs recherches ou participé à des tables rondes.

En septembre 2021, l'approche du PNR 78 en matière de communication et de gestion de crise a été présentée à ScienceComm, la plus grande conférence suisse sur la communication scientifique.

Les efforts déployés pour s'engager auprès des communautés médicales et cliniques ont été manifestes à de multiples occasions. En février 2022, le PNR 78 a participé à un webinaire organisé par les hôpitaux de Soleure, favorisant les interactions entre les scientifiques, les cliniciens et les médecins généralistes. Le programme a également été présenté à la conférence SAFE ID sur les maladies infectieuses à Engelberg, où il a fait l'objet de tables rondes. En outre, lors de la réunion annuelle 2022 de la Société suisse de microbiologie, certains des projets les plus prometteurs du programme ont été présentés et débattus.

Conformément à ses objectifs axés sur le dialogue, le PNR 78 a élaboré une stratégie visant à améliorer la communication entre la communauté scientifique et les secteurs de l'économie et du commerce. En partenariat avec

l'union suisse des arts et métiers usam, un événement de dialogue national a été organisé à Berne en août 2022. Près de 100 participants de la communauté de recherche Corona et des représentants des secteurs économiques et commerciaux y ont assisté. Une discussion de type « World Café » a facilité des échanges fructueux entre les participants. Un débat entre Marcel Salathé, président du Comité de direction du PNR 78, et Casimir Platzer, président de GastroSuisse, a constitué l'un des temps forts de la manifestation. L'événement a démontré l'importance d'un dialogue ouvert comme fondement d'une collaboration fructueuse.

Relations avec les médias

Pendant toute la durée de la pandémie, le Covid-19 a constamment dominé la couverture médiatique. Pour le PNR 78, cela a représenté un défi pour attirer l'attention des médias, car ses 28 projets de recherche étaient principalement axés sur la recherche fondamentale, plutôt que sur les nouvelles de dernière minute qu'exigeaient les mises à jour quotidiennes sur la pandémie. Les demandes des journalistes portaient principalement sur des sujets tels que les vaccinations, Covid long ou la recherche sur le gain de fonction. Malgré cela, le PNR 78 a publié sept communiqués de presse mettant en lumière des projets de recherche spécifiques et l'état général de la recherche suisse sur le coronavirus. En septembre 2022, une conférence de presse nationale a eu lieu au Centre des médias du Palais fédéral à Berne, présentant les résultats préliminaires. Une dernière conférence de presse, en novembre 2023, a marqué la fin du programme de recherche.

Remerciements

Le succès du programme PNR 78 est le résultat des efforts dévoués de nombreuses personnes et organisations, auxquelles nous exprimons notre profonde gratitude. Nous souhaitons remercier les scientifiques qui ont consacré leur temps, leur expertise et leur capital intellectuel à l'avancement du domaine d'étude. Votre engagement en faveur d'une recherche scientifique rigoureuse constitue l'épine dorsale de ce programme.

Une reconnaissance particulière est due aux membres du comité de direction, dont la vision stratégique et la supervision de la gestion ont été inestimables. Nous sommes également redevables à nos partenaires du monde universitaire, du gouvernement et du secteur privé pour leur collaboration et leur soutien financier, qui nous ont permis d'atteindre de nouveaux sommets d'excellence scientifique.

Nous sommes reconnaissants à toutes les personnes impliquées dans la communication pour leurs stratégies dynamiques et agiles dans la promotion de notre recherche et l'engagement avec la communauté au sens large. Votre travail a été crucial pour assurer l'impact de nos résultats scientifiques au-delà de la sphère académique.

Nous remercions également Santé Publique Suisse, la Société suisse de microbiologie, ainsi que d'autres organisations et conférences scientifiques qui ont permis à nos chercheurs et chercheuses de présenter leurs travaux et d'engager des dialogues interdisciplinaires essentiels. Par ailleurs, nous remercions les médias qui se sont intéressés à nos travaux et ont contribué à les diffuser auprès d'un public plus large, malgré les difficultés que pose la communication de recherches scientifiques complexes dans un contexte de crise mondiale.

Enfin, nous remercions le grand public et les parties prenantes pour l'intérêt et l'engagement qu'ils ont manifestés à l'égard de nos recherches. Votre participation est essentielle pour traduire les résultats scientifiques en impact significatif.



Partie II

**Aperçu des projets de
recherche et résumés des
modules scientifiques**

Résumé Module 1

Aspects fondamentaux de la biologie, de la pathogénicité et de l'immunogénicité du SARS-CoV-2



Olivier Terrier, Centre international de recherche sur les maladies infectieuses, Lyon (France)

Avec l'émergence d'un nouveau virus pathogène pour l'être humain, il est essentiel de comprendre les aspects fondamentaux de sa biologie ainsi que les mécanismes associés liés à l'immunogénicité et à la pathogénèse. Le défi pour les chercheuses et chercheurs est de «partir de zéro» et de répondre à des questions fondamentales en mettant à profit leur expertise et le savoir-faire acquis dans l'étude d'autres virus et pathologies. De ce point de vue, les six projets sélectionnés dans ce module de recherche ont relevé le défi en contribuant chacun à une meilleure compréhension de la biologie du SARS-CoV-2 et en ouvrant la voie à des applications diagnostiques, prophylactiques et thérapeutiques.

Mieux comprendre les facettes de la réponse immunitaire

La première question clé abordée était de mieux comprendre les deux facettes de la réponse immunitaire au Covid-19, avec d'une part une réponse antivirale bénéfique et l'établissement d'une mémoire immunologique à long terme, et d'autre part une réponse délétère. En établissant une cohorte prospective, multicentrique et contrôlée de Covid-19, le groupe d'Onur Boyman a caractérisé les différences spécifiques dans les réponses immunitaires innées et anticorps de patient-es atteints de formes légères et sévères de Covid-19. Ce projet a également mis en évidence l'importance de l'immunité muqueuse contre le SARS-CoV-2, puisque des anticorps spécifiques ont été trouvés dans les fluides des muqueuses de personnes dont le sang ne contenait pas d'anticorps spécifiques contre le SARS-CoV-2. Le groupe a également constaté que le Covid long était associé à des facteurs de risque (âge plus avancé, asthme, gravité) et à des changements distincts dans le répertoire des immunoglobulines, avec une faible quantité d'IgM totales et/ou d'IgG3 mesurés dans le sang des personnes

atteintes de Covid long. Sur la base de ces résultats, un modèle prédictif a été créé et validé dans une cohorte indépendante, et un calculateur de risque de Covid long a été développé et mis à disposition du public. Le groupe de Michel Gilliet a étudié l'aspect néfaste de la réponse aux interférons (IFN), avec un intérêt particulier pour les manifestations cutanées du Covid-19 associées aux formes modérées et graves de la maladie. Ce projet a mis en évidence une signature IFN de type I dépendante de STING, médiée principalement par des macrophages à proximité des lésions des cellules endothéliales. Ce projet a non seulement fourni une base mécaniste pour les réponses pathologiques à l'IFN de type I dans le Covid-19, mais aussi une preuve de concept intéressante pour le développement de thérapies spécifiques à l'hôte.

Mécanismes sous-jacents aux lésions vasculaires causées par le Covid-19

Une autre question importante étudiée dans le cadre de ce module de recherche concerne les mécanismes sous-jacents aux lésions vasculaires causées par le Covid-19, qui constituent un aspect de la pathologie encore mal compris. Le projet collaboratif dirigé par Yvonne Döring a établi de nouveaux modèles in vitro et in vivo pour étudier l'infection productive du SARS-CoV-2 dans les cellules vasculaires, y compris les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses, les péricytes et les cellules de la barrière entre le sang et le liquide cébrospinal. Tandis que les cellules endothéliales humaines ne semblent pas perméables à l'infection par le SARS-CoV-2, l'infection induit une expression accrue et durable des molécules de surface cellulaire en lien avec l'activation des cellules endothéliales. L'effet inflammatoire vasculaire du SARS-CoV-2 peut donc être reproduit in vitro. En utilisant des modèles in vitro de la

barrière hémato-encéphalique humaine et de la barrière hémato-cérébrospinale, l'équipe a pu démontrer que les cellules endothéliales microvasculaires cérébrales dérivées d'iPSC et les cellules cérébrales de type péricyte sont réfractaires à l'infection par le SARS-CoV-2, probablement en raison de l'absence d'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE2). En revanche, les cellules épithéliales du plexus choroïde, qui forment la barrière entre le sang et le liquide cérébrospinal, ont été infectées de manière productive par le SARS-CoV-2 en fonction de l'ACE2. Le projet dirigé par Matthias Hediger a mis en évidence le rôle des transporteurs d'acides aminés associés à l'ACE2 dans le blocage de l'entrée du virus pendant l'infection. Il est intéressant de noter que les mutations des gènes codant pour ces transporteurs, observées dans des pathologies métaboliques spécifiques, sont associées à la perte de ce rôle de blocage. En outre, les efforts de découverte de médicaments ont conduit à l'identification de nouveaux peptides qui imitent le récepteur viral ACE2. Fait intéressant, ces peptides imitant l'ACE2 bloquent de manière significative l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules humaines, ce qui ouvre une autre voie intéressante pour le développement d'une thérapie ciblant l'hôte.

Traduire les nouvelles connaissances en molécules antivirales ou en vaccins

Une grande partie de la recherche a également été directement consacrée au renforcement de notre arsenal anti-SARS-CoV-2 avec la traduction de nouvelles connaissances en molécules antivirales ou en vaccins. La conception rationnelle structurelle est prometteuse dans le cadre de l'accélération du processus d'identification de médicaments antiviraux candidats, mais doit encore être optimisée pour répondre à la nécessité d'un criblage rapide à haut rendement dans des conditions pertinentes sur le plan biologique. Le projet dirigé par Meitian Wang a mis au point un cadre pour le développement structurel d'antiviraux en utilisant la radiocristallographie macromoléculaire de pointe, y compris le criblage structurel rapide pour découvrir des antiviraux nouveaux et existants et l'exploration des interactions entre protéines virales et antiviraux à température physiologique, et a appliqué ces méthodes à plusieurs protéines codées pour le SARS-CoV-2. Grâce à ces outils, l'équipe a pu combiner la synthèse et la cristallographie à haut débit pour cibler la principale protéase du SARS-CoV-2 (3CLpro), et effectuer des approches de repositionnement de médicaments

pour d'autres composants de la machinerie de réplication du SARS-CoV-2 (nsp3/PLpro), mettant en évidence des composés dont certains sont potentiellement dotés d'un large spectre d'action contre l'ensemble des coronavirus. Le projet collaboratif dirigé par Volker Thiel, qui combine des compétences en biologie de l'ARN, en traduction cellulaire, en virologie moléculaire et en modèles *in vivo*, a consisté à identifier les vulnérabilités du virus lorsqu'il utilise la machinerie cellulaire pour sa propre réplication. Plus précisément, le projet s'est concentré sur le détournement à son profit de la traduction de l'hôte par le virus, dans le but de produire des vaccins vivants atténués anti-SARS-CoV-2, en explorant différentes stratégies affectant la traduction d'ARNm viraux. Deux approches, la désoptimisation des paires de codons (CPD) ou l'augmentation du nombre de codons susceptibles de devenir un codon d'arrêt avec une seule mutation (codon one-to-stop, OTS) ont conduit à deux candidats vaccins SARS-CoV-2 entièrement atténués qui induisent des réponses immunitaires protectrices après l'infection / la vaccination. Ces deux candidats vaccins ont passé avec succès les études précliniques et sont maintenant entrés dans la phase de production GMP (ou BPF, bonnes pratiques de fabrication) en vue de générer des doses de vaccin pour les essais cliniques humains de phase I/II – en collaboration avec une entreprise. D'autres approches ont également été explorées, utilisant la cinétique de traduction ou des modifications de l'ARN viral, et sont susceptibles de conduire à d'autres candidats vaccins vivants atténués. Cette approche originale pourrait idéalement compléter l'arsenal vaccinal existant, principalement basé sur la technologie de l'ARNm et les vecteurs adénoviraux.

Importance pour la recherche future sur les nouvelles pandémies émergentes

Ce module de recherche englobe un éventail de réalisations dans le cadre de six projets, reflétant les efforts collectifs de 19 équipes de recherche dévouées réunissant au total plus de 60 chercheuses et chercheurs. Cette collaboration a donné lieu à 23 publications à ce jour, ainsi qu'à des brevets, des applications de diagnostic et de test de médicaments, et à un grand nombre de coopérations nationales et internationales. Bien qu'une évaluation exhaustive de l'ensemble des retombées des projets soit prématurée, leur contribution réside indéniablement dans le fait qu'ils ont permis de combler des lacunes cruciales dans les connaissances sur la biologie du SARS-CoV-2 et les mécanismes immuno-pathogènes

sous-jacents. Ces connaissances en plein essor se sont traduites par de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant à la fois l'hôte et le virus, ainsi que par des innovations pionnières en matière de vaccins. En outre, ces projets ont débouché sur une série d'outils et de méthodologies dont les applications potentielles dépassent la portée immédiate. Ces avancées sont prometteuses pour relever les défis posés par les nouveaux virus zoonotiques émergents qui se profilent à l'horizon.

Projet de recherche

Prédiction du risque immunologique de survenue du syndrome post-Covid-19 ou « Covid Long »

Onur Boyman, Hôpital universitaire de Zurich
Bernd Bodenmiller, Jakob Nilsson, Daniel Pinschewer

Avec l'émergence de la pandémie du coronavirus et du syndrome respiratoire aigu sévère, nous voulions contribuer à la compréhension des réponses immunitaires bénéfiques et néfastes après l'infection par le SARS-CoV-2. Nous avons caractérisé la réponse immunitaire à différents moments après l'infection.

Contexte

Avec l'émergence de la pandémie du coronavirus et du syndrome respiratoire aigu sévère, il est devenu primordial de comprendre les réponses immunitaires bénéfiques et néfastes après l'infection par le SARS-CoV-2, qui cause la maladie Covid-19. Alors que les réponses immunitaires bénéfiques comprennent l'élimination du SARS-CoV-2 et la mémoire immunologique à long terme, les réponses néfastes pourraient être liées à des troubles immunitaires médiés par le SARS-CoV-2.

Objectifs

Nous avons établi une cohorte Covid-19 prospective, multicentrique et contrôlée afin d'étudier deux objectifs principaux: Nous avons évalué la réponse immunitaire à la primo-infection par le SARS-CoV-2 et déterminé plusieurs marqueurs immunologiques de l'immunité, y compris les cellules B et T spécifiques du SARS-CoV-2, six et douze mois après la primo-infection par le virus. Ces résultats ont été comparés aux données cliniques des participants à notre étude.

Résultats

En utilisant notre cohorte Covid-19, nous avons caractérisé la réponse immunitaire innée et adaptative pendant les phases aiguës et de mémoire après l'infection par le SARS-CoV-2. Nous avons observé des différences dans les réponses immunitaires innées et les anticorps entre les individus ayant contracté une infection légère et ceux ayant contracté une infection sévère par le Covid-19. Nous avons également rapporté que des anticorps spécifiques du SARS-CoV-2 pouvaient être trouvés dans les sécrétions nasales, les larmes et la salive d'un sous-ensemble d'individus dont les tests sanguins étaient négatifs pour les anticorps spécifiques du SARS-CoV-2. En outre, nous avons pu suivre – pour la première fois – des clones individuels de cellules B et T spécifiques du

SARS-CoV-2 6 à 12 mois après l'infection, ce qui nous a permis de caractériser les facteurs importants pour les cellules B et T à mémoire de longue durée.

À la fin de l'année 2020, lorsqu'il est devenu évident qu'une fraction considérable des personnes touchées par Covid-19 développaient des symptômes prolongés pendant un à plusieurs mois, nous avons commencé à travailler sur cette condition qui a été connue sous le nom de Covid long (LC), de syndrome post-Covid-19, de syndrome post-aigu de Covid-19, ou de séquelles post-aiguës de Covid-19. Nous avons constaté que le LC était plus fréquent chez les personnes présentant des concentrations inférieures à la normale de deux sous-classes d'anticorps, à savoir les immunoglobulines M (IgM) et G3 (IgG3), qui jouent un rôle important dans le piégeage précoce des agents pathogènes et les réponses antivirales, respectivement. Cette réduction des titres d'IgM et d'IgG3 a été validée dans une cohorte externe. De plus, nous avons observé que l'âge avancé, les antécédents d'asthme bronchique allergique et la sévérité clinique au cours de l'épisode aigu de Covid-19 augmentaient significativement le risque de Covid long.

Contribution à la lutte contre la pandémie actuelle

Notre découverte, que des anticorps spécifiques du SARS-CoV-2 pouvaient être trouvés dans les fluides muqueux d'individus dont les tests sanguins étaient négatifs pour les anticorps spécifiques du SARS-CoV-2, était la première de ce type et soulignait l'importance de l'immunité muqueuse. Nos données sur les clones individuels de cellules B et T spécifiques du SARS-CoV-2 suivis après l'infection ont caractérisé pour la première fois les facteurs importants pour les cellules à longue durée de vie.

Projet de recherche

Conséquences de l'infection au SARS-CoV-2 dans la maladie cardiovasculaire

Yvonne Döring, Université de Berne
Britta Engelhardt, Nadia Mercader, Robert Rieben

L'essoufflement et les lésions pulmonaires sont les principaux symptômes du Covid-19 grave. De nombreux patients souffrent également de maladies cardiovasculaires, d'insuffisance rénale et de troubles du système nerveux central. Cependant, les mécanismes des lésions vasculaires (à long terme) causées par le Covid-19 sont encore trop peu connus.

Contexte

Les lésions du système cardiovasculaire sont un facteur déterminant des taux de mortalité chez les patients atteints du Covid-19. Pour comprendre les liens entre les maladies cardiovasculaires et le Covid-19, il est important d'élucider les mécanismes qui sous-tendent l'infection par le SARS-CoV-2 dans les cellules de la paroi vasculaire. Le point d'entrée principal du SARS-CoV-2 est une molécule appelée ACE2. Il est essentiel de savoir comment une infection affecte le système vasculaire pour caractériser les symptômes cliniques et mettre au point de nouveaux traitements.

Objectifs

Étudier les effets de l'infection par le SARS-CoV-2 dans les cellules de la paroi vasculaire. Une fois ces cellules infectées, nous utiliserons le profilage de l'expression génétique pour étudier la réponse inflammatoire du système immunitaire. Les effets plus complexes de l'infection par le SARS-CoV-2 seront étudiés chez le poisson zèbre et la souris. Les expériences sur les animaux nous permettront d'étudier l'ensemble du système cardiovasculaire.

Résultats

Nous avons utilisé des cellules endothéliales humaines (CE) cultivées in vitro sous flux physiologique pour évaluer l'interaction du SARS-CoV-2 avec la paroi vasculaire. Exposées au SARS-CoV-2, les cellules endothéliales humaines n'ont pas montré de réplication virale productive. Cependant, le traitement des CE humaines avec la protéine de pointe du SARS-CoV-2 a induit une expression accrue et soutenue des molécules de la surface cellulaire liées à l'activation des CE. L'effet inflammatoire vasculaire du SARS-CoV-2 peut donc être reproduit in vitro. En utilisant des modèles in vitro de la barrière hémato-encéphalique humaine et de la barrière hémato-cérébrospinale, nous avons constaté que les cellules endothéliales microvasculaires cérébrales et les cellules de type péricyte cérébral sont réfractaires à l'infection par le SARS-

CoV-2, probablement en raison de l'absence d'expression de l'ACE2. En revanche, les cellules épithéliales du plexus choroïde, qui forment la barrière entre le sang et le liquide céphalo-rachidien, ont été infectées de manière productive par le SARS-CoV-2 en fonction de l'ACE2. Le poisson zèbre a été utilisé pour effectuer l'évaluation toxicologique de plus de 150 composés réaffectés ou suggérés pour être réaffectés dans le traitement du Covid-19. La plupart des composés, à l'exception du baricitinib, ont entraîné de légers défauts de développement chez les larves de poisson zèbre à des concentrations cliniquement pertinentes. Dans le but de générer des modèles pour étudier les conséquences cardiovasculaires de l'infection par le SARS-CoV-2, nous avons généré une lignée transgénique de poisson zèbre surexprimant l'ACE2 humaine d'une manière spécifique aux tissus afin d'étudier ce qui se passe si l'infection se produit dans les cellules du muscle cardiaque ou dans les vaisseaux sanguins. En outre, nous avons créé deux modèles différents de souris susceptibles de développer des maladies cardiovasculaires et nous les avons nourries avec un régime de type occidental pendant 4 ou 12 semaines. Certaines souris ont été exposées à la protéine Spike se liant à l'ACE2, tandis que d'autres ont été directement exposées au SARS-CoV-2. Les souris femelles, mais pas les souris mâles, traitées par la protéine spike ont présenté une inflammation persistante caractérisée par une augmentation de la fréquence des leucocytes et des cytokines inflammatoires dans le sang. En outre, les femelles infectées par le SARS-CoV-2 présentaient un nombre accru de macrophages alvéolaires dans les poumons. Alors que l'étendue des lésions athérosclérotiques n'était affectée dans aucun des groupes, les femelles infectées par le SARS-CoV-2 présentaient également une inflammation accrue de l'endothélium artériel.

Contribution à la lutte contre la pandémie actuelle

Nous avons établi des modèles in vitro et in vivo pour étudier l'infection productive du SARS-CoV-2 dans les cellules vasculaires, y compris l'endothélium, les cellules musculaires lisses, les péricytes et les cellules de la barrière entre le sang et le liquide céphalo-rachidien. Ils permettent de suivre les effets spécifiques aux cellules et systémiques de l'infection par le SARS-CoV-2 afin de mieux comprendre sa fonction néfaste sur le système vasculaire et les complications thrombotiques.

Projet de recherche

Inhibiteurs de STING dans l'immunopathologie du SARS-CoV-2

Michel Gilliet, CHUV Lausanne
Andrea Ablasser

L'infection par le SARS-CoV2 peut conduire à une propagation virale pulmonaire et systémique avec des réponses hyperinflammatoires préjudiciables retardées d'origine inconnue. Ce projet a étudié ces réponses et testé l'efficacité des inhibiteurs de STING pour traiter les effets néfastes des infections.

Contexte

Le Covid-19 peut se manifester par une pathologie pulmonaire néfaste et des complications extra-pulmonaires. Les interférons de type I (IFN) ont été reconnus de jouer un rôle central dans la pathogénie immunitaire du Covid-19. L'induction rapide des IFN de type I dans la phase précoce de l'infection peut limiter la propagation du virus, tandis que l'augmentation soutenue des niveaux d'IFN de type I dans la phase tardive de l'infection est associée à l'hyperinflammation et à de mauvais résultats.

Objectifs

Concentration sur les manifestations cutanées de Covid-19 : Le profilage a mis en évidence une signature IFN de type I, qui était médiée par les macrophages adjacents aux zones de lésions des cellules endothéliales. Il existe une autre manifestation cutanée courante : les engelures, observées chez des patients asymptomatiques avec un test négatif. Notre hypothèse était que ces patients sont prédisposés à développer une solide immunité innée contre le virus.

Résultats

On a constaté que les macrophages englobent les cellules endothéliales mourantes et détectent l'ADN de soi dans le compartiment cytosolique de la voie GMP- AMP synthase cyclique (cGAS)-stimulateur des gènes de l'interféron (STING), qui contrôle l'immunité à l'égard de l'ADN cytosolique. L'activation de la voie cGAS-STING a conduit à la production d'IFN de type I par les macrophages. Ainsi, la voie cGAS-STING est un moteur essentiel de la réponse IFN de type I pathogène tardive dans les lésions cutanées de Covid-19 associées à une maladie modérée à sévère.

Un modèle de poumon sur puce a révélé que l'infection par le SARS-CoV-2 activait la signalisation cGAS-STING dans les cellules endothéliales en induisant des dommages mitochondriaux et la libération d'ADN, et que la mort subséquente des

cellules endothéliales déclenchait des réponses IFN de type I dans les macrophages également par le biais de l'activation cGAS-STING. Chez la souris, l'inhibition pharmacologique de STING a réduit l'inflammation pulmonaire induite par le SARS-CoV-2 et amélioré l'issue de la maladie. Dans l'ensemble, notre étude a établi une base mécaniste des réponses IFN de type I pathologiques dans Covid-19 via une activation intrinsèque et extrinsèque de cGAS-STING.

En établissant le profil des lésions cutanées au stade précoce suivant l'apparition des engelures, nous découvrons une signature transitoire de l'interféron de type I (IFN) dépendant de l'IRF7 qui est pilotée par l'infiltration acrale de cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) activées de manière systémique.

Les cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC) des patients produisent davantage d'IFNα lorsqu'elles sont exposées au SARS-CoV-2 et à la grippe A, mais pas au virus de l'herpès simplex 1, ce qui indique une capacité accrue à détecter les virus à ARN, mais pas à ADN. D'autres études ont révélé une réactivité accrue des pDC chez les patients souffrant d'engelures au capteur d'ARN TLR7, mais pas au capteur d'ADN TLR9.

Notre étude a établi un modèle en deux étapes pour l'immunopathologie des engelures liées au SARS-CoV-2 : une immunité TLR7 renforcée dans les pDC, probablement déclenchée par l'exposition au SARS-CoV-2 au niveau des muqueuses, entraîne une élimination rapide du virus, ce qui explique l'absence de marqueurs d'infection dans la plupart des cas. Par la suite, la propagation systémique des pDC activées et l'infiltration des orteils, probablement causée par le froid acral, entraînent des lésions tissulaires médiées par l'IFN, qui se manifestent cliniquement par des engelures.

Contribution à la lutte contre la pandémie actuelle

On manque encore de connaissances fondamentales sur les mécanismes à l'origine des réponses inflammatoires néfastes dans les infections par le SARS-CoV2. En combinant recherche clinique et recherche fondamentale, ce projet pourrait définir le rôle de l'immunité innée de l'ADN dans la pathologie du SARS-CoV2 et fournir de nouvelles cibles thérapeutiques innovantes. Le développement clinique des inhibiteurs de STING est poursuivi par plusieurs sociétés pharmaceutiques de premier plan pour le traitement de la vasculopathie associée à STING qui se manifeste dès l'enfance.

Projet de recherche

Amarrage du SARS-CoV-2 et pistes thérapeutiques

Matthias Hediger, Université de Berne
Bruno Vogt

Nous avons identifié des variantes de gènes de l'hôte associées à l'infektivité du SARS-CoV-2 et à la gravité de la maladie chez des patients souffrant de troubles métaboliques. En outre, nous recherchons des bloqueurs de la susceptibilité virale en tant que substances de référence pour le développement de nouvelles stratégies de traitement.

Contexte

Le SARS-CoV-2 infecte un certain nombre de types de cellules différents dans les poumons, le cœur, l'intestin et les reins via le récepteur viral ACE2, mais les mécanismes spécifiques aux tissus qui facilitent l'entrée du virus, y compris le rôle des cibles spécifiques des cellules hôtes, sont toujours inconnus, bien qu'ils soient des déterminants cruciaux de l'infectiosité et de la pathogenèse virales. Par exemple, l'implication des transporteurs d'acides aminés associés à l'ACE2 dans l'entrée du virus, y compris le rôle de leurs variantes génétiques, a été largement négligée.

Objectifs

Nous voulons déterminer l'affinité de liaison du domaine de liaison du récepteur (RBD) du SARS-CoV-2 à son récepteur ACE2, pour clarifier les rôles des variantes génétiques des gènes hôtes du virus dans la sévérité de Covid-19. Un autre objectif est de valider l'association des transporteurs d'acides aminés SLC6 avec ACE2 dans les cellules épithéliales, et de déterminer comment les interactions SLC6-ACE2 affectent l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes.

Résultats

Nos résultats montrent que les transporteurs d'acides aminés associés à l'ACE2 dans les cellules pulmonaires, rénales et intestinales empêchent l'entrée du virus dans les cellules de l'hôte. En outre, nos études montrent que les mutations de certains transporteurs d'acides aminés n'empêchent pas l'entrée du virus. Il convient de noter qu'un grand nombre de patients atteints de maladies métaboliques telles que le diabète sucré de type II, l'iminoglycinurie et les maladies rénales aiguës présentent ces mutations. En outre, les efforts de découverte de médicaments ont conduit à l'identification de nouveaux peptides qui imitent le récepteur viral ACE2. Il est intéressant de noter que ces peptides imitant l'ACE2 bloquent de manière significative l'entrée du SARS-COV-2

dans les cellules humaines. Ces peptides seront utilisés pour développer de nouvelles thérapies antivirales.

Contribution à la lutte contre la pandémie actuelle

Nos résultats soulignent que les patients présentant des mutations dans certains transporteurs d'acides aminés ont un risque accru de développer une Covid-19 sévère. Les résultats peuvent aider à développer de nouvelles approches thérapeutiques. Une compréhension de ces mécanismes permettra de mieux appréhender la gestion des lésions pulmonaires, intestinales et rénales. Nous avons identifié trois nouveaux peptides imitant l'ACE2 avec notre plate-forme de découverte de médicaments qui seront utiles pour le développement de thérapies, par exemple sous forme de spray nasal.

Projet de recherche

Production de vaccins vivants atténués contre le coronavirus

Volker Thiel, Université de Bern

Martin Beer, Sebastian Leidel, Klaus Osterrieder, Ramesh S. Pillai

Les vaccins à virus vivants atténués (LAV) sont prometteurs pour fournir une immunité protectrice sans provoquer de maladie. En recodant le génome du SARS-CoV-2, nous avons développé des candidats LAV qui sont atténués dans les études précliniques, induisent des réponses immunitaires protectrices des cellules B et T. Ils sont maintenant produits pour des essais cliniques chez l'homme.

Contexte

Le SARS-CoV-2 est à l'origine de la récente pandémie de maladies des voies respiratoires supérieures et de pneumonie. Comme tous les virus, il repose essentiellement sur la reprogrammation du métabolisme cellulaire, en particulier sur le détournement et l'utilisation de la machinerie de traduction de son hôte. L'objectif de ce projet était d'identifier les vulnérabilités du virus lors de son usurpation de la cellule hôte. Nous nous sommes attachés à tester les multiples aspects que le SARS-CoV-2 peut utiliser pour détourner la traduction de l'hôte, dans le but de produire des vaccins SARS-CoV-2 atténués.

Objectifs

Pour atténuer le SARS-CoV-2, nous nous sommes concentrés sur les stratégies qui affectent la traduction des ARNm viraux, à savoir la désoptimisation des paires de codons, l'augmentation des codons un-à-arrêt dans le génome du SARS-CoV-2, la modification de la cinétique de traduction des ARNm viraux, et l'exploration de l'impact de la modification de l'ARN viral.

Résultats

Pour ce faire, nous avons réuni cinq groupes de recherche qui, ensemble, disposent d'une expertise et de systèmes expérimentaux qui couvrent l'éventail de la biologie fondamentale de l'ARN, de la traduction cellulaire, de la virologie moléculaire et des systèmes animaux pour évaluer l'atténuation virale et les réponses immunitaires de l'hôte.

Au cours de ce projet, nous nous sommes concentrés sur quatre approches pour générer des virus SARS-CoV-2 atténués en tant que candidats vaccins. Les quatre approches sont basées sur le principe d'affecter la traduction de l'ARNm viral dans les cellules infectées, mais chaque approche est

basée sur un autre principe. Avec ces quatre approches, nous avons fait des progrès significatifs. L'approche d'optimisation des paires de codons (CPD) et l'approche one-to-stop (OTS) ont conduit à des candidats vaccins SARS-CoV-2 entièrement atténués qui induisent des réponses immunitaires protectrices après l'infection/la vaccination. Deux vaccins candidats (sCPD9 et OTS228) ont passé avec succès les études précliniques et sont maintenant entrés dans la phase de production selon les bonnes pratiques de fabrication (GMP) afin de générer des doses de vaccin pour les essais cliniques de phase I/II chez l'homme. Au cours du développement préclinique et pour la préparation des essais cliniques chez l'homme, nous avons conclu un accord de collaboration en matière de recherche et de développement avec RocketVax AG, à Bâle. Avec Rocketvax, nous collaborons maintenant étroitement pour guider la production de vaccins GMP et planifier les paramètres des essais cliniques qui sont prévus pour la fin 2023 et le début 2024.

Nous avons également utilisé une approche pour ralentir ou accélérer la traduction des ARN viraux. Pour ce faire, nous avons identifié les codons à traduction lente et rapide et recodé le génome du SARS-CoV-2 afin de coder un plus grand nombre de codons lents ou rapides. Les deux versions ont gravement affecté la réplication virale et les premières études précliniques in vivo démontrent que ces virus sont atténués.

Enfin, nous avons évalué et partiellement cartographié la modification de l'ARN (méthylation) des ARN du SARS-CoV-2 et identifié la méthylation m6A dans le génome du SARS-CoV-2 et au premier nucléotide du 5'-terminus. Bien que ces travaux n'aient pas (encore) abouti à la production d'un SARS-CoV-2 atténué, l'identification de la méthylation m6A à l'extrémité 5' et l'identification d'une enzyme cellulaire qui modifie l'ARN viral sont nouvelles et prometteuses pour le développement de stratégies d'intervention antivirale.

En résumé, nous avons pu atténuer le SARS-CoV-2 en utilisant plusieurs approches et concevoir rationnellement des génomes de coronavirus recodés pour développer de nouveaux vaccins vivants atténués contre les coronavirus. Les stratégies que nous avons explorées ne sont pas seulement applicables au SARS-CoV-2, mais aussi aux nouveaux virus zoonotiques émergents à l'avenir.

Contribution à la lutte contre la pandémie actuelle

Nos travaux ont abouti à des candidats vaccins vivants atténués, qui sont actuellement produits en vue d'essais cliniques chez l'homme. Nous pensons que ce type de vaccin viendra compléter les vaccins actuellement disponibles, basés sur la technologie de l'ARNm ou des vecteurs adénoviraux. Nous pensons que le vaccin vivant atténué contre le SARS-CoV-2 présentera des avantages par rapport aux vaccins actuels, car il contient tous les antigènes viraux, induit une immunité sur le site de l'infection (immunité muqueuse) et peut être appliqué par pulvérisation nasale.

Projet de recherche

Développement structurel de cibles de coronavirus

Meitian Wang, Paul Scherrer Institut, Villigen
Cui Sheng

La plupart des traitements de Covid-19 ciblent la protéase principale. La thérapie combinée peut cependant être plus efficace et réduire la résistance aux médicaments. En utilisant la cristallographie aux rayons X de pointe, nous mettons en place un pipeline de criblage pour accélérer le développement de nouveaux antiviraux ciblant des protéines.

Contexte

Dans les universités et l'industrie, la plupart des recherches pharmacologiques sur le Covid-19 sont axées sur la mise au point d'un vaccin ou l'évaluation de l'efficacité des médicaments disponibles contre le SARS-CoV-2. Le cycle de développement étant relativement long, les efforts visant à créer de nouveaux agents antiviraux sont moins prioritaires. Nous cherchons à combler cette lacune en collaborant avec d'éminents virologues de l'Académie chinoise des sciences médicales et de l'industrie pharmaceutique pour concevoir de nouvelles petites molécules antivirales.

Objectifs

Nous avons élucidé la structure moléculaire de diverses protéines de coronavirus et leurs interactions avec des molécules apparentées à des médicaments en utilisant des méthodes de cristallographie à rayons X. Nous avons mis au point des tests biophysiques pour évaluer la transférabilité d'antiviraux établis en tant que thérapeutiques potentielles. Plus tard, nous voulons développer de nouveaux antiviraux augmenter l'efficacité des antiviraux existants.

Résultats

Nous avons cherché à ouvrir une fenêtre sur la structure moléculaire des protéines du coronavirus et sur la base structurelle de ses interactions potentielles avec les antiviraux. Nous avons d'abord créé un cadre pour le développement d'antiviraux basé sur la structure en utilisant la cristallographie macromoléculaire à rayons X de pointe, y compris le criblage rapide des structures pour découvrir des antiviraux nouveaux et existants et explorer les interactions entre protéines virales et antiviraux à une température physiologique. Les méthodes basées sur la structure sont complétées par des essais biophysiques pour la présélection d'antiviraux potentiels.

Nous avons ensuite appliqué ces méthodes aux protéines codées par le SARS-CoV-2. Les structures à rayons X à haute résolution peuvent aider à trouver de petites molécules pour modifier l'activité des protéines virales et inhiber la réplication virale. Les technologies de rayons X à haut débit nous ont permis de déterminer cinq structures de protéines virales SARS-CoV-2 à une résolution atomique et d'identifier ~40 agents liants après avoir criblé plus de 1000 composés. Ces connaissances structurelles ont servi de base aux efforts actuels et futurs de découverte de médicaments contre le SARS-CoV-2, avec la possibilité de les utiliser contre des coronavirus apparentés et prospectifs.

Enfin, nous avons étudié la dynamique structurelle des protéines en surveillant les changements potentiels de structure en fonction de la température. Cette méthode peut révéler des interactions moléculaires complexes et aider à guider la conception d'antiviraux.

Notre pipeline de structures aux rayons X à la Source de Lumière Suisse est à la disposition des universités et de l'industrie pour leurs travaux de recherche et de développement sur les cibles protéiques actuelles et sur d'autres cibles pathologiques.

Contribution à la lutte contre la pandémie actuelle

Ce projet visait à contribuer en révélant la structure et la fonction des protéines virales au niveau atomique et en identifiant les petites molécules qui interagissent avec les protéines du coronavirus afin de contribuer à la mise au point de médicaments antiviraux dotés de nouveaux mécanismes d'action. Notre environnement académique nous permet de fournir aux entreprises pharmaceutiques suisses et aux organisations académiques les outils dont elles ont besoin pour développer de nouveaux antiviraux en utilisant la Source de Lumière Suisse (SLS) de l'Institut Paul Scherrer.



Résumé Module 2

Nouvelles approches de l'épidémiologie et de la prévention des maladies de Covid-19



Annelies Wilder-Smith, École d'hygiène et de médecine tropicale de Londres

Ce module de recherche englobe un éventail de réalisations dans le cadre de huit projets comblant les lacunes en matière d'épidémiologie et d'impact de la pandémie de Covid-19, tout en cherchant à déterminer la meilleure façon d'atténuer une telle pandémie (ainsi que les dommages collatéraux des mesures pandémiques) par la collecte rapide de données, la modélisation, les enquêtes à l'échelle nationale, la recherche qualitative, les études ethnographiques, l'externalisation ouverte (crowdsourcing) et les études sur les stratégies préventives. Sur ces huit projets, deux avaient une approche nationale, deux étaient axés sur les milieux hospitaliers, deux sur des communautés sélectionnées, un était spécifiquement axé sur le tourisme et le voyage, et un abordait cliniquement les conséquences neuropsychologiques d'une infection par le SARS-CoV-2. Trois projets ont non seulement fait progresser notre compréhension du Covid-19, mais ont aussi immédiatement contribué à l'élaboration de politiques et de mesures de contrôle et ont donc eu une grande influence : il s'agit des projets des équipes d'Axhausen, de Friemel et de Harbarth. Trois projets ont étudié la réponse à la pandémie (telle que la distanciation sociale et d'autres mesures de confinement), dont un portait sur l'impact sur la santé mentale (Salanti), un sur l'impact sur les populations vulnérables (Bodenmann) et un sur des sous-populations spécifiques telles que les voyageuses et voyageurs (Ohnmacht).

Le projet Axhausen a mis au point des modèles prédictifs pour faciliter la prise de décisions urgentes concernant les mesures de lutte contre la pandémie. Ces modèles ont permis d'optimiser l'allocation des ressources pour les lits d'unités de soins intensifs (USI) et ont soutenu les analyses de scénarios fondées sur des modèles afin d'affiner les mesures non pharmaceutiques (quand lancer et assouplir les mesures de confinement p. ex.), et ont donc eu une application concrète

en temps réel. Ce projet a influencé la réponse à la pandémie de l'Office fédéral de la santé publique, de la Task Force suisse, du Service sanitaire de l'Armée suisse et des décideuses et décideurs politiques en général. La plate-forme OpenCovid et icumonitoring.ch sont devenus des ressources très utilisées. Des modèles ont été évalués en fonction de leur utilité relative et également dans le cadre de nouvelles pandémies. Les recherches menées ont mis en évidence l'importance d'un cadre pratique et juridique pour garantir des pipelines de données, un accès rapide et une communication efficace avec les décideuses et décideurs politiques.

Le groupe de Thomas Friemel a mené une enquête prospective hebdomadaire tout au long de la première phase de la pandémie en vue de suivre, surveiller et décrire l'évolution des normes sociales de comportement prophylactique et la manière dont les médias ont façonné les normes sociales. En utilisant la communication pour façonner les perceptions normatives, il est possible d'encourager le respect des mesures de prévention. Le site internet www.covid-norms.ch a été très visité, notamment par l'Office fédéral suisse de la santé publique, et a donné lieu à une collaboration avec les autorités sanitaires, assurant ainsi une transposition rapide des découvertes scientifiques tirées de la collecte continue de données en recommandations, basées sur des faits, relatives aux mesures de contrôle et d'atténuation.

Le groupe de recherche de Timo Ohnmacht a appliqué des modèles théoriques et des recherches qualitatives pour valider les intentions de voyage et l'acceptation des mesures de lutte contre la pandémie durant un voyage, dans le but ultime de permettre aux touristes de voyager.

Le groupe de Walter Zingg a étudié la transmission du SARS-CoV par les aérosols. Pour permettre la détection du virus sur place et faciliter l'évaluation des risques d'infection à un stade précoce, l'équipe a mis au point un nouveau biosenseur plasmonique ainsi que des méthodes de collecte des aérosols. Les outils mis au point ont été utilisés pour la surveillance virale dans l'air en milieu hospitalier afin d'identifier les zones à haut risque de présence du virus et donc de transmission. Bien que l'étude clinique initiale visant à étudier l'effet de différents types de masques n'ait pas pu être mise en œuvre, la recherche plus ciblée et hautement technique a permis d'améliorer le biosenseur et d'appliquer la modélisation pour évaluer le risque d'infection sur la base du nombre de virus inhalés. Les méthodes du projet ont ensuite servi à identifier les « points chauds » de la transmission dans différents contextes, allant des services d'isolement aux maisons de retraite. En outre, les conclusions ont été appliquées pour mieux décrire l'efficacité de la filtration des masques.

Le projet Harbarth a consisté en une enquête épidémiologique et moléculaire combinée sur trois flambées nosocomiales au sein des Hôpitaux universitaires de Genève. Les chercheuses et chercheurs ont constaté qu'une forte proportion de la transmission était attribuable au personnel de santé. Malgré de multiples importations, ce dernier était principalement responsable de la transmission parmi les professionnel·les de santé, ainsi que de la transmission aux patient·es. Ces résultats ont conduit à l'élaboration de mesures renforcées pour prévenir les infections nosocomiales, parmi lesquelles des supports pédagogiques destinés au personnel soignant et portant sur les voies de transmission, ainsi que l'utilisation et l'application d'un équipement de protection individuelle.

Le groupe de Julie Péron a évalué les possibles conséquences neurocognitives et neuropsychologiques de la pandémie à court et à long terme, 6 et 12 mois après l'infection. De fréquentes analyses, mobilisant des ressources considérables, y compris le traitement par neuro-imagerie, ont permis d'obtenir des résultats approfondis et nouveaux, jamais décrits auparavant : les troubles cognitifs peuvent persister pendant plus de 12 mois, indépendamment de la gravité du cas de Covid-19. Par ailleurs, outre les phénotypes cliniques connus, des déficits de mémoire objectifs s'accompagnant d'un manque de conscience de ces déficits ont été identifiés. Ces résultats sont importants dans le cadre du pronostic de l'infection par le SARS-CoV-2 et

des besoins en matière de rééducation neurologique. Les recherches détaillées nécessaires n'ont pas permis d'obtenir un échantillon de grande taille, si bien qu'il n'a pas été possible, dans cette étude, de déduire l'incidence des déficits neurocognitifs à long terme.

En combinant une étude systématique vivante et l'externalisation ouverte (crowdsourcing), l'équipe de recherche, dirigée par Georgia Salanti, a réalisé une étude méta-écologique actualisée en continu consacrée aux effets de la pandémie sur la santé mentale, l'abus d'alcool et d'autres substances engendrant la dépendance ainsi que sur la violence dans la population générale suisse. L'impact le plus important sur la dépression et l'anxiété a été observé au cours des deux à trois premiers mois de l'épidémie, après quoi des mécanismes d'adaptation se sont mis en place à des degrés divers selon les études, dans le temps et selon les populations. En raison de la grande hétérogénéité des études documentées, il est difficile de quantifier les effets sur la santé mentale et d'identifier des facteurs de risque au sein de la population. Cette étude est parvenue à la ferme conclusion que la santé mentale doit être prise en compte dès le début d'une pandémie et ne doit pas être ignorée en raison de besoins médicaux urgents. Cette équipe mérite d'être félicitée pour son approche innovante consistant à utiliser le crowdsourcing pour améliorer la collecte de données en temps réel, une approche qui devrait être davantage utilisée à l'avenir.

Le groupe de recherche Bodenmann a mené une étude ethnographique du vécu quotidien pendant le Covid-19 dans le canton de Vaud. L'étude décrit les vulnérabilités de différents groupes sociaux, y compris des demandeuses et demandeurs d'asile.

Application aux futures pandémies

Les résultats des recherches menées dans le cadre de plusieurs de ces projets sont applicables ou transposables à d'autres pandémies virales. Des outils, modèles, sites internet, supports pédagogiques et méthodologies ont été développés avec des applications prometteuses qui dépassent leur portée immédiate. Le biosenseur de Zingg, par exemple, peut servir à détecter d'autres virus, voire plusieurs virus en même temps. Les modèles basés sur des agents d'Axhausen ont été évalués pour leur précision de projection, leur paramétrage et leur coût de calcul pour les pandémies à venir.

Il est possible de transposer aux futures flambées les supports pédagogiques de Harbarth visant à prévenir la transmission en milieu hospitalier. L'externalisation ouverte (crowdsourcing) pour la recherche qualitative à l'échelle d'une population plutôt que sur une base individuelle peut être affinée en vue de surveiller l'impact de pandémies sur la santé mentale. Il conviendrait d'appliquer à la prochaine pandémie les leçons tirées par Friemel du monitoring continu des normes sociales et du comportement normatif, ainsi que du rôle des médias.

Projet de recherche

Suivi de la propagation d'une maladie basé sur les agents

Kay Axhausen, ETH Zurich
Alexander Erath, Melissa Penny, Thomas Van Boeckel

Nous avons développé des modèles de prévision à court/long terme pour soutenir la prise de décision pendant la pandémie en utilisant des approches agrégées et individuelles axées sur l'occupation des unités de soins intensifs et la propagation de la pandémie. Nous avons mis en évidence les difficultés rencontrées et formulé des recommandations.

Contexte

La propagation des maladies infectieuses est traditionnellement simulée à l'aide de modèles compartimentaux, basés sur des équations différentielles qui peuvent reproduire avec précision les trajectoires des épidémies. Toutefois, une hypothèse centrale des modèles d'équation est celle d'une population homogène et bien mélangée. Les modèles basés sur des agents peuvent surmonter ces limitations en opérationnalisant l'hétérogénéité, par exemple les attributs démographiques et les maladies préexistantes, ainsi que les comportements dans la simulation des épidémies.

Objectifs

Optimiser la réponse au Covid-19 en explorant des politiques complexes et spatialement hétérogènes. En outre, nos résultats devraient également être pertinents pour la préparation contre d'autres agents pathogènes à potentiel pandémique. Enfin, ce projet visait à répondre la question : quels sont les avantages et les limites des modèles traditionnels basés sur des équations par rapport aux nouveaux modèles ?

Résultats

Le projet a utilisé diverses techniques pour étudier les impacts de la pandémie et son évolution à court et à long terme, à l'aide de modèles agrégés et individuels (agents).

Le modèle de prévision de l'occupation des unités de soins intensifs (USI) Covid-19 a été développé pour fournir des prévisions de l'occupation des USI d'avril 2020 à mars 2022 en Suisse. Les résultats ont été mis à jour sur icmonitoring.ch. Les résultats du modèle à court terme (3 ou 7 jours) ont été demandés par l'armée suisse (SAF) pour l'allocation des ressources médicales dans les unités de soins intensifs du pays. Le modèle Covid-19 de capacité des unités de soins intensifs combine un modèle Susceptible-Exposé-Infecté-Récouvert et un modèle de réseau neuronal. Les prévisions étaient ba-

sées sur les données relatives à l'occupation des unités de soins intensifs au niveau de l'hôpital fournies par le Service sanitaire coordonné de l'armée et sur des covariables potentielles (conditions météorologiques, cas, données relatives au personnel médical, etc.). En outre, nous avons mis au point un modèle stochastique de transmission individuelle de la dynamique du SARS-CoV-2 et de la maladie Covid-19, OpenCovid, afin de soutenir l'analyse de scénarios fondée sur le modèle. Toutes les données nécessaires à l'étalonnage et à l'élaboration du modèle ont été mises à la disposition du public.

Pour étudier les impacts à long terme de la pandémie, nous avons développé une méthodologie pour coupler le modèle de transport à base d'agents MATSim avec un modèle épidémiologique à base d'agents développé en externe, EpiSim. Nous avons beaucoup travaillé sur l'amélioration de la représentativité de la population synthétique et de son comportement de mobilité hebdomadaire. En utilisant les données de suivi à long terme de MOBIS-Covid, nous avons estimé des modèles économétriques montrant la réduction de la participation aux activités en fonction de l'état de la pandémie. La dernière étape du projet concerne l'association d'EpiSim, de MATSim et des modèles économétriques nouvellement développés formant une boucle de rétroaction. De même, un modèle de transport basé sur des agents de la région trinationale de Bâle a été associé à EpiSim. Ce modèle a été appliqué pour analyser l'impact sur l'incidence du SARS-CoV-2 de la modification des lieux d'activité.

Contribution à la lutte contre la pandémie actuelle

Le modèle de prévision a été développé pour fournir des prévisions de l'occupation des USI d'avril 2020 à mars 2022 en Suisse. Les résultats ont été mis à jour quotidiennement sur icmonitoring.ch. Les résultats à court terme (3 ou 7 jours) ont été demandés par l'armée suisse (SAF) pour l'allocation des ressources. À la demande de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP), par l'intermédiaire de la Swiss National COVID-19 Science Task Force, le Swiss TPH, de l'Université de Bâle, a répondu à un large éventail de questions au début de l'année 2021 en utilisant la plate-forme OpenCovid.

Projet de recherche

Vivre avec Covid-19 dans le Canton de Vaud

Patrick Bodenmann, Université de Lausanne
Murielle Bochud

Même si les facteurs biologiques sont importants pour comprendre les différences d'exposition à la transmission virale, la propagation de la maladie et l'adoption de mesures de protection ne peuvent être correctement appréhendées et évaluées sans tenir compte des conditions sociales de la vie dans des contextes locaux spécifiques.

Contexte

La pandémie a montré que les individus et les communautés sont tous affectés différemment, (biologique, personnel, social, économique). Il a été démontré que l'environnement quotidien, (conditions de logement et de travail, les relations familiales et autres relations sociales), joue un rôle crucial en ce qui concerne le risque d'exposition, la transmission virale et les mesures de protection. Nous avons étudié qualitativement comment les conditions de vie modulent les expériences ou les expositions virales et les mesures de protection dans des contextes spécifiques.

Objectifs

Dans ce projet d'anthropologie médicale, nous avons exploré comment les conditions de vie – l'environnement quotidien au travail, à la maison et pendant les activités quotidiennes, les circonstances sociales et économiques et l'environnement physique – influencent le risque d'exposition et de transmission virale ainsi que l'adoption de mesures de protection, dans trois groupes : la population générale ; les employé·e·s dans les « services essentiels » ; et les demandeurs d'asile.

Résultats

Sur la base d'entretiens avec des membres de la population générale, nous décrivons le « lockdown flexible » adopté en Suisse comme un régime de gouvernance fondé principalement sur le principe de la responsabilité individuelle (Bühler et al. 2022). Nos résultats ont confirmé l'importance cruciale de la disponibilité de l'espace lors de la négociation du risque et de la protection. Le degré de liberté accordé aux individus par l'application d'un « lockdown flexible » peut être interprété comme un moyen de valoriser l'agence et de responsabiliser les personnes, mais l'individualisation et l'intériorisation du devoir moral de se protéger, de protéger les autres et de protéger les systèmes de santé ont également laissé les personnes concernées assumer la charge mentale, relationnelle

et logistique du travail de soins pour protéger les autres. La répartition inégale de ce travail de soins pourrait être un modulateur clé des inégalités en matière de santé.

La redistribution des rôles entre hommes et femmes et de la responsabilité des soins est un exemple des reconfigurations qui ont eu lieu pendant la pandémie. Les résultats de l'étude confirment non seulement que la plupart des activités de soins ont continué à être déléguées aux membres féminins de la famille, mais aussi que les rôles des hommes ont évolué, ces derniers endossant une plus grande responsabilité morale dans la sauvegarde des membres de la famille (Bühler et al. 2021). Au cours d'une période où l'importance essentielle des soins pour le bien-être de la famille a été révélée de manière aussi brutale, notre étude attire l'attention sur la nécessité urgente de prendre des mesures concrètes pour faire face à la responsabilité morale des soins et à la charge de travail qu'ils impliquent dans la vie quotidienne. D'un point de vue pratique, les résultats de cette étude confirment la nécessité pour les femmes et les autres prestataires de services de soins de recevoir un soutien matériel et émotionnel approprié destiné à atténuer les inégalités entre les hommes et les femmes, en particulier en période de crise.

Ce qui concerne les personnes demandant d'asile (DA), nous avons montré que le partage des espaces de vie était une source importante d'inquiétude pour les DA et que les mesures de protection étaient perçues comme augmentant l'isolement social, obscurcissant et perturbant les perspectives d'avenir (Morisod et al. 2023). Notre étude a mis en évidence l'impact de la pandémie de Covid-19 sur les DA et l'importance d'adapter les mesures de santé publique à leurs besoins et à leurs conditions de vie.

Pour les employé·e·s des secteurs essentiels, nous mettons en lumière les différentes significations du risque et les négociations de l'exposition virale qui ont lieu entre la sphère professionnelle et la sphère privée. Cela confirme que le risque doit être compris comme une catégorie relationnelle et située. Notre étude montre également que le risque d'exposition virale est pondéré par le risque de perte de revenus financiers. Nous avons également étudié comment le « travail essentiel » était compris et vécu pendant la pandémie et mis en lumière la relation ambivalente au travail, à la fois comme ayant un rôle protecteur et comme augmentant le stress et la pression en raison de la détérioration des conditions de travail générée par les changements apportés par la pandémie et les mesures de protection.

Contribution à la lutte contre la pandémie actuelle

Nous avons co-construit avec les acteurs impliqués des recommandations issues de leurs expériences et des défis rencontrés sur le terrain. La gestion du risque dans l'espace partagé et le stress ont été identifiés comme des problèmes importants.

S'il est probable que cela reste un défi important dans les crises sanitaires, la promotion des contacts directs entre les experts en santé et les personnes sur le terrain reste une leçon clé.

Une recommandation est que le soutien psychologique soit mis en place dès le début des crises, car l'ignorer ne fait que retarder les effets négatifs.

Projet de recherche

Normes Covid-19 : monitoring et analyse des comportements de prévention

Thomas Friemel, Université de Zurich
Mark Eisenegger

Ce projet a étudié l'évolution des normes sociales en matière de comportement de prévention pendant la pandémie de Covid-19 en Suisse et le rôle joué par les médias à cet égard. Dans ce but, il a conjugué des enquêtes hebdomadaires dans la population avec une analyse continue des contenus médiatiques.

Contexte

Les normes sociales constituent un mécanisme essentiel pour coordonner l'action pour lutter contre les menaces collectives. Elles fournissent des orientations en temps de crise et d'incertitude, car elles transmettent des informations sur le comportement et les attitudes d'autrui. De plus, les normes sociales réglementent le respect des mesures préventives au niveau social au lieu de les imposer au moyen de règles juridiques. Elles représentent donc un moyen légitime de contrôle des risques.

Objectifs

L'objectif était de parvenir à une compréhension approfondie de la manière dont les normes sociales de comportement de prévention se sont développées en Suisse au cours de la pandémie et du rôle que les médias (médias d'information, médias sociaux) ont joué dans ce processus. Le projet visait ainsi à fournir des recommandations basées sur des faits, permettant d'exercer un suivi et une action sur les normes comportementales de prévention dans la population suisse.

Résultats

Notre enquête a révélé que la majorité de la population respectait les mesures Covid-19, telles que la distanciation sociale, le port du masque et la vaccination. Parallèlement, l'analyse continue du contenu des médias d'information suisses a montré que les mesures Covid-19 étaient des sujets importants dans les médias – en particulier la campagne de vaccination Covid-19 a dominé le discours médiatique pendant longtemps. Sur la base des données de l'enquête hebdomadaire et de l'analyse continue du contenu des reportages des médias, nous avons trouvé des effets de causalité entre les reportages des médias sur la campagne de vaccination Covid-19 et la perception des normes de vaccination dans la population en utilisant une analyse de séries chronologiques. Les résultats d'autres enquêtes transversales sur les effets des médias sur les perceptions normatives et les comportements de pré-

vention (par exemple, la distanciation sociale, l'utilisation de l'application de suivi des contacts) montrent également que l'attention portée aux médias est en corrélation avec les perceptions des normes de prévention, qui à leur tour sont associées aux comportements individuels de prévention.

Les résultats soulignent le potentiel stratégique de communication des normes sociales dans les interventions sur les risques : En façonnant les perceptions normatives par le biais de la communication, il est possible d'encourager le respect des mesures préventives. Nous avons donc testé cette idée dans une expérience en ligne, dans laquelle nous avons comparé différents messages de campagne basés sur les normes et leurs effets sur l'intention de se faire vacciner. Cependant, nous n'avons trouvé aucun effet de l'exposition à ces messages de campagne sur l'intention de se faire vacciner. Cela montre qu'il est difficile d'influer sur des perceptions normatives établies qui sont, entre autres, le résultat d'une exposition continue et cumulative aux reportages des médias d'information.

Contribution à la lutte contre la pandémie actuelle

Nous avons publié chaque semaine les données de surveillance sur le site web du projet <https://covid-norms.ch/> fortement visité par les autorités sanitaires, comme l'Office fédéral de la santé publique (OFSP), les journalistes et les non-spécialistes. Nous avons entretenu des échanges étroits avec l'OFSP et fourni des analyses, des résultats et des évaluations spécifiques sur demande. Cette collaboration a permis de traduire rapidement les connaissances scientifiques en recommandations concrètes.

Projet de recherche

Analyse de flambées nosocomiales de SARS-CoV-2

Stephen Harbarth, HUG Genève
Samuel Cordey, Walter Zingg

La pandémie de coronavirus a surpris le monde entier, ses systèmes de santé et la communauté de la prévention et du contrôle des infections (PCI), entraînant de nombreuses épidémies nosocomiales avec une morbidité et une mortalité élevées. Elle a entraîné de nouveaux défis dans la gestion de la transmission des infections respiratoires nosocomiales.

Contexte

Au début de la pandémie, on pensait généralement que les professionnels de la santé étaient victimes de Covid-19 nosocomial et que la source de leurs infections était les patients hospitalisés avec Covid-19 dont ils s'occupaient. On pensait que la transmission du SARS-CoV-2 était unidirectionnelle et que les événements de transmission entre le personnel médical (PM), entre eux et avec les patients, étaient considérés comme négligeables. Cette incompréhension de la dynamique de la transmission a conduit à de nombreuses épidémies nosocomiales.

Objectifs

L'objectif était de reconstruire les épidémies nosocomiales dans trois sites hospitaliers en 2020, en combinant des données épidémiologiques et génétiques, afin de comprendre la dynamique de transmission et d'améliorer les pratiques de PCI. Les objectifs comprenaient l'établissement des voies de transmission virale des foyers ; l'identification de la directionnalité de la transmission et la détermination des facteurs de risque pour l'infection nosocomiale.

Résultats

Nous avons analysé des épidémies nosocomiales de SARS-CoV-2 dans trois sites hospitaliers du Département de réadaptation et de gériatrie des HUG, impliquant à la fois des patients et des professionnels de la santé. En raison de la densité de ces épidémies, la variabilité génétique des souches de SARS-CoV-2 était limitée. Ces souches n'ont pas eu le temps d'accumuler des mutations entre les événements de transmission, ce qui a entraîné une incertitude quant aux événements de transmission individuelle (c'est-à-dire de personne à personne). Malgré cette difficulté, nous avons pu faire certaines déductions en appliquant des techniques de modélisation sophistiquées. Nous avons montré que dans ces zones hospitalières « sans Covid », le SARS-CoV-2 était presque exclusivement importé par le personnel médical. Nous avons éga-

lement montré que même dans une seule unité de soins, des souches peuvent circuler simultanément et être liées à des événements d'importation multiples.

Ces dynamiques de transmission particulières varient en fonction du contexte. Dans une petite clinique de réadaptation où il n'y a pas d'admissions aiguës, nous avons montré qu'il y avait une fraction significativement plus importante d'infections attribuables au personnel médical (71 %) que prévu compte tenu du nombre de cas de personnel médical (47 %). Les professionnels de la santé ont donc été les principaux moteurs de l'infection nosocomiale par le SARS-CoV-2 chez d'autres professionnels de la santé, et en particulier chez les patients, pour lesquels environ 80 % des événements infectieux étaient attribuables au personnel médical.

Dans un autre hôpital de réadaptation, nous avons montré que, dans un seul service, il y avait eu quatre cas d'importation distincts, tous par des professionnels de la santé, avec transmission ultérieure à d'autres professionnels de la santé ainsi qu'à des patients. En analysant les données de séroprévalence d'une cohorte de professionnels de la santé, nous avons constaté que l'exposition communautaire et l'exposition liée au travail étaient des facteurs prédictifs importants de la séropositivité au SARS-CoV-2.

En outre, nous avons analysé le risque d'infection nosocomiale chez les patients et constaté que la fragilité (indiquée par une échelle de fragilité clinique > 5) était associée à un risque sept fois plus élevé d'infection nosocomiale. Cela peut être dû à des phénomènes biologiques qui augmentent la susceptibilité à contracter une infection (par exemple, en raison de l'immunosénescence), ou à des différences dans les modes de contact parce que les patients fragiles ont besoin de plus d'aide pour leurs activités quotidiennes.

Contribution à la lutte contre la pandémie actuelle

Notre recherche a permis d'étoffer le corpus croissant d'éléments indiquant qu'il existe une interaction complexe entre le personnel médical et les patients dans la transmission du SARS-CoV-2 dans les établissements médicaux. Nos résultats ont permis de mieux comprendre la dynamique de la transmission dans ces épidémies nosocomiales et ont contribué à l'adaptation des recommandations locales, nationales et internationales pour la prévention et le contrôle des épidémies nosocomiales de SARS-CoV-2.

Projet de recherche

Influence de la perception du risque sur le comportement touristique

Timo Ohnmacht, Hochschule Lucerne

La mobilité mondiale et l'augmentation des flux touristiques sont un facteur déterminant dans l'émergence et la propagation des pandémies. Dans un contexte d'incertitude persistante quant à la récurrence des pandémies, il convient de faciliter les voyages en toute sécurité.

Contexte

Pour expliquer l'intention de la population suisse de voyager pendant la pandémie de Covid-19 et l'acceptation des mesures de voyage, la théorie du comportement planifié a été combinée au modèle des croyances relatives à la santé (Health-Belief Model) afin de déterminer les principaux facteurs influençant le comportement (préventif) en matière de santé lors d'un voyage pendant la pandémie de Covid-19.

Objectifs

Sur la base du modèle théorique, l'objectif était d'expliquer les intentions de voyage pendant la pandémie ainsi que l'acceptation des mesures par la population lorsqu'elle voyage. Un autre objectif était de développer des stratégies d'intervention basées sur des facteurs d'influence importants et de fournir aux prestataires de services touristiques une boîte à outils pour développer des interventions à des groupes cibles pour faciliter les voyages en sécurité.

Résultats

En ce qui concerne l'intention de voyager pendant la pandémie, il a été constaté que la variable la plus importante de l'évitement des voyages est la sensibilité perçue au coronavirus lors d'un voyage. Plus le risque perçu de contracter le coronavirus en voyage est élevé, plus l'intention de voyager est faible. La deuxième variable la plus importante est l'avantage perçu des interventions non-pharmaceutiques (NPI) en voyage. Plus les nouveaux produits sont perçus comme efficaces pour contenir le Covid-19 pendant les voyages, plus l'intention de voyager pendant la pandémie est élevée. Une autre variable importante est le comportement de prise de risque pendant les loisirs. Plus le comportement pendant les loisirs est risqué, plus les gens sont disposés à voyager pendant la pandémie.

La variable la plus importante pour expliquer l'acceptation des mesures est la gravité perçue de l'évolution de la maladie Covid-19. Plus la gravité perçue de l'évolution de la maladie avec Covid-19 est élevée, plus l'acceptation des mesures lors des

voyages est importante. En outre, les personnes âgées acceptent mieux les mesures de voyage que les jeunes. La troisième variable la plus importante pour expliquer l'acceptation des mesures en voyage est l'attitude à l'égard des NPI. Plus l'attitude (positive) à l'égard des nouvelles mesures en voyage est élevée, plus l'acceptation des mesures en voyage est élevée.

En ce qui concerne les mesures spécifiquement testées (passport de vaccination, masques d'hygiène, avertissements aux voyageurs, tests rapides, masques FFP2, tests PCR, 10 jours et 14 jours), on peut affirmer que l'attitude à l'égard de toutes ces mesures est positive. En outre, toutes les mesures sont perçues comme étant aussi efficaces les unes que les autres pour contenir Covid-19. Parmi les mesures testées, le masque d'hygiène est particulièrement remarquable. Comparé à toutes les autres mesures, le masque hygiénique présente l'attitude (positive) la plus élevée ainsi que le soutien le plus important de la part des personnes proches. Le contrôle comportemental (port correct) est également très prononcé et l'intention de voyager est la plus élevée dans le cadre de cette mesure.

Contribution à la lutte contre la pandémie actuelle

Sur la base de ces résultats, les gestionnaires de destinations, les professionnels du tourisme et les autorités sanitaires peuvent élaborer des interventions spécifiques à des groupes cibles afin de permettre des voyages en toute sécurité, d'une part, et d'accroître l'acceptation des mesures de protection, tant en général que parmi les résidents, d'autre part. De cette manière, la résilience psychologique peut être renforcée et les dommages économiques évités en cas de flambée pandémique.

Projet de recherche

Troubles cognitifs dus au Covid-19

Julie Péron, Université de Genève
Frédéric Assal

Dès avril 2020, et sur la base d'observations cliniques dans la phase aiguë de l'infection, la présence continue de troubles neuropsychologiques au-delà de la phase aiguë de Covid-19 a été postulée.

Objectifs

L'objectif du projet COVID-COG était d'évaluer les éventuelles conséquences neuropsychologiques à court et à long terme du Covid-19, 6 mois et 12 mois après l'infection.

Résultats

La persistance des troubles cognitifs 6–9 mois et 12–15 mois après l'infection a été confirmée. Ces troubles n'étaient pas liés à la sévérité de la forme respiratoire en phase aiguë. Trois phénotypes cliniques distincts ont été identifiés, la variable la plus discriminante étant la conscience des troubles cognitifs. Certains patients ont montré un manque de conscience de leurs troubles, mais avec des troubles objectifs de la mémoire. Les patients situés à l'autre extrémité du spectre ont fait état de nombreuses plaintes, notamment de fatigue, mais n'ont présenté que de légers troubles attentionnels et exécutifs. Un troisième groupe de patients avait des performances normales et des plaintes congruentes. Ces troubles ont été associés à des altérations de la connectivité fonctionnelle du cerveau. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer la persistance de ces symptômes neurocognitifs, mais de nombreuses questions restent en suspens.

Contribution à la lutte contre la pandémie actuelle

Ces résultats ont été confirmés par de nombreuses autres études de cohortes à travers le monde, désignant cet état comme le syndrome post-Covid. En 2021, l'équipe du COVID-COG a été la première à publier un article faisant état de l'hétérogénéité des profils des troubles neuropsychologiques, plaçant la Suisse comme leader mondial dans le domaine du syndrome neuropsychologique post-Covid. Cela nous a permis de fournir des recommandations cliniques et des lignes directrices très réactives aux cliniciens et des informations aux patients.

Projet de recherche

L'effet de la pandémie de Covid-19 sur la santé mentale

Georgia Salanti, Université de Berne
Stefan Leucht

Une étude méta-écologique au sein d'une plate-forme de revue systématique vivante, du crowdsourcing et de plusieurs innovations méthodologiques ont permis de créer le cadre MHCOVID pour la question : quel a été l'impact de la pandémie de Covid-19 et des mesures de confinement sur notre santé mentale ?

Contexte

La durée et l'intensité de l'isolement social et la peur de l'infection ont des effets néfastes sur la santé mentale. L'efficacité des mesures prises par les gouvernements pour contenir la propagation du virus doit être considérée avec leur impact sur la santé mentale. Au début du projet, on ne savait pas comment la pandémie de Covid-19 et les mesures de confinement prises influençaient la santé mentale. En effet, les nombreuses études pertinentes présentaient des résultats contradictoires.

Objectifs

Nous avons cherché à évaluer la trajectoire des symptômes de santé mentale pendant la pandémie et à examiner les relations dose-réponse avec les caractéristiques de la pandémie et ses mesures de confinement, et à déterminer comment l'âge, le sexe et les comorbidités ont modifié la santé mentale.

Résultats

Sur un total de 43 études longitudinales (331 628 participants), nous avons constaté que les changements dans les symptômes de détresse psychologique, les troubles du sommeil et le bien-être mental variaient considérablement. En moyenne, les symptômes de dépression et d'anxiété se sont aggravés au cours des deux premiers mois de la pandémie (différence moyenne standardisée à 60 jours : -0,39, intervalle crédible à 95 % de -0,76 à -0,03) ; par la suite, les trajectoires ont été très hétérogènes. Nous avons constaté une association linéaire entre l'aggravation de la dépression et de l'anxiété avec l'augmentation du nombre de cas de SARS-CoV-2 signalés et la rigueur croissante des mesures gouvernementales. Résultats non publiés : Nous examinons actuellement les données de 176 études transversales. La prévalence moyenne des problèmes de santé mentale était plus élevée chez les femmes que chez les hommes, mais ces différences étaient comparables aux différences épidémiologiques observées avant la pandémie. La prévalence des problèmes de santé mentale était également plus élevée

chez les adultes que chez les enfants, les adolescents ou les personnes âgées.

La grande hétérogénéité des résultats suggère que les différentes populations ont réagi différemment aux facteurs de stress induits par la pandémie et aux mesures de confinement. Le score moyen des symptômes de dépression et d'anxiété a augmenté au cours des deux premiers mois de la pandémie dans des proportions variables ; il a également augmenté avec la rigueur croissante des mesures de confinement et le nombre cumulé de cas signalés. Toutefois, l'hétérogénéité était importante et certaines études ont fait état d'une amélioration du sommeil, de la détresse psychologique et du bien-être mental pendant la pandémie ou de la dépression et de l'anxiété, en particulier après les trois premiers mois. Il est possible que ces différences entre les résultats des études soient attribuables à des facteurs autres que les différences d'âge, de sexe, d'inégalités sociales ou de richesse des pays.

Les implications de ces résultats pour les pandémies actuelles et futures sont doubles. Premièrement, l'impact faible et incertain des mesures de confinement sur la santé mentale devrait être politiquement pondéré par le niveau de certitude avec lequel les mesures de distance contiennent efficacement la propagation du virus. Deuxièmement, la forte hétérogénéité suggère que certaines populations connaissent une augmentation substantielle des problèmes de santé mentale.

Contribution à la lutte contre la pandémie actuelle

Même si l'impact réel de la pandémie est faible en termes d'augmentation des symptômes, cette faible augmentation concerne un grand nombre de personnes, créant ainsi une urgence de santé publique. Cela incitera une fois de plus les gouvernements et les organisations de santé en Suisse et à l'étranger à mettre en place des structures et des interventions publiques de santé mentale pour ceux qui en ont besoin.

Projet de recherche

Détection du SARS-CoV-2 et sécurité du personnel de santé

Walter Zingg, Université de Zurich
Jing Wang

Nous nous sommes concentrés sur la détection en temps réel du SARS-CoV-2 en suspension dans l'air et avons développé un nouveau prototype d'échantillonneur d'air ainsi qu'une plate-forme de biodétection optique pour surveiller les concentrations de virus en suspension dans l'air dans les établissements de soins de santé et les espaces publics.

Contexte

La surveillance des virus en suspension dans l'air reste cruciale dans des environnements tels que les hôpitaux et les espaces publics. De nouveaux systèmes de biodétection en temps réel des agents pathogènes, adaptés à la surveillance sur place, sont utiles pour garantir la sécurité dans les établissements de soins de santé. Ces systèmes permettent de détecter les épidémies et les endroits où la qualité de l'air est problématique. La mesure du SARS-CoV-2 en suspension dans l'air permet de comprendre la transmission du virus par voie aérienne et d'évaluer les risques d'infection.

Objectifs

L'objectif était de mettre au point un outil pour la surveillance en temps réel du SARS-CoV-2 en suspension dans l'air. Le système d'échantillonnage des aérosols viraux et le biocapteur photothermique devraient permettre une détection rapide sur place et être appliqués dans un scénario réel. Le système devrait être utile pour recueillir des données épidémiologiques et contribuer à l'élaboration de mesures de sécurité, tels que l'obligation de porter des masques.

Résultats

Nous avons validé avec succès une plate-forme de biodétection pour la détection du SARS-CoV-2 en suspension dans l'air en utilisant des séquences synthétiques et des échantillons cliniques, y compris l'ARN standard SARS-CoV-2 de l'OMS pour la validation. Le système a ensuite été utilisé en milieu hospitalier comme preuve de concept. Les résultats ont montré des concentrations variables du virus dans différentes zones d'un hôpital, ce qui indique que des facteurs tels que l'utilisation de masques, la ventilation et l'excrétion individuelle du virus influent sur les niveaux de virus en suspension dans l'air. Nous avons également détecté la présence du virus dans les couloirs de l'hôpital, même lorsque les portes des chambres d'isolement étaient fermées.

En outre, nous avons commencé à collecter des échantillons quotidiens dans des endroits clés afin de surveiller la concentration de virus au fil du temps. Ces résultats ont été partagés via un code QR pour un suivi en temps réel. Dans une maison de retraite, l'augmentation des niveaux de virus a été corrélée avec le fait que des membres du personnel ont été testés positifs au Covid-19 par la suite. Cela montre que le système peut détecter des conditions atmosphériques problématiques.

Un suivi à long terme a été effectué au printemps 2023 dans une cafétéria d'hôpital, où les données collectées reflétaient la situation épidémiologique, ce qui montre que le système peut être utilisé pour surveiller les vagues d'infection. Nous avons également cherché à quantifier les risques d'infection dans les zones mesurées en fonction du temps d'exposition, de l'utilisation des EPI et des niveaux d'activité. Il a été démontré que même dans les scénarios à faible risque, il existe un risque d'infection sans masque.

En complément, nous avons mené des expériences contrôlées en laboratoire avec un coronavirus de substitution (HCoV-229E). Cela nous a permis d'obtenir des données précieuses à des fins de comparaison.

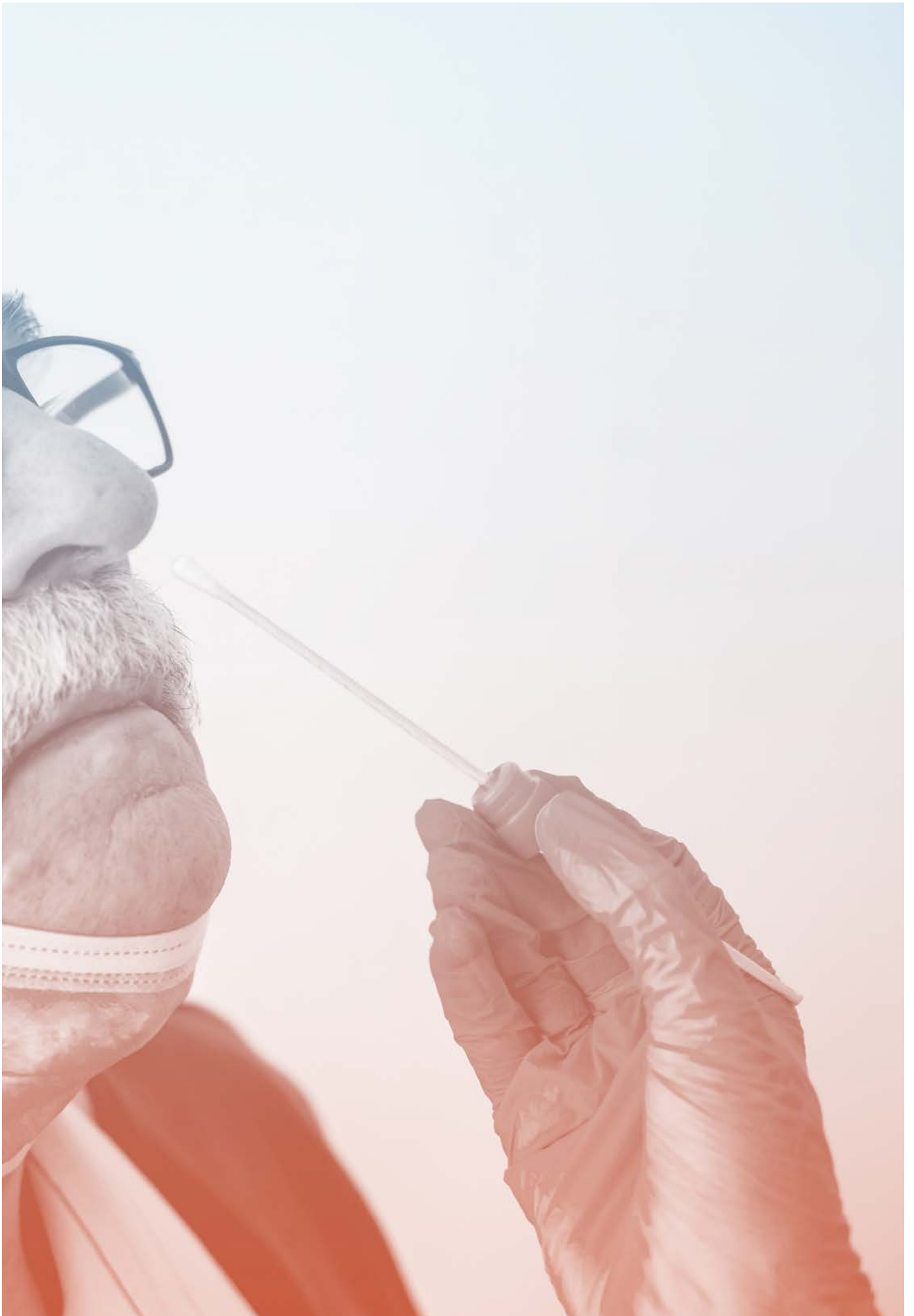
Nous avons amélioré notre dispositif d'échantillonnage de l'air en ajoutant des capteurs supplémentaires pour surveiller les paramètres de qualité de l'air, tels que le CO₂, l'humidité et les particules en suspension dans l'air.

Nous avons également étudié différents jeux d'amorces pour les tests PCR SARS-CoV-2, recommandant des jeux spécifiques pour une identification économique et fiable du SARS-CoV-2. Enfin, une étude de masque clinique n'a révélé aucun cas positif, probablement en raison des faibles taux d'infection au cours de la période étudiée. Les discussions de groupe ont mis en évidence des défis tels que les difficultés de communication et la pression mentale due aux incertitudes de la pandémie.

L'étude a validé avec succès la plate-forme de biodétection pour la détection du SARS-CoV-2. Elle a mis en évidence des concentrations variables de virus dans différentes zones des établissements de santé. Notamment, même les scénarios à faible risque présentaient des risques d'infection sans masque.

Contribution à la lutte contre la pandémie actuelle

Nous avons appliqué un nouvel outil de surveillance du SARS-CoV-2 en temps réel. Il permet d'alerter rapidement sur les problèmes de qualité de l'air et sur les lieux probables de transmission. Les données peuvent informer les décideurs sur la nécessité et l'efficacité des mesures de sécurité. Les données recueillies sont en corrélation avec la situation épidémiologique. L'application de cet outil dans les établissements de santé permet d'améliorer la sécurité du personnel et des patients et d'accroître notre compréhension de base de la transmission des virus par voie aérienne.



Résumé Module 3

Développement de vaccins, de médicaments et de diagnostics



Barbara Rath, Initiative pour la sécurité des vaccins, Berlin et Nouvelle-Orléans
Bettina Ernst, conseillère en innovation d'Innosuisse, Preclin Biosystems AG

Ce module de recherche est un ensemble dense de projets visant à améliorer la compréhension des mécanismes physiopathologiques et immunologiques du Covid-19, ainsi qu'à faire progresser les capacités de prévention et de diagnostic en Suisse et à l'étranger, en tenant compte des défis et des contraintes de temps qu'implique une pandémie.

Les projets sélectionnés ont permis de progresser dans les domaines concernés et le FNS s'est montré avisé en permettant aux équipes de projet d'interagir lors des conférences d'Interlaken et de Thoune. Du point de vue des parties prenantes, il sera essentiel de continuer à suivre les résultats des projets dans l'optique de retombées pérennes qui profiteront durablement à la Suisse tout en améliorant à long terme la préparation face aux futures pandémies.

Le module montre comment y parvenir et comment chacun des projets peut contribuer à éclairer un aspect spécifique du Covid-19, le diagnostic rapide de l'infection, le suivi de l'activité de la maladie et des corrélats de protection, la propagation de la maladie dans le corps, le risque de Covid grave ou long et la possibilité de protection par de nouveaux vaccins.

Projets de recherche exceptionnels et leurs résultats

Le groupe de recherche de Cornel Fraefel a mis au point un vaccin oral à base de *B. subtilis* recombiné porteur d'antigènes spécifiques de SARS-CoV-2. Les chercheuses et chercheurs ont démontré avec succès que les candidats vaccins étaient sûrs et n'avaient pas d'effets négatifs sur le bien-être des animaux et qu'ils étaient capables de stimuler le système immunitaire et

d'induire des réponses immunitaires humorales et cellulaires contre le SARS-CoV-2.

Steve Pascolo a développé et optimisé avec succès des stratégies de vaccination par ARNm, lesquelles fournissent une dose d'ARNm beaucoup plus faible par administration (de l'ordre du nanogramme au lieu des 10 à 100 mg actuellement utilisés dans les vaccins à ARNm commercialisés). Cela permet de réduire les coûts de production tout en augmentant la stabilité du porteur d'ARNm.

Le projet Andreas Plückthun a développé une variété de vecteurs adénoviraux codant des charges utiles thérapeutiques pour la prévention et le traitement du Covid-19 à tous les stades de progression de la maladie. L'équipe a ensuite validé ces vecteurs dans plusieurs essais *in vitro* ainsi que dans des modèles préliminaires de souris *in vivo*, et a démontré avec succès la fonctionnalité du système d'administration de gènes et de la voie d'administration optimisée (administration par aérosol).

Le groupe de recherche Sebastian Maerkl a développé, validé et mis en œuvre un nouveau nano-test immunologique microfluidique pour soutenir d'importants programmes de surveillance sérologique à grande échelle. Ce projet est un cas exceptionnel de projet encouragé par le PNR 78 qui a contribué directement et immédiatement à l'amélioration de la réponse à la pandémie.

L'équipe de Christian Münz s'est concentrée sur la recherche visant à mieux comprendre le rôle de l'immunité des cellules T dans l'infection par le Covid-19. Ils ont analysé le phénotype et la spécificité antigénique des cellules T spécifiques du SARS-CoV-2 en comparant les caractéristiques immunologiques de l'infection, de la vaccination et du syndrome de Covid long. Ils ont notamment analysé les réponses des lymphocytes T à différentes protéines

virales après une infection « naturelle » par le Covid-19 ou une vaccination par l'ARNm. Plus précisément, ils ont évalué les paramètres cliniques – y compris neurocognitifs – et la qualité de vie et les ont comparés à plusieurs changements immunitaires innés et adaptatifs avant et après un mois d'administration de paraprobiotiques.

Le groupe de Sandrine Gerber a conçu une plate-forme microfluidique pour la détection en temps réel du virus SARS-CoV-2 à l'aide de biocapteurs multifonctions à membrane en silice. À l'issue du projet, un système pré-industriel a été réalisé avec succès et fait actuellement l'objet de tests électroniques et optiques afin d'être pleinement caractérisé.

Cristina Müller et son équipe de recherche ont conçu des radioligands pour l'imagerie non invasive et la quantification de l'ACE2 (récepteur fonctionnel sur les surfaces cellulaires par lequel le SARS-CoV-2 pénètre dans les cellules hôtes) par TEP afin de fournir aux cliniciens un outil pour étudier la dynamique de l'expression de l'ACE2 en fonction de l'âge, du sexe, des morbidités préexistantes, du traitement médicamenteux et des facteurs d'environnement et permettre ainsi une stratification (précoce) des risques.

Exploiter les modèles et plates-formes préexistants dans les situations de pandémie

Le module de recherche sur le développement de vaccins et de médicaments contre le Covid-19 et le développement d'outils de diagnostics illustre le fait qu'il est possible, en situation de pandémie, d'exploiter des plates-formes et modèles préexistants en vue de réaliser – peut-être pas un produit commercialisable, mais – d'importantes avancées en matière de thérapeutique, de diagnostic et/ou de prévention vaccinale des infections virales à potentiel pandémique. Comme cela a été discuté lors de la conférence finale du PNR 78 à Thoun en mars 2023, il est intéressant de noter qu'en raison de l'extrême pression temporelle et de la charge de travail élevée du personnel clinique au début de la pandémie, les équipes de science fondamentale ont disposé de plus de ressources et de capacités pour élaborer des plans concrets permettant de faire passer leurs recherches au niveau supérieur, alors que l'accès rapide aux modèles in vivo, aux installations de laboratoire de niveau de biosécurité

3 (BSL3) et aux équipes de recherche clinique restait en quelque sorte un goulot d'étranglement.

Bien que nombre des projets fructueux de ce module aient permis des avancées considérables, une collaboration nationale, voire internationale sera nécessaire afin que ces projets disposent de ressources financières et humaines durables pour passer aux étapes suivantes du développement préclinique et clinique ou à l'adaptation, au pilotage et à la mise à l'échelle par l'industrie d'approches et d'outils novateurs.

De nombreux spécialistes des maladies infectieuses et des virus respiratoires étaient occupés à traiter des patient-es dans le cadre des soins cliniques habituels, et à conseiller les gouvernements et la direction des hôpitaux en ce contexte de crise aiguë. Tandis que le rythme revient à la normale, il faut à présent espérer qu'un encouragement durable sera fourni pour aider à passer aux étapes suivantes du développement préclinique et clinique. La recherche préclinique et clinique montrera les approches les plus prometteuses et, en fin de compte, les plus efficaces en conditions réelles. Cela nécessitera des décennies de dévouement dans certains cas, plusieurs années dans d'autres. La diversité des approches sélectionnées dans le cadre du PNR 78 souligne toutefois le pouvoir d'innovation de grandes mises au concours stratégiques, qui s'accompagnent d'une supervision étroite et d'échanges scientifiques entre les équipes.

Dans l'ensemble, le PNR 78 a été un programme de recherche rondement mené, qui a donné lieu à des innovations significatives et à des résultats scientifiques ayant un impact pour les années à venir. Nous espérons que plusieurs de ces approches se traduiront en fin de compte par des avantages tangibles pour les patient-es et leurs familles.

Projet de recherche

Améliorer le niveau de maturité technologique d'un vaccin biologiquement contenu contre le SARS CoV-2

Cornel Fraefel, Université de Zurich
Claudio Aguilar, Catherine Eichwald

380 candidats vaccins étaient en développement pendant la pandémie de Covid-19, utilisant des virus inactivés ou atténués, des vecteurs viraux, des protéines virales ou des acides nucléiques viraux. En revanche, notre stratégie utilise la bactérie probiotique *Bacillus subtilis* comme vecteur vaccinal.

Contexte

Nous avons conçu un vaccin innovateur avec des spores recombinantes vivantes de *B. subtilis*. Après administration orale, les spores franchissent la barrière de l'estomac et atteignent l'intestin, où elles germent et se transforment en biofilms fonctionnels exprimant les antigènes du SARS-CoV-2. Nous avons déjà démontré le succès de cette technologie dans la vaccination de modèles animaux contre la protéine fluorescente mCherry, la paramyosine et la tropomyosine d'*Echinococcus granulosus*.

Objectifs

Nous voulons mettre au point un vaccin oral basé sur *B. subtilis* recombinant présentant des antigènes spécifiques du SARS-CoV-2 et étudier les réponses immunitaires spécifiques induites dans un modèle de souris après la vaccination. Les antigènes du SARS-CoV-2 sont exprimés sous forme de protéines de fusion avec l'abondante protéine matricielle du biofilm, la TasA.

Résultats

Nous avons réussi à concevoir une souche de *B. subtilis* qui montre une dépendance stricte à la molécule de théophylline pour sa survie. La théophylline n'étant pas naturellement présente dans l'environnement, elle justifie le confinement biologique de la souche. En utilisant cette souche comme fond génétique, nous avons pu exprimer des antigènes sélectionnés du SARS-CoV-2 sous forme de protéines chimériques vers TasA, une protéine cruciale pour la formation du biofilm chez *B. subtilis*. Nous avons démontré que les protéines de fusion étaient correctement exprimées et qu'elles n'interféraient pas avec la physiologie générale de *B. subtilis*, y compris la formation de biofilms ou la sporulation. Il est important de noter que ces souches vaccinales ne portent pas de gènes conférant une résistance aux antibiotiques. Une caractéristique remarquable de *B. subtilis* est sa capacité à produire des spores. Les spores sont extrêmement résistantes aux conditions en-

vironnementales et peuvent être administrées par voie orale. Nous avons testé ces nouveaux vaccins candidats dans un modèle de souris. Tout d'abord, nous avons étudié de manière approfondie les conditions expérimentales optimales in vivo nécessaires au développement des vaccins candidats dans le modèle murin, y compris leur sécurité. Une fois ces étapes terminées, nous avons testé les candidats exprimant les épitopes du SARS-CoV-2 pour vérifier leur capacité à provoquer une réponse immunitaire dans le modèle murin. Nos résultats montrent que les candidats vaccins sont sûrs et n'ont pas d'effets négatifs sur le bien-être des animaux. Les candidats vaccins ont été capables de stimuler le système immunitaire et d'induire des réponses immunitaires humorales et cellulaires contre le SARS-CoV-2. La plate-forme de vaccination pourra être adaptée facilement pour délivrer des antigènes émergents tels que ceux des nouvelles variantes SARS-CoV-2.

Contribution à la lutte contre la pandémie actuelle

Nous avons réussi à concevoir un candidat vaccin oral sûr et efficace contre le SARS-CoV-2. Après administration orale, le candidat vaccin stimule le système immunitaire et provoque des réponses humorales et cellulaires. Il peut être facilement adapté à différents antigènes, comme les variantes virales émergentes du SARS-CoV-2. Basé sur des spores de *B. subtilis*, il peut être administré en combinaison avec différentes préparations de spores ciblant plusieurs antigènes du virus en une seule dose.

Projet de recherche

Nouvelle plateforme microfluidique avec biocapteur ADN intégré pour la détection du SARS-CoV-2

Sandrine Gerber, EPFL Lausanne
Francesco Bertoni, Igor Stefanini

Nous avons mis au point un dispositif microfluidique portable pour la détection du virus SARS-CoV-2 non amplifié dans un échantillon de salive humaine avec une sensibilité de 10 aM, basé sur la détection fluorescente d'événements d'hybridation à la surface de biocapteurs d'ADN à base de silice.

Contexte

Covid-19 a fait naître le besoin de méthodes de détection des virus rapides, précises et à grande échelle. Les tests de masse se sont avérés efficaces pour réduire la prévalence de la maladie. Cependant, les diagnostics RT-qPCR de référence, qui nécessitent un personnel spécialisé et un environnement biomédical, ne peuvent être déployés dans les zones à forte densité de population et dans les pays en développement. Un appareil portable pour un dépistage viral massif et rapide est hautement souhaitable.

Objectifs

La conception et l'ingénierie d'une plateforme de microanalyse pour la détection de la charge virale SARS-CoV-2 dans des échantillons de salive humaine, sans recours à l'amplification de l'acide nucléique. Le système cible fournira un dépistage intégré, comprenant l'extraction de l'ARN des échantillons collectés, la capture des séquences virales par des surfaces de détection sensibles et spécifiques, et la lecture par microscopie optique à fluorescence.

Résultats

Nous avons d'abord mis au point un dispositif microfluidique multicomposant pour banc d'essai, composé d'un puits d'entrée, d'une chambre de prétraitement pour l'extraction de l'ARN, d'une chambre de criblage chargée de biocapteurs d'ADN et d'un puits de sortie permettant la lecture par microscopie à fluorescence numérique des événements d'hybridation.

À partir d'une vaste collection de données de séquençage du SARS-CoV-2 (NCBI Nucleotide GenBank), une approche par fenêtres glissantes a permis d'identifier 1 000 sondes ADN ciblant des régions hautement polymorphes du génome du SARS-CoV-2 d'une longueur comprise entre 20 et 50 pb. La sélection *in silico* a permis d'identifier une sonde d'ADN ss de 24 pb de long, spécifique du virus SARS-CoV-2.

Nous avons mis en œuvre des stratégies de fonctionnalisation covalentes pour la conjugaison de la sonde ADN sélectionnée à des lames de borosilicate nues ou recouvertes d'amine. Une variation des unités d'espacement, y compris des composants moléculaires, peptidiques et polymériques, a fourni une méthodologie efficace pour régler avec précision la densité d'hybridation à la surface de détection de l'ADN, avec l'une des densités les plus élevées rapportées jusqu'à présent.

En utilisant des échantillons de salive contenant des concentrations décroissantes de virus SARS-CoV-2, nous avons établi la limite de détection du dispositif de dépistage à six copies par ml (correspondant à 10 aM). En outre, l'absence de signal de lecture pour les échantillons de salive contenant le virus MERS a démontré la capacité de discrimination du système. Après validation de la plate-forme du banc d'essai, nous avons conçu un prototype préindustriel du dispositif de dépistage, intégrant le microscope à fluorescence, le circuit microfluidique et le dispositif de mesure de la bioimpédance. Les développements actuels comprennent une nouvelle conception de l'unité de détection et l'extension des capacités de dépistage à d'autres pathogènes viraux.

Contribution à la lutte contre la pandémie actuelle

La plateforme développée ici permet de dépister le SARS-CoV-2 dans la salive humaine sans avoir recours à l'amplification de l'ARN viral et avec un temps d'analyse total de moins de 15 minutes. Grâce au dispositif automatisé et intégré, le traitement des échantillons et la détection sont accessibles au personnel non spécialisé et peuvent être utilisés en dehors des environnements biomédicaux. La stratégie de fonctionnalisation est indépendante de la séquence de la sonde ADN immobilisée.

Projet de recherche

Nouvelle technologie pour sérologie à large échelle

Sebastian Maerkl, EPFL Lausanne
Isabella Eckerle

Profilage sérologique à grande échelle du SARS-CoV-2 et des CoV humains apparentés à l'aide de nano-essais immunologiques microfluidiques à haut débit

Contexte

La sérosurveillance nécessite l'utilisation d'immunodosages pour la détection d'anticorps spécifiques du virus dans le sang humain. Les tests existants nécessitent l'utilisation de sérum, qui doit être obtenu par une prise de sang veineux effectuée par un professionnel médical, et cette procédure doit généralement être réalisée dans un lieu de soins tel qu'une clinique. Nous avons abordé ces aspects, entre autres, en développant un nouveau test sérologique et en le mettant en œuvre immédiatement dans le cadre d'une étude épidémiologique et virologique conjointe.

Objectifs

Nous voulions développer de nouvelles technologies pour réaliser des immunodosages quantitatifs précis à haut débit et à faible coût. Nous voulions éliminer le besoin de sérum et de prélèvements de sang veineux en développant des approches permettant de collecter des échantillons de sang capillaire pouvant être obtenus par piqûre du doigt. Ces approches devaient être entièrement caractérisées et validées et être déployées dans des programmes de sérosurveillance.

Résultats

Nous avons entrepris de développer une technologie de nouvelle génération pour éliminer les principaux goulets d'étranglement des méthodes de diagnostic moléculaire existantes. Pour ce faire, nous avons développé un système microfluidique à haut débit et à faible coût, capable d'analyser plus de 1000 échantillons en parallèle tout en réduisant le coût du test à 0,06 % pour les réactifs uniquement, par rapport aux tests ELISA standard. Notre nouvelle méthode surpasse les technologies existantes en termes de sensibilité et de spécificité, qui sont parmi les paramètres les plus importants déterminant l'utilité d'un test de diagnostic moléculaire. En outre, nous avons mis au point des étapes de collecte et de traitement d'échantillons en amont qui permettent à des personnes non formées d'effectuer une simple piqûre au doigt, de prélever un volume infime de sang capillaire et d'envoyer cet échantillon par courrier postal pour qu'il soit analysé sur notre plate-forme de diagnostic moléculaire de

nouvelle génération. Cela permet une collecte d'échantillons décentralisée, peu coûteuse, simple et pratique, associée à une analyse centralisée très précise.

Nous avons également analysé le rôle des anticorps s-IgA spécifiques du SARS-CoV-2 produits localement dans la muqueuse nasale et les avons comparés aux anticorps neutralisants fonctionnels. Nous avons démontré qu'une infection antérieure provoquait des réponses en anticorps IgA sécrétoires (s-IgA) beaucoup plus élevées contre le SARS-CoV-2, tandis que la vaccination n'entraînait des réponses s-IgA que chez une minorité d'individus. En outre, le renforcement par une troisième dose de vaccin n'améliore pas ces réponses. Nous avons montré que la protection par neutralisation contre différentes souches de SARS-CoV-2 était plus élevée chez les personnes précédemment infectées que chez les personnes uniquement vaccinées. Il est intéressant de noter que la neutralisation de la souche Omicron BA.5 était comparable chez les personnes dont l'infection par le SARS-CoV-2 avait déjà été confirmée par la souche BA.1 ou Delta. En outre, il existe des preuves solides que le s-IgA contribue de manière substantielle à la neutralisation du virus dans la muqueuse nasale.

En ce qui concerne l'excrétion virale, nous avons démontré que la vaccination avec 2 doses réduisait les charges virales infectieuses chez les personnes infectées par la souche Delta, alors que pour les cas de percée de la souche Omicron BA.1, la réduction de la charge virale infectieuse n'a été observée que chez les personnes ayant reçu un rappel, mais pas chez les personnes vaccinées avec 2 doses par rapport aux personnes non vaccinées.

Contribution à la lutte contre la pandémie actuelle

Nous avons développé et validé de nouvelles technologies permettant une sérosurveillance à grande échelle et les avons déployées pour soutenir les programmes de sérosurveillance. L'utilisation de ce test pourrait contribuer aux conclusions sur la séroconversion dans la population générale ainsi que chez les enfants. Nos résultats sur les charges virales infectieuses indiquent que les vaccins peuvent réduire le risque de transmission des variantes Delta et Omicron BA.1 préoccupantes et avoir un effet bénéfique sur la santé publique au-delà de la protection individuelle.

Projet de recherche

Immunité cellulaire contre le SARS-CoV-2

Christian Münz, Université de Zurich

Silvio Brugger, Daniel Franzen, Ilijas Jelcic, Antonia Mueller, Volker Thiel

Nous avons examiné la réponse immunitaire au pic (S) et à la nucléoprotéine (N) du SARS-CoV-2 ainsi qu'aux auto-antigènes de la sclérose en plaques (SEP) après contact naturel, par rapport au Covid long et après la vaccination Covid-19. Une attention particulière a été accordée à l'auto-immunité induite par l'infection naturelle ou la vaccination.

Contexte

Outre les symptômes des infections des voies respiratoires supérieures, un large éventail de manifestations organiques a été observé après une infection par le SARS-CoV-2. Sur la base de facteurs prédisposants tels que l'âge, les comorbidités, les facteurs génétiques probables et les expositions environnementales, différents pathomécanismes ont été mis en cause, comme les dommages aux cellules et aux tissus par l'infection virale, les effets indirects des réponses immunitaires spécifiques au virus, avec des résultats similaires, et l'induction de réactions auto-immunes.

Objectifs

Nous avons étudié l'immunité associée au SARS-CoV-2 : le phénotype et la spécificité antigénique des cellules T spécifiques après l'infection, la vaccination et dans le syndrome de Covid long et l'induction d'une autoréactivité contre les auto-antigènes du système nerveux central/SEP dans le syndrome de Covid long, après l'infection et la vaccination. Grâce à une recherche d'auto-antigènes à réactivité croisée pour les clones de cellules T spécifiques des antigènes S ou N, nous sommes parvenus à un traitement tentative avec des paraprotéiques chez les patients Covid long.

Résultats

L'infection naturelle et la vaccination par l'ARNm induisent toutes deux des réponses très robustes des cellules T contre la protéine S (infection et vaccination) et la protéine N (infection) du SARS-CoV-2 chez tous les individus examinés. Chez les patients atteints du syndrome de Covid long, plus de 50 % présentent une réactivité contre les auto-antigènes de la sclérose en plaques à un degré comparable à ce que nous observons chez les patients atteints de sclérose en plaques. La caractérisation des cellules immunitaires acquises et l'examen des paramètres cliniques, neurocognitifs, de la fatigue, de la fonction du système nerveux autonome et de la

qualité de vie en relation avec les résultats immunologiques sont en cours.

Deux personnes vaccinées, qui ont développé une SEP après une vaccination à l'ARNm, ont été étudiées en détail. Chez ces deux personnes, l'étude des cellules T spécifiques de l'antigène S dérivées du sang périphérique et des cellules T du liquide céphalo-rachidien (LCR) montre que la vaccination par l'Ag-S est capable d'induire des cellules T CD4+ à réaction croisée qui reconnaissent les autoantigènes de la SEP. La démonstration du mimétisme moléculaire au niveau des clones de cellules T uniques indique que la forte réponse des cellules T spécifiques de l'Ag-S peut provoquer une maladie auto-immune du système nerveux central chez les personnes prédisposées. Cependant, les données épidémiologiques indiquent que de tels événements sont très rares et plus susceptibles de se produire après l'infection naturelle.

Nous avons examiné systématiquement les paramètres cliniques, les déficits neurocognitifs, la fatigue et la qualité de vie et, en parallèle, une batterie de paramètres immunitaires comprenant des changements immunitaires innés et adaptatifs dans un petit groupe de patients atteints du syndrome de Covid long avant et après un mois d'administration de paraprotéiques, pour lesquels des effets immunomodulateurs ont été démontrés précédemment. Nos données préliminaires indiquent que plusieurs des paramètres susmentionnés sont modifiés positivement, mais de préférence chez les jeunes individus.

Des clones individuels de cellules T provenant du LCR des vaccinés susmentionnés sont actuellement examinés dans le cadre d'une approche de découverte d'antigènes non biaisée afin de déterminer s'ils présentent une réactivité croisée contre des cibles humaines, bactériennes et virales.

Contribution à la lutte contre la pandémie actuelle

Nos résultats indiquent que l'infection naturelle et la vaccination par l'ARNm entraînent des réponses robustes des lymphocytes T contre les S- et N-Ag du SARS-CoV-2. Les patients atteints du syndrome de Covid long semblent également présenter des réactions immunitaires croisées contre les autoantigènes du SNC. Les paraprotéiques, les probiotiques et la tolérance spécifique à l'antigène devraient être examinés de manière plus approfondie en tant qu'approches thérapeutiques possibles pour le syndrome de Covid long.

Projet de recherche

Développement d'un radioligand pour l'imagerie TEP de l'ACE2

Cristina Müller, Paul Scherrer Institut, Villigen
Jeffrey Bode, Roger Schibli

Le Covid-19 présente une grande variabilité en termes de susceptibilité, de progression et de gravité des symptômes. Cette grande hétérogénéité peut s'expliquer par les différences interindividuelles dans l'expression des protéines responsables de l'infection des cellules hôtes par le SARS-CoV-2, telles que l'enzyme ACE2.

Contexte

La pandémie de Covid-19 a montré une grande variabilité dans la présentation, la progression et l'issue de la maladie. Une stratification adéquate et précoce des risques est essentielle pour éviter de surcharger les hôpitaux et les USI en vue des futures générations d'infections par le SARS-CoV-2. L'imagerie moléculaire utilisant TEP peut servir à la stratification des risques en évaluant l'expression et la régulation des facteurs clés de la maladie, tels que l'ACE2 – le récepteur d'entrée du SARS-CoV-2 – offrant ainsi des options de traitement personnalisées.

Objectifs

Le récepteur ACE2 est responsable de la susceptibilité de l'individu à l'infection avec SARS-CoV-2. Nous voulions développer un radioligand pour l'imagerie non invasive de l'ACE2 à l'aide de la TEP. Nous voulions fournir aux cliniciens un outil permettant d'étudier la dynamique de l'expression de l'ACE2 en fonction de l'âge, du sexe, de la morbidité préexistante, de la médication et des facteurs environnementaux, et ainsi permettre une stratification du risque.

Résultats

Ce projet a fourni des peptides ciblant l'ACE2 basés sur la structure du DX600, modifiés avec un chélateur pour la complexation d'un radionucléide ($^{68}\text{Ga}/^{67}\text{Ga}$) afin de permettre l'imagerie nucléaire par TEP ou par tomographie par émission monophotonique (SPECT). Parmi ces radiopeptides, ^{67}Ga -HBED-CC-DX600 a montré les caractéristiques les plus prometteuses en ce qui concerne l'absorption dans les cellules exprimant l'ACE2 et les xénogreffes. Comme le radiopeptide n'a pas montré d'absorption indésirable dans les tissus non ciblés, il peut potentiellement être utile pour l'imagerie non invasive de l'ACE2. Bien que ce radiopeptide ait permis d'établir des modèles cellulaires et animaux précliniques et de comprendre les aspects critiques potentiels dans le contexte de l'imagerie de l'ACE2, il ne répondrait pas aux exigences de la

traduction clinique. Parallèlement, nous avons développé un radioligand de faible poids moléculaire à base de ^{18}F pour la visualisation non invasive de l'ACE2 par TEP. Un tel radioligand pourrait potentiellement être produit selon les bonnes pratiques de fabrication (GMP) à l'aide d'un module de synthèse automatique, comme c'est le cas pour la production de produits radiopharmaceutiques destinés aux patients. Bien que le radioligand ait montré des caractéristiques prometteuses, une optimisation supplémentaire de la structure chimique sera nécessaire pour améliorer sa pharmacocinétique et empêcher une accumulation indésirable dans le tractus intestinal. Bien que le radioligand ultime n'ait pas encore pu être identifié, nous sommes convaincus d'atteindre cet objectif dans le cadre d'un projet de suivi qui sera axé sur l'optimisation de la structure principale. En fin de compte, les cliniciens pourraient tirer profit d'un tel agent TEP, non seulement pour évaluer les patients atteints de Covid-19, mais aussi les patients souffrant de maladies cardiovasculaires, afin de leur proposer des options de traitement plus individualisées.

Contribution à la lutte contre la pandémie actuelle

Mettre au point un outil permettant de comprendre l'expression et la régulation de l'ACE2 en tant que facteur prédictif potentiel de l'issue grave de Covid-19. Lorsque nous comprendrons le rôle des acteurs clés dans le contexte d'une infection par le SARS-CoV-2, il sera possible de traiter les conditions défavorables dans certains groupes de population par des interventions spécifiques et de fournir des traitements aux patients à risque. Cela pourra s'avérer utile pour lutter contre les générations futures d'infections virales corona et de maladies cardiovasculaires en général.

Projet de recherche

Vaccin à ARNm optimisé contre le Covid-19

Steve Pascolo, Hôpital universitaire de Zurich

Les vaccins sous forme d'ARNm transcrit in vitro se sont avérés les plus rapides à produire pendant la pandémie de Covid-19. Le 16 mars 2020, Moderna a injecté au premier participant un vaccin ARNm contre le SARS-CoV-2. Le présent projet vise à optimiser davantage les vaccins à ARNm contre le Covid-19.

prédit que nous pourrions vacciner l'ensemble de la population suisse avec seulement 5 grammes d'ARNm codant pour des pointes. Cette quantité d'ARNm pourrait facilement être produite dans une petite infrastructure certifiée GMP en utilisant de petites quantités de réactifs.

Contexte

Pour les vaccins ARNm non répliqués développés par BioNTech, CureVac et Moderna, la quantité d'ARNm par injection est comprise entre 12 et 100 µg. Avec des doses de 100 µg, la vaccination de l'ensemble de la population suisse nécessiterait 2 kg d'ARNm purifié, soit au moins 400 litres de mélange réactionnel de transcription. Ceci n'est pas réalisable facilement et rapidement car cela nécessite des infrastructures coûteuses et de grandes quantités de matières premières. L'ARNm auto-amplifié nécessite des quantités de matériel beaucoup plus faibles que l'ARNm non répliqué.

Objectifs

Nous avons cherché à produire un vaccin ARNm auto-amplifié optimal et sûr pour une administration sous-cutanée, intramusculaire ou intranasale, qui induise une forte réponse anticorps contre le SARS-CoV-2. Les quantités d'ARNm pourraient être mille fois inférieures à celles requises pour les vaccins ARNm non répliqués actuels.

Résultats

Nous espérons identifier une formulation d'un vaccin ARNm contre le SARS-CoV-2 qui induira une forte réponse en anticorps après l'injection d'une très petite quantité d'ARNm du vaccin, de l'ordre d'un nanogramme d'ARNm par souris. Le résultat serait un vaccin ARNm sûr, efficace, polyvalent et peu coûteux contre le coronavirus, qui pourrait également constituer la base de vaccins faciles et rapides à fabriquer contre toute nouvelle maladie virale.

Contribution à la lutte contre la pandémie actuelle

Notre travail fournira une méthode pour concevoir et produire un vaccin ARNm qui peut induire de fortes réponses d'anticorps contre le SARS-CoV-2 avec une quantité minimale d'ARNm injecté. En utilisant cette méthode, nous avons

Projet de recherche

Cheval de Troie pour l'application dans le poumon de thérapies anti-Covid-19

Andreas Plückthun, Université de Zurich

Le virus SARS-CoV-2 est absorbé par les poumons. La protection par réaction immunitaire passive et active serait particulièrement efficace dans cet organe. Nous avons utilisé notre technologie d'adénovirus synthétique avec des aérosols pour atteindre thérapie et vaccination directement dans les poumons.

Contexte

Nous avons mis au point une plate-forme robuste et très polyvalente pour générer des adénovirus non réplicatifs, sans boyaux et de grande capacité, qui peuvent être reciblés pour transduire des types de cellules spécifiques à l'aide d'adaptateurs aux biomarqueurs de la surface cellulaire, utilisés pour délivrer de grandes charges utiles allant jusqu'à 36 kb, telles que des anticorps neutralisants sécrétés (nAbs) et/ou des cocktails de vaccins complexes, générés avec des puretés extrêmement élevées, et recouverts d'un bouclier technique qui réduit la clairance immunitaire.

Objectifs

En utilisant notre système d'administration adressable, reciblé et protégé basé sur un adénovirus sans intestin et sans gènes viraux en aérosols intrapulmonaires, nous avons cherché à l'adapter au tropisme pulmonaire. Pour la thérapie, nous voulions que le poumon produise directement des anticorps thérapeutiques et, pour la vaccination, qu'il produise l'antigène afin de développer une immunité muqueuse et des réponses de mémoire.

Résultats

Nous avons développé et testé plusieurs nouveaux adaptateurs de reciblage adénoviral pour les biomarqueurs présents sur les cellules épithéliales des voies respiratoires (AEC) et les sous-types de cellules présentatrices d'antigènes (APC). Nous avons identifié plusieurs adaptateurs de reciblage qui peuvent déjà être utilisés dans les applications du SARS-CoV-2 au niveau des muqueuses. Cependant, le ciblage le plus efficace était obtenu par l'enrobage avec de la lactoferrine, molécule impliquée dans les infections naturelles d'adénovirus du poumon.

Ensuite, nous avons mis au point un système d'aérosol pour délivrer les particules dans les poumons d'un modèle de souris. Ce système a été comparé à l'administration intratrachéale,

qui devait fournir une estimation indépendante de l'efficacité de l'infection du tissu pulmonaire. Dans les deux cas, une excellente transduction du tissu pulmonaire a été observée, démontrant que cette voie d'administration par aérosol est extrêmement prometteuse.

Troisièmement, nous avons développé des virus à haute capacité pour coder une série de modalités thérapeutiques et des immunogènes. Nous avons généré des constructions codant pour les anticorps anti-spike REGN10933 et REGN10987 en format IgG, mais aussi en format IgA, qui serait particulièrement puissant pour une réponse dans la muqueuse pulmonaire. Nous les avons étudiés dans leur format humain d'origine, mais aussi sous forme de molécule chimérique murinisée pour les tester chez la souris, et nous avons testé le DARPIn MPO420 anti-spike. Dans une deuxième série d'expériences, nous avons comparé différentes constructions de spike en tant qu'immunogènes.

Enfin, nous avons pu montrer chez la souris, en utilisant un aérosol de notre système viral sans intestin et le reciblage optimisé, qu'une excellente expression de l'anticorps thérapeutique est observée dans le poumon, ce qui démontre la validité de ce concept. Notamment, aucune expression n'est observée dans les tissus non ciblés.

Contribution à la lutte contre la pandémie actuelle

La stratégie développée ici pourrait constituer un système très efficace pour la production in vivo d'une modalité thérapeutique et d'un immunogène dans le poumon. Il est possible qu'ils soient plus efficaces que les approches actuelles, en raison de la production et du séjour très long dans le tissu concerné, où ils peuvent avoir un effet protecteur maximal. Les composants étant modulaires, ils peuvent être adaptés à différentes souches, différents virus et même différentes maladies pulmonaires.



Résumé Module 4

Recherche clinique et interventions thérapeutiques pour améliorer le traitement



Giacomo Grasselli, Université de Milan

Emanuela Keller, conseillère en innovation d'Innosuisse, Hôpital universitaire de Zurich

Au début de la pandémie, on ignorait tout de la pathogénèse des complications microvasculaires et du dysfonctionnement des organes dans les cas de Covid-19. Dans le cadre du projet « Immunité innée dans le Covid-19 », Sacha Zeerleder a étudié l'inflammation généralisée dans les cas graves de Covid-19, conduisant à de multiples défaillances d'organes. L'étude a en particulier porté sur l'activation du complément et l'activation subséquente des neutrophiles du système immunitaire inné formant des pièges extracellulaires des neutrophiles (NETs), ainsi que sur la pathogénèse des complications microvasculaires au niveau des cellules endothéliales. L'activation du complément et les marqueurs de NETs augmentent de manière significative avec la gravité de la maladie et sont associés à une issue fatale. Une approche innovante a été mise au point pour mesurer spécifiquement l'ADN libre circulant libéré par les cellules endothéliales dans la grande circulation, ainsi qu'un test à fort potentiel de transfert pour étudier les lésions endothéliales microvasculaires dans d'autres maladies graves telles que la septicémie causée par d'autres agents pathogènes (bactéries et champignons p. ex.). La mesure de l'activation du complément et des marqueurs de NETs est un outil approprié pour évaluer la gravité de la maladie, qui peut aider à en prédire l'issue et à surveiller l'efficacité des interventions thérapeutiques dans le cadre du Covid-19. Les résultats du projet offrent en outre des outils pour surveiller l'inhibition thérapeutique du complément à différents niveaux, ce qui est important pour concevoir des études cliniques pour les traitements du complément qui émergeront dans un avenir proche.

L'objectif du projet « Des sybodies neutralisent des variants du SARS-CoV-2 », dirigé par Philippe Plattet, était de développer des anticorps de « nouvelle génération » de type neutralisant ciblant plusieurs régions fonctionnelles de la protéine Spike (S) du virus afin de bloquer son entrée dans les cellules. Une paire de

nanocorps synthétiques (sybody), Sb#15 et Sb#68, a pu être identifiée. La cryo-microscopie électronique (cryo-EM) a confirmé que Sb#15 et Sb#68 engagent deux épitopes spatialement distincts. Les virus résistants émergent rapidement en présence d'un seul liant. Le sybody bispécifique pourrait non seulement avoir un pouvoir de neutralisation accru, mais aussi atténuer l'émergence de nouveaux mutants d'échappement du SARS-CoV-2. Le projet jette les bases de la conception future d'anticorps à multi-domaines dotés d'un large spectre d'action. La technologie de plateforme pourrait non seulement être d'une importance majeure pour lutter contre le SARS-CoV-2 (et toute nouvelle variante de ce virus), mais aussi être utile contre d'autres virus.

Le projet « Étude des complexes protéine-ARN du SARS-CoV-2 » dirigé par Frédéric Allain permet de comprendre les interactions entre les complexes protéine-ARN, ce qui est important pour le développement de médicaments et pourrait être utile pour les futures pandémies de coronavirus. L'approche multimodale combinant la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) et la réticulation aux ultraviolets couplée à la spectrométrie de masse (XL-MS), ainsi que le développement de modèles basés sur la biologie structurale intégrative, est très innovante. Cette approche, qui vise à cibler spécifiquement l'interface protéine-ARN, intéressera les sociétés pharmaceutiques, car elle offre de nouvelles méthodes de découverte de médicaments.

Le projet « Pronostic du Covid-19 par l'intelligence artificielle », dirigé par Alexander Pollinger, visait à développer un modèle multiomique d'intelligence artificielle basé sur des données d'imagerie, cliniques et de laboratoire. Les chercheuses et chercheurs ont pu recueillir plus de 3000 examens de scanner et de radiographie thoracique de patient-es traités en Suisse, en Italie et aux États-Unis. Des données cliniques et de laboratoire étaient également

disponibles pour plus de 200 de ces examens. Le modèle d'IA, appelé AssessNet-19, a démontré de bonnes performances dans la caractérisation des lésions pulmonaires, l'évaluation de la gravité sur la base d'une échelle standardisée (score de gravité de l'OMS) et la prédiction de la nécessité d'une intubation après 7 jours. Un autre objectif important était de prédire le risque de développer des séquelles graves dans la phase chronique de la maladie (Covid long). Cette approche multiomique basée sur l'IA peut être utile pour la gestion des pandémies actuelles et futures, en vue d'identifier les patient-es risquant de développer des manifestations graves de la maladie, tant dans la phase aiguë que dans la phase chronique. Cela est particulièrement important dans les situations où il existe un décalage notable entre les ressources disponibles et le nombre de patient-es ayant besoin d'une assistance médicale.

L'objectif du projet « Le canakinumab chez les patients diabétiques atteints du Covid-19 », dirigé par Mark Donath, était d'évaluer l'efficacité du canakinumab, un inhibiteur de l'interleukine-1B, chez des patient-es atteints de diabète de type 2 et en surpoids (IMC > 25 kg/m²) hospitalisés pour Covid-19. Les patient-es obèses et diabétiques présentent, en effet, un risque plus élevé de développer des réponses hyperinflammatoires sévères aux infections virales. Les patient-es se sont vus administrer du canakinumab ou un placebo de manière randomisée en plus des soins standards (stéroïdes et/ou antiviraux). Le résultat composite principal de l'étude (durée de survie, ventilation, séjour en USI et hospitalisation au jour 29) n'a pas été atteint, bien que le nombre de décès et la durée de séjour en USI et de ventilation aient été numériquement inférieurs chez les patient-es traités par canakinumab. En outre, les patient-es recevant un traitement anti IL-1B présentaient des niveaux plus faibles de marqueurs de l'inflammation généralisée et un meilleur état métabolique (à savoir qu'ils avaient besoin de doses réduites d'antidiabétiques pour obtenir un contrôle glycémique similaire). L'étude n'était probablement pas assez puissante pour détecter une différence significative dans le résultat composite. Elle montre cependant que le canakinumab peut contribuer à optimiser le contrôle du diabète chez les patient-es en surpoids souffrant d'infections virales et recevant un traitement concomitant aux stéroïdes.

Le projet « Le Conestat alfa pour le traitement du Covid-19 », dirigé par Michael Osthoff, visait à évaluer l'efficacité du Conestat alfa (analogue recombinant de l'inhibiteur de la C1-estérase humain) pour réduire la gravité de la maladie au jour 7 chez des patient-es hospitalisés atteints

de Covid-19. Le Conestat alfa est un puissant inhibiteur du système du complément, du système de contact et du système kinine-kallikréine, qui semblent jouer un rôle dans la progression de la maladie. Sur les 621 patient-es examinés dans cinq centres en Suisse, au Brésil et au Mexique, seuls 85 ont été recrutés. Le comité de surveillance des données et de la sécurité (DSMB) a recommandé l'arrêt prématuré de l'étude après la deuxième analyse intermédiaire planifiée, et ce en raison de disparités persistantes entre les deux groupes de traitement au début de l'étude (malgré la randomisation, l'acuité de la maladie était plus élevée dans le groupe Conestat alfa au départ) et de l'absence de différences dans les résultats de l'étude. En outre, aucune preuve d'interférence significative avec le système du complément et d'autres cascades plasmatiques avec le médicament de l'étude n'a été apportée, remettant ainsi en question l'hypothèse initiale et la raison d'être de l'essai.

Le projet « Prévention des thromboses chez les patients ambulatoires porteurs du SARS-CoV-2 », dirigé par Nils Kucher, a abordé une question clinique très importante. Il est bien connu que le Covid-19 est associé à un risque accru de complications thromboemboliques. Cependant, les indications exactes et le dosage des anticoagulants aux différents stades de la maladie restent à comprendre. L'objectif de l'essai OVID était d'évaluer si la thromboprophylaxie par énoxaparine chez les patient-es ambulatoires présentant un Covid-19 symptomatique pouvait réduire le risque d'hospitalisation et de décès (résultat composite primaire) et celui d'événements cardiovasculaires. Lors de la première analyse intermédiaire prédéfinie, après le recrutement de 475 patient-es (50 % de la taille de l'échantillon cible), le DSMB indépendant a recommandé l'arrêt prématuré de l'étude pour cause de futilité (aucune différence dans les résultats primaires ou dans l'un des résultats secondaires). Les résultats de l'étude ont été publiés dans une revue hautement réputée, ce qui confirme leur pertinence pour la prise en charge des patient-es atteints de Covid-19. Une autre étude similaire (essai ETHICS) ayant été réalisée sur la même population de patient-es, les chercheuses et chercheurs ont procédé à une analyse groupée au niveau des patient-es individuels des essais OVID et ETHICS (691 patient-es au total), laquelle a confirmé l'absence de bénéfice du traitement par énoxaparine par rapport au placebo. Enfin, les chercheuses et chercheurs travaillent à une méta-analyse au niveau de l'étude sur l'ensemble des essais randomisés de thromboprophylaxie chez des patient-es ambulatoires et recueillent également des données sur les résultats à long terme de l'ensemble des patient-es ayant participé à l'essai OVID.

Projet de recherche

Étude des complexes protéine-ARN du SARS-CoV-2

Frédéric Allain, ETH Zurich
Alexander Leitner

Les interactions entre les protéines et l'ARN sont importantes pour la survie et la pathogénicité du SARS-CoV-2. En combinant deux techniques de biologie structurale, nous avons étudié ces interactions en utilisant la protéine de la nucléocapside comme exemple et démontré comment ces interactions peuvent être ciblées pour la découverte de médicaments.

Contexte

Au début de la pandémie, de nombreux aspects des interactions entre les protéines et l'ARN dans les coronavirus étaient inconnus. Une meilleure compréhension de ces interactions permet de comprendre des aspects fondamentaux de la biologie du virus et ouvre de nouvelles possibilités d'interventions thérapeutiques. Sur la base d'une technologie développée précédemment, nous avons entrepris d'étudier les interactions protéine-ARN dans le SARS-CoV-2, en utilisant comme cibles la protéine de la nucléocapside (N) et la protéine non structurale 3 (Nsp3).

Objectifs

Nous voulions étudier les interactions protéine-ARN entre deux protéines virales importantes (N et Nsp3) et leurs ARN correspondants. Les sites de liaison dans ces complexes protéine-ARN seraient localisés et des modèles des complexes seraient construits. Ensuite, des composés (précurseurs de médicaments, appelés fragments) seront identifiés qui se lient aux régions d'interaction et interfèrent donc spécifiquement avec la liaison entre les partenaires.

Résultats

La protéine de la nucléocapside a été la cible principale tout au long de notre projet. Nous avons combiné les techniques de spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) et de réticulation avec la lumière ultraviolette couplée à la spectrométrie de masse (XL-MS) pour étudier l'interaction de la protéine N avec l'une de ses régions cibles dans le génome viral, l'élément s2m. Deux parties différentes de la protéine N (domaines protéiques) connues pour lier l'ARN ont été étudiées séparément et des modèles des deux domaines en complexe avec s2m ont été générés. Avec ces modèles en main, nous avons procédé à l'identification de fragments de médicaments qui se lient aux régions d'interaction des domaines de la protéine N et du s2m, respectivement. La spectroscopie

RMN a permis d'identifier ces composés candidats parmi un ensemble de plus de 600 fragments, révélant des structures chimiques de base qui pourraient être développées à l'avenir pour accroître la force de la liaison et améliorer les propriétés pharmacologiques. En collaboration avec des partenaires du PNR 78, nous essayons actuellement d'obtenir des structures des domaines protéiques et de l'ARN en complexe avec ces fragments de médicaments par cristallographie aux rayons X.

Les connaissances en matière de recherche sur le SARS-CoV-2 ont évolué rapidement. L'un des nouveaux résultats obtenus par d'autres groupes de recherche est que la protéine de la nucléocapside subit un processus appelé séparation de phase liquide-liquide (LLPS). La séparation de phase liquide-liquide entraîne la formation de deux phases liquides à partir d'une solution, généralement sous la forme de gouttelettes plus denses dans un liquide environnant. Dans le contexte du coronavirus, ces processus devraient être importants pour l'emballage du génome ARN à l'intérieur du virus et pour la réplication virale dans l'organisme hôte. Sur la base de ces nouvelles découvertes, nous avons également décidé d'étudier les processus LLPS impliquant la protéine N. Les premiers résultats obtenus dans le cadre de ce projet ont révélé les conditions dans lesquelles les gouttelettes se forment et se dissolvent à nouveau, ainsi que les changements structuraux qui se produisent dans la protéine et l'ARN en interaction lors de la transition d'une phase unique à un état à phases séparées.

En ce qui concerne notre deuxième cible, Nsp3, nous avons réalisé des expériences préliminaires pour identifier les régions de liaison à l'ARN avec des ARN modèles. Il s'est avéré plus difficile de développer des modèles de la même manière que pour Nsp3. Cependant, comme il est apparu que Nsp3 interagit également avec la protéine N, nous avons entrepris d'autres expériences qui relient les deux protéines cibles à la liaison à l'ARN.

Contribution à la lutte contre la pandémie actuelle

Nous avons pu démontrer la validité de notre approche – cibler les interactions protéine-ARN – en générant avec succès des structures de complexes et en identifiant de petites molécules qui se lient aux cibles. Notre approche intéressera les sociétés pharmaceutiques en tant que moyen alternatif de développer des médicaments antiviraux. En outre, l'intérêt pour les LLPS croît rapidement et offre une autre direction pour le développement de médicaments en interférant avec les mécanismes biologiques qui impliquent une séparation de phase.

Projet de recherche

Le canakinumab chez les patients diabétiques atteints du Covid-19

Marc Donath, Hôpital universitaire de Bâle

Les patients atteints de diabète de type 2 et d'obésité présentent une activation chronique immunitaire avec un risque plus élevé de réaction hyperinflammatoire au SARS-CoV-2. Nous avons vérifié si le blocage de l'interleukine-1 β (IL-1 β) à l'aide du canakinumab améliorait les résultats cliniques.

Contexte

CanCovDia, étude multicentrique randomisée en double aveugle contrôlée par placebo avait pour but d'évaluer l'efficacité du canakinumab associé à un traitement standard par rapport à un placebo associé à un traitement standard chez les patients atteints de diabète de type 2 et d'un IMC > 25 kg/m² hospitalisés pour une infection par le SARS-CoV-2.

Objectifs

Les patients ont été assignés au hasard 1:1 à une dose intraveineuse unique de canakinumab ou de placebo. Le canakinumab et le placebo ont été comparés selon une approche de ratio gagnant non apparié basée sur la durée de survie, la ventilation, le séjour en USI et l'hospitalisation au jour 29.

Résultats

116 patients ont été répartis au hasard, soit 58 dans chaque groupe. Un participant de chaque groupe a été exclu de l'analyse primaire. Au moment de la randomisation, 85 patients (74,6 %) étaient traités par dexaméthasone [canakinumab 41 (71,9 %), placebo 44 (77,2 %)]. Le ratio de supériorité du canakinumab par rapport au placebo était de 1,08 (95 % CI 0,69-1,69 ; p=0,72). Au cours des quatre semaines, dans le groupe canakinumab vs placebo, 4 (7,0 %) vs 7 (12,3 %) participants sont décédés, 11 (20,0 %) vs 16 (28,1 %) patients ont été hospitalisés en soins intensifs, 12 (23,5 %) vs 11 (21,6 %) ont été hospitalisés pendant plus de 3 semaines, respectivement. La durée médiane de ventilation à quatre semaines dans le groupe canakinumab vs placebo était respectivement de 10 [IQR 6,0, 16,5] et 16 jours [IQR 14,0, 23,0]. L'hémoglobine glyquée A1c (HbA1c) médiane après quatre semaines dans le groupe canakinumab vs placebo était de 7,40 [IQR 6,65, 8,30] vs 7,50 ([IQR 6,68, 8,33] p=0,955) malgré un nombre plus faible d'antidiabétiques administrés chez les patients traités par canakinumab vs placebo (OR 0,47 [95 % CI 0,23-0,95] p=0,04). Le rapport médian de l'insuline endogène (pmol/L) à quatre semaines dans le groupe canakinumab vs

placebo était de 0,94 [0,59, 1,66] vs 0,64 [0,29, 1,44] (GMR 2,21 [1,09, 4,48] (p=0,029). Le ratio médian par rapport à la CRP et à l'IL-6 de départ était plus faible à 29 jours dans le groupe canakinumab que dans le groupe placebo (GMR 0,47 [0,27, 0,82], p=0,01, et 0,28 [0,11-0,68], p=0,005).

Contribution à la lutte contre la pandémie actuelle

Chez les patients atteints de diabète de type 2 et hospitalisés dû au Covid-19, le traitement par le canakinumab en plus du traitement standard n'a pas entraîné d'amélioration significative du résultat composite principal, malgré un avantage numérique en termes de survie, de ventilation et de durée en USI. Ils ont eu moins besoin de médicaments antidiabétiques pour obtenir un contrôle glycémique similaire. Le canakinumab a été associé à une réduction prolongée de l'inflammation systémique.

Projet de recherche

Prévention des thromboses chez les patients ambulatoires porteurs du SARS-CoV-2

Nils Kucher, Hôpital universitaire de Zurich
Stefano Barco

Les anticoagulants pour la prévention des hospitalisations non planifiées, des décès et des caillots sanguins chez les patients ambulatoires à haut risque (ambulatoires) présentant une Covid-19 symptomatique : l'étude OVID.

Contexte

L'apparition de caillots sanguins est une complication grave du Covid-19 qui peut aggraver la maladie et entraîner la mort. Les patients hospitalisés atteints de Covid-19 reçoivent systématiquement des anticoagulants pour prévenir la formation de caillots sanguins, mais on ne savait pas si les patients ambulatoires à haut risque devaient également recevoir ce traitement. Étant donné que la plupart des patients atteints de Covid-19 sont initialement pris en charge à domicile, les avantages potentiels des anticoagulants pour ces patients n'ont pas été confirmés en l'absence d'essais cliniques assignant les patients à l'une des deux stratégies de traitement (anticoagulants contre pas d'anticoagulants) sur une base aléatoire.

Objectifs

L'étude OVID a émis l'hypothèse d'un bénéfice potentiel des anticoagulants chez les patients atteints de Covid-19, en réduisant potentiellement le nombre d'hospitalisations, principalement dues à des complications thromboemboliques ou au Covid-19, ainsi que le nombre de décès chez les patients recevant des anticoagulants. En outre, nous avons étudié l'impact des anticoagulants sur le développement de caillots sanguins et sur l'évolution des symptômes.

Résultats

À notre connaissance, il s'agit de la première et de la plus grande étude visant à déterminer si l'héparine, un anticoagulant, peut aider à prévenir la formation de caillots sanguins chez les patients atteints de Covid-19 qui sont malades et présentent des symptômes, mais qui ne sont pas hospitalisés. Au total, 472 patients ont été inclus dans 8 centres d'étude dans 2 pays (Suisse et Allemagne) et ont été suivis pendant 90 jours après leur inclusion dans l'étude.

Lorsque la moitié des participants ont été recrutés et que les données ont été collectées, nous avons vérifié si le traitement fonctionnait suffisamment bien pour poursuivre l'étude. Le groupe indépendant chargé de superviser l'étude a recommandé d'arrêter l'étude prématurément sur la base de critères

statistiques préétablis. Il a déterminé que les chances de trouver un avantage clair à l'utilisation de l'énoxaparine pour prévenir les caillots sanguins dans cette étude étaient très faibles, compte tenu des hypothèses de conception initiales de l'étude. Les résultats de l'étude OVID ont montré que l'utilisation de l'énoxaparine ne réduisait pas le risque d'hospitalisation précoce, quelle qu'en soit la raison. Le risque global d'hospitalisation précoce non planifiée liée au Covid-19 était de 3,4 %, sans différence entre les groupes de traitement.

Notre étude, ainsi que les résultats d'études similaires utilisant différents anticoagulants, ne plaide pas en faveur de l'utilisation systématique d'anticoagulants pour les patients atteints de Covid-19 qui ne sont pas hospitalisés, car cela pourrait ne pas prévenir les complications graves dues au Covid-19, entraînant des hospitalisations non planifiées.

En outre, nous avons montré qu'un traitement précoce par anticoagulants n'améliorait pas l'évolution des symptômes et leur résolution. Bien que nos résultats indiquent une réduction des caillots sanguins chez les patients ambulatoires atteints de Covid-19 qui ont reçu des anticoagulants (0,4 % contre 1,7 % sans anticoagulants), d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Contribution à la lutte contre la pandémie actuelle

Les résultats de cette étude ont montré que l'utilisation d'un type d'anticoagulant de faible poids moléculaire ne semblait pas empêcher l'aggravation de l'état des patients atteints de Covid-19 et la nécessité d'aller à l'hôpital. En outre, elle n'a pas accéléré la résolution des symptômes et un patient sur six a présenté des symptômes respiratoires résiduels 90 jours après l'administration du Covid-19. Sur la base de ces résultats, il n'est pas recommandé d'utiliser systématiquement des anticoagulants pour les patients atteints de Covid-19 qui ne sont pas hospitalisés.

Projet de recherche

Le Conestat alfa pour le traitement du Covid-19

Michael Osthoff, Hôpital universitaire de Bâle

Une réaction inflammatoire démesurée lors d'une infection par le coronavirus SARS-CoV-2 peut altérer le fonctionnement du poumon au point de nécessiter une ventilation artificielle. Ce projet a étudié le Conestat alfa, un médicament anti-inflammatoire, chez les patients atteints du Covid-19.

Contexte

Une réaction inflammatoire excessive semble être la principale raison de l'évolution du Covid-19 en une insuffisance respiratoire. Le Conestat alfa est une protéine de l'organisme produite par synthèse qui bloque plusieurs des systèmes inflammatoires exagérément actifs dans le Covid-19. L'utilisation de cette protéine dans un modèle animal pour le coronavirus a déjà permis aux chercheuses et chercheurs d'obtenir des résultats prometteurs.

Objectifs

L'étude PROTECT-COVID-19 a examiné si l'administration de Conestat alfa à l'être humain peut prévenir les formes graves de la maladie et éviter la mise sous ventilation artificielle chez les patients Covid-19 hospitalisés. En plus des analyses d'efficacité et de tolérance, l'ampleur de l'inflammation sur une période de 4 semaines après l'inclusion dans l'étude était également examinée.

Résultats

Cet essai international, multicentrique, randomisé et ouvert a recruté 84 participants atteints de Covid-19 modérée à sévère en Suisse, au Brésil et au Mexique à partir d'août 2020. Les participants ont été randomisés entre un traitement par Conestat alfa pendant trois jours en plus du traitement standard ou le traitement standard seul. La plupart des patients ont reçu de la Dexaméthasone comme traitement standard, et le Remdesivir a été utilisé occasionnellement. Conestat alfa a été bien toléré sans aucun signal de sécurité malgré le choix d'une dose journalière plus élevée que celle autorisée. L'essai a été interrompu prématurément en septembre 2021 à la suite d'une deuxième analyse intermédiaire planifiée qui a démontré des déséquilibres de base importants dans les deux groupes de traitement (par exemple, la gravité de la maladie était plus élevée dans le groupe Conestat alfa au début de l'essai) et aucune différence dans le critère d'évaluation principal et un critère d'évaluation secondaire clé. Par conséquent, l'objectif initial de recruter

120 patients a été jugé insuffisant pour montrer une différence dans le critère de jugement principal, compte tenu des déséquilibres observés au départ. D'autres arguments pour mettre fin à l'essai ont été l'introduction de traitements efficaces supplémentaires tels que les anticorps monoclonaux dans la seconde moitié de 2021 et le fait que l'analyse des systèmes inflammatoires a indiqué que le régime de traitement Conestat alfa choisi n'a pas été en mesure de réduire l'inflammation de manière significative par rapport au groupe de contrôle.

Contribution à la lutte contre la pandémie actuelle

Les médicaments prévenant l'insuffisance pulmonaire induite par le Covid-19 jouent un rôle important. Actuellement, la dexaméthasone, le tocilizumab et le baricitinib se sont tous révélés efficaces pour traiter les cas modérés à sévères de Covid-19 et prévenir la médecine intensive et la ventilation mécanique. Les résultats de cette petite étude ne soutiennent pas l'utilisation de Conestat alfa pour améliorer la réaction inflammatoire exagérée, bien qu'un essai plus important soit souhaitable.

Projet de recherche

Des sybodies neutralisent des variants du SARS-CoV-2

Philippe Plattet, Université de Berne
Dimitrios Fotiadis, Markus Seeger

L'objectif était de générer des anticorps de nouvelle génération composés de points d'ancrage multiples pour bloquer l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules. La petite taille des anticorps peut permettre une meilleure pénétration dans les tissus, une meilleure gestion des mécanismes de résistance virale et la production de nouveaux médicaments.

Contexte

La pandémie de Covid-19 a provoqué une crise sanitaire et économique mondiale sans précédent. Étant donné qu'aucun vaccin ou thérapie n'était disponible au début du projet, il était urgent de développer de nouveaux traitements. L'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule est contrôlée par la protéine spike (S) ancrée dans l'enveloppe virale. La protéine S se lie à un récepteur situé sur la cellule cible, ce qui entraîne l'injection de matériel génétique du virus dans la cellule. Cette protéine S est une cible majeure pour la production d'anticorps par le système immunitaire en réponse à l'infection.

Objectifs

Notre projet se concentrait sur le développement d'une « nouvelle génération » d'anticorps neutralisants qui bloquent l'entrée du virus dans la cellule. Les anticorps générés dans le cadre de ce projet sont conçus pour contenir plusieurs mini-domaines dérivés d'anticorps produits par des lamas. Ces anticorps sont fusionnés et ciblent simultanément plusieurs régions fonctionnelles de la protéine S.

Résultats

Nous avons rapporté l'identification d'une paire de nanocorps synthétiques (sybody), Sb#15 et Sb#68, qui peuvent se lier simultanément au RBD de la pointe du SARS-CoV-2 et neutraliser efficacement les virus pseudo-typés et vivants en interférant avec l'interaction de l'ACE2. La cryo-EM confirme que Sb#15 et Sb#68 engagent deux épitopes spatialement distincts, ce qui influence la conception rationnelle de constructions de fusion bispécifiques et tri-bispécifiques qui présentent une puissance de neutralisation jusqu'à 100 et 1 000 fois plus élevée, respectivement. La cryo-EM du complexe sybody-spike révèle en outre une nouvelle conformation RBD vers le haut. Alors que des virus résistants émergent rapidement en présence d'un seul liant, aucune variante d'échappement n'est observée en présence du sybody bispécifique.

Les constructions bispécifiques multivalentes augmentent encore le pouvoir de neutralisation contre les variantes du SARS-CoV-2 qui circulent dans le monde entier et qui posent problème. Notre étude a illustré la puissance des fusions de nanocorps multivalents et biparatopiques pour le développement potentiel de stratégies thérapeutiques qui atténuent l'émergence de nouveaux mutants d'échappement du SARS-CoV-2.

Contribution à la lutte contre la pandémie actuelle

Ces anticorps multidomains peuvent présenter une efficacité thérapeutique inégalée en raison de plusieurs facteurs : une activité neutralisante supérieure aux anticorps conventionnels grâce à leurs multiples points d'ancrage sur la protéine S, une réduction du risque de développement de virus résistants grâce à l'attaque multidirectionnelle, la possibilité prometteuse de développer un médicament qui pourrait être directement inhalé, et une approche technologique pour produire des anticorps neutralisants contre le SARS-CoV-2 d'autres coronavirus.

Projet de recherche

Pronostic du Covid-19 par l'intelligence artificielle (IA)

Alexander Pöllinger, Inselspital Berne
James Duncan, Mauricio Reyes, Nicola Sverzellati

L'analyse des images pulmonaires basée sur l'IA améliore l'évaluation de la gravité de la maladie, réduisant ainsi la surcharge des unités de soins intensifs grâce à des critères d'admission normalisés pour les patients atteints de Covid-19. Il est essentiel de développer la recherche sur l'IA pour l'intégrer dans la pratique clinique.

Contexte

La segmentation automatisée du Covid-19 et la quantification de l'atteinte pulmonaire à l'aide de l'apprentissage profond sont prometteuses. Cependant, il existe des disparités entre les études des cliniciens et celles des communautés de l'IA. L'intégration de l'IA dans la pratique clinique nécessite de relever les défis liés à la classification de la gravité, à la caractérisation des lésions pulmonaires, à l'intégration des données d'imagerie multimodale, à la quantification robuste de la gravité de la Covid long et à la compréhension des phases aiguës à chroniques.

Objectifs

Cette étude visait à développer une approche modulaire basée sur l'IA pour modéliser l'état actuel d'un patient et prédire l'évolution à court et à long terme. Les objectifs spécifiques étaient d'établir un système d'évaluation de la gravité basé sur l'échelle de progression clinique de l'OMS, de prédire si les patients ont besoin d'une intubation après sept jours sur la base des images médicales de base, et de créer un modèle d'IA pour prédire la gravité de la maladie de Covid-19 dans la phase chronique.

Résultats

Notre modèle d'IA, AssessNet-19, a obtenu un score F1 de $0,76 \pm 0,02$ pour la classification de la gravité dans l'ensemble d'évaluation, ce qui était supérieur aux trois radiologues thoraciques experts ($F1=0,63 \pm 0,02$) et au modèle de segmentation des lésions à classe unique ($F1=0,64 \pm 0,02$). En outre, la segmentation multi-classe automatisée des lésions AssessNet-19 a obtenu un score de Dice moyen de 0,70 pour l'opacité en verre (GGO), 0,68 pour la consolidation, 0,65 pour l'épanchement pleural et 0,30 pour les structures en forme de bande par rapport à la vérité de terrain. En outre, il a obtenu une grande concordance avec les radiologues pour quantifier l'étendue de la maladie avec un Kappa de Cohen de 0,94, 0,92 et 0,95.

Les transformateurs de vision transférables guidés par les masques GGO et CON ont obtenu un score F1 de 0,6972 et un AUC de 0,7452 pour la tâche de prédiction de l'intubation à 7 jours dans l'ensemble de test. Il surpasse le transformateur de vision formé sur les DRR et testé sur les XR avec un score F1 de 0,5819 et un score AUC de 0,6785. En outre, le transformateur de vision transférable guidé par le masque GGO et CON génère des cartes d'attention naturelles avec les résultats de prédiction, montrant les régions importantes pour la prédiction du modèle.

Contribution à la lutte contre la pandémie actuelle

Un ensemble de données multicentriques sur le Covid-19 : des données radiologiques, cliniques et de laboratoires diverses, qui réduisent les biais et améliorent la généralisabilité avec des cas variés, des sévérités différentes, des sources de tomodensitométrie et l'utilisation d'un produit de contraste. Un nouveau modèle radiomique multi-classes d'IA comprenant sept lésions pulmonaires pour évaluer la gravité de la maladie sur la base de l'échelle OMS-CPS détermine plus précisément la gravité des patients qu'un modèle à classe unique et que l'évaluation des radiologues.

Projet de recherche

Immunité innée dans le Covid-19

Sacha Zeerleder, Inselspital Berne

Au début de la pandémie, la pathogenèse des complications microvasculaires et du dysfonctionnement des organes chez le Covid-19 n'était pas connue. Identifier les principaux acteurs de l'inflammation systémique chez le Covid-19 est essentiel pour identifier les cibles des interventions thérapeutiques.

Contexte

Le Covid-19 sévère se caractérise par complications microvasculaires qui entraînent un dysfonctionnement des organes. D'autres maladies caractérisées par une inflammation systémique accompagnée de complications microvasculaires nous ont appris que l'activation du complément ainsi que l'activation des neutrophiles sous la forme de pièges extracellulaires à neutrophiles (NET) est une force motrice dans le processus. Nous avons démontré que l'inhibition thérapeutique du complément réduit l'inflammation systémique en bloquant le complément et inhibe la formation de PNE.

Objectifs

Nous avons démontré que l'inflammation systémique accompagnée de complications microvasculaires dans le Covid-19 est due à l'activation du complément et à la formation subséquente de TNE. Nous avons cherché à évaluer l'activation du complément et les TNE dans le plasma de patients Covid-19 et à déterminer si ces marqueurs permettent d'évaluer la gravité de Covid-19, de prédire son issue et de suivre l'efficacité de la thérapie.

Résultats

Nous avons mis en évidence une activation du complément et une activation des neutrophiles sous la forme de NETs chez les patients atteints de Covid-19. L'activation du complément et les marqueurs des NETs augmentent de manière significative avec la sévérité de la maladie et sont plus élevés chez les patients décédés. Il est intéressant de noter que chez les patients atteints d'une maladie légère, les marqueurs d'activation du complément n'augmentaient que marginalement par rapport aux témoins sains et se normalisaient avec le temps, alors que les marqueurs de NETs chez ces patients étaient comparables à ceux des témoins sains. Chez les patients atteints d'une maladie modérée, les marqueurs de l'activation du complément et des TNE étaient significativement plus élevés à l'admission que chez les témoins, mais ils ont

ensuite diminué avec le temps et les marqueurs des TNE se sont même normalisés. Chez les patients atteints de Covid-19 sévère, ces marqueurs ont augmenté de manière significative à l'admission et sont restés élevés tout au long de la période d'observation, les niveaux les plus élevés étant observés chez les patients décédés. Ces données démontrent que le complément et les TNE sont parmi les principaux moteurs de l'inflammation systémique entraînant des complications microvasculaires et un dysfonctionnement ultérieur des organes chez les patients atteints de la maladie de Covid-19.

Pour évaluer les complications microvasculaires chez Covid-19, il faut procéder à l'histopathologie des biopsies tissulaires. Les complications microvasculaires aboutissent finalement à la mort des cellules endothéliales. Nous avons démontré par le passé que, par un processus hautement régulé, l'ADN est activement libéré des cellules mortes dans la circulation et peut être évalué en tant qu'ADN libre de cellules dans le plasma. Nous émettons l'hypothèse que la mort des cellules endothéliales entraîne la libération d'ADN spécifique aux cellules endothéliales. En nous basant sur les schémas de méthylation différentielle propres à chaque tissu et en utilisant la PCR numérique en gouttelettes, nous avons mis au point un test permettant de mesurer spécifiquement l'ADN libre de cellules libéré par les cellules endothéliales dans la circulation. En effet, nous démontrons que la quantité d'ADN des cellules endothéliales dans la circulation des patients atteints de la maladie de Covid-19 peut être détectée et qu'elle augmente de manière significative avec la gravité de la maladie, les niveaux les plus élevés étant observés chez les patients décédés. Ces résultats démontrent que ce test permet d'évaluer le dysfonctionnement endothélial et/ou la mort dans le plasma.

Contribution à la lutte contre la pandémie actuelle

Nous avons pu identifier le complément et les neutrophiles comme les principaux moteurs de l'inflammation systémique et du dysfonctionnement des organes. La mesure de l'activation du complément et des marqueurs des TNE est un outil approprié pour évaluer la gravité du Covid-19. Nous disposons d'un outil permettant d'évaluer le dysfonctionnement vasculaire au niveau moléculaire en mesurant l'ADN des cellules endothéliales circulantes chez les patients atteints de Covid-19. Les tests développés seront utiles pour contrôler l'efficacité des interventions thérapeutiques.



Mentions légales

Rédaction

Marcel Salathé, Président du comité de direction du PNR 78
Mark Baecher, Responsable du transfert de connaissances en collaboration avec le comité de direction du PNR 78

Modalité de citation recommandée

Comité de direction du PNR 78 (2023) : Rapport de synthèse du Programme national de recherche « Covid-19 » (PNR 78), Fonds national suisse, Berne

Disclaimer

Les équipes de recherche sont responsables des résultats des travaux de recherche menés, et le comité de direction des conclusions du programme, qui peuvent diverger de celles du Fonds national suisse.

Comité de direction

Marcel Salathé, EPFL Lausanne (président)
Conseillère à l'innovation d'Innosuisse : Bettina Ernst, Preclin Biosystems SA
Recherche clinique : Giacomo Grasselli, Università degli Studi di Milano (Italie)
Conseillère à l'innovation d'Innosuisse : Emanuela Keller, Université de Zurich
Immunologie/Virologie : Olivier Terrier, Centre International de Recherche en Infectiologie, Lyon (France)
Développement de médicaments et de vaccins / Diagnostiques : Barbara Rath, Vaccine Safety Initiative Berlin (Allemagne) et Université de Bourgogne Franche Comté (France)
Épidémiologie / Santé publique : Annelies Wilder-Smith, Université de Heidelberg (Allemagne) et membre du comité de direction du PNR 80 « Covid-19 et société »

Représentant du Conseil national de la recherche

Nicolas Rodondi, Université de Berne

Manager du programme

Martin Christen, FNS Berne
Yvonne Rosteck, FNS Berne (novembre 2022 jusqu'à mars 2023)
Pascal Walther, FNS Berne (jusqu'à novembre 2022)

Représentante de l'administration fédérale

Simonne Rufener, Office fédéral de la santé publique OFSP, Berne
Mirjam Mäusezahl, Office fédéral de la santé publique OFSP, Berne (jusqu'à mai 2023)

Responsable du transfert de connaissances

Mark Baecher, Life Science Communication SA, Zurich

Programmes nationaux de recherche (PNR)

Les PNR apportent des contributions scientifiques pour résoudre des problèmes urgents d'importance nationale. Ils sont définis par le Conseil fédéral, durent six ou sept ans et sont dotés de 10 à 20 millions de francs. Les PNR ont une orientation interdisciplinaire et transdisciplinaire. Les projets et les groupes de recherche sont coordonnés dans l'optique d'atteindre un même objectif global où le transport de savoir et de technologie occupe une place prépondérante.

Le Fonds national suisse

Sur mandat de la Confédération, le Fonds national suisse (FNS) encourage la recherche dans toutes les disciplines scientifiques. En 2022, il finançait 5'500 projets auxquels participaient plus de 20'000 scientifiques (pour un totale de 910 millions de francs). Par l'allocation compétitive de fonds publics, le FNS contribue à une recherche suisse de haute qualité.

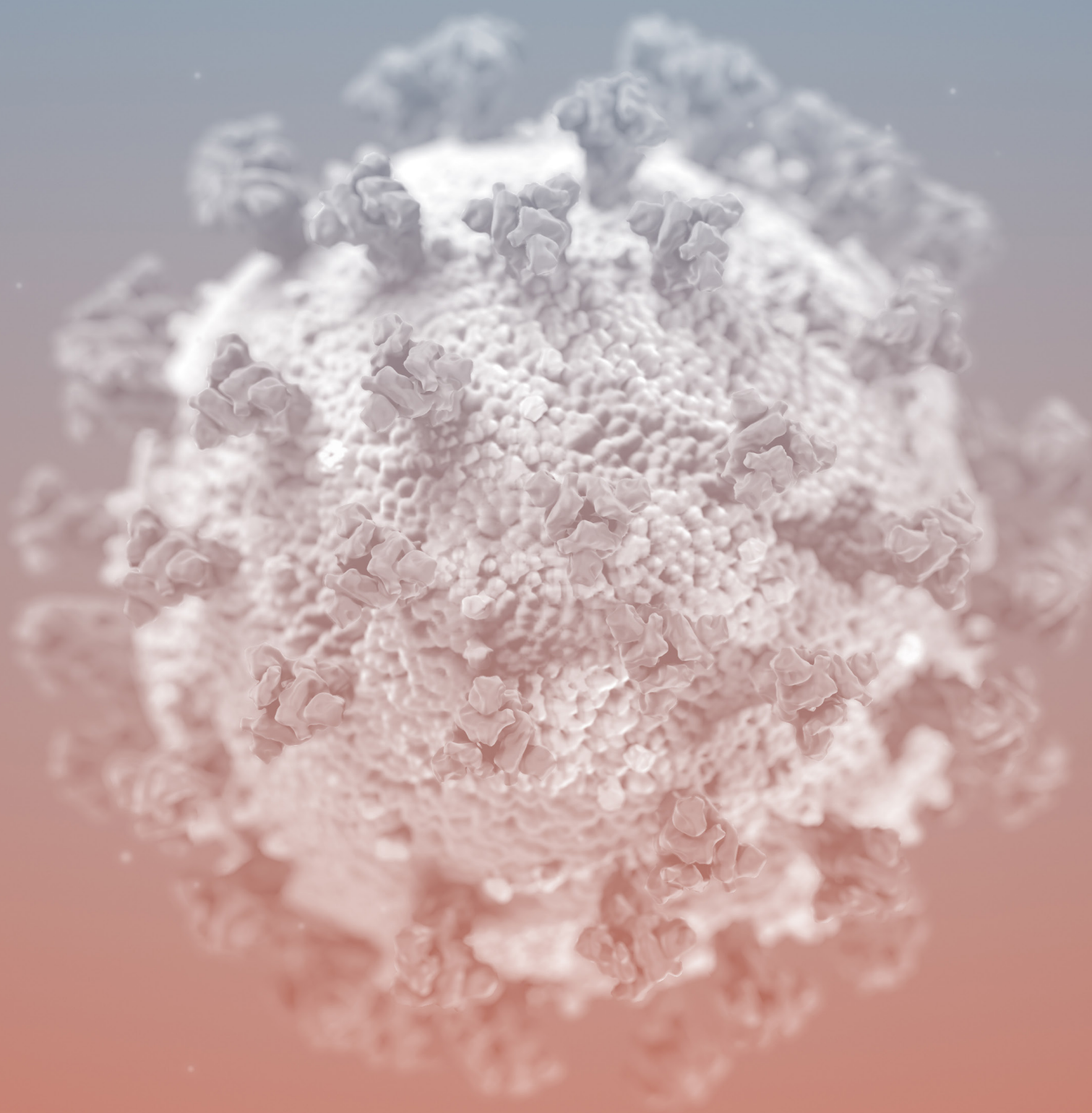
ISBN : 978-3-907087-74-9

DOI : https://doi.org/10.46446/Publication_pnr78.2023.fr

www.fns.ch

© 2023. Cette œuvre est placée sous licence Creative Commons BY-NC-ND.

Les textes sont sous licence CC BY-NC-ND. Ils peuvent être raccourcis pour autant que cela soit mentionné explicitement. Nous souhaitons être brièvement informés de toute reproduction numérique ou imprimée des textes : pnr78@snf.ch. Les droits relatifs aux infographiques, photographies et illustrations restent chez leurs auteurs. Toute réutilisation est interdite sans leur accord.



Fonds national suisse
Wildhainweg 3, Case postale
CH-3001 Berne
www.fns.ch
www.pnr78.ch