

LA MOBILISATION DE LA RECHERCHE VÉTÉRINAIRE SUR LA COVID-19

COMMITMENT OF VETERINARY RESEARCH ON COVID-19

Par Bernard CHARLEY¹ et Hubert LAUDE¹

(Résumé de la séance académique du 28 avril 2022)

Mots-Clés : coronavirus, COVID-19, recherche vétérinaire, Académie vétérinaire de France

Key-Words: coronavirus, COVID-19, veterinary research, French veterinary academy

Dès le début de la pandémie de COVID-19, les vétérinaires se sont mobilisés pour participer à l'effort national de lutte contre cette maladie et l'Académie vétérinaire de France (AVF) s'en est largement fait l'écho (<https://academie-veterinaire-defrance.org/les-dossiers-de-lavf/coronavirus-et-covid-19>). Citons par exemple la fourniture par des cabinets vétérinaires d'équipements d'assistance respiratoire à des hôpitaux qui en manquaient, ou l'offre de service des laboratoires vétérinaires de diagnostic et d'analyse de réaliser des tests PCR de détection du virus SARS-COV-2, à une époque où les structures médicales ne parvenaient pas à répondre totalement à la demande, offre relayée au plus haut niveau de l'état par l'AVF (<https://academie-veterinaire-defrance.org/communiqués-de-presse/realisation-des-tests-covid-19-par-les-structures-veterinaires>).

Sous l'impulsion de son président 2020 Jean-Luc Angot, l'AVF s'est elle-même fortement mobilisée (Angot, 2021), produisant un nombre important de communiqués de presse et d'avis académiques, ainsi que des communiqués et avis interacadémiques, sur les coronavirus et la COVID-19 (Académie vétérinaire de France, 2021). La mise en place de la Cellule COVID-19 a également mobilisé nombre de membres de l'AVF en regroupant de nombreuses informations scientifiques et mises au point bibliographiques disponibles sur le site de l'AVF (Dhenain, 2021).

Sous l'impulsion de son rédacteur en chef, le Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France a publié une trentaine d'articles originaux sur les coronavirus écrits par des membres de l'AVF et regroupés en un numéro spécial 2020-2021 de plus de 200 pages intitulé « Coronavirus et coronaviroses : des animaux aux hommes » (Dupouy-Camet, Gharbi, Soula & Jégou, 2021).

Il en a été de même de la « recherche vétérinaire », à savoir des équipes de recherche ayant pour but de travailler sur les maladies animales et non sur des maladies humaines (équipes de recherche des Écoles nationales vétérinaires, de l'INRAE, de l'Anses, etc..), mais qui ont décidé en urgence de répondre aux appels à projets nationaux de recherche sur la COVID-19. Le but de la séance académique du 28 avril 2022 était d'illustrer cette mobilisation, de façon évidemment non exhaustive, en choisissant parmi les quelques 300 projets de recherche sélectionnés et financés par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR ; <https://anr.fr/fileadmin/documents/2022/ANR-Bilan-covid2019-01022022.pdf>), tout en sachant que d'autres organismes français ont également financé en urgence de nombreux autres projets de recherche sur la Covid.

Dans un premier temps, **Hubert Laude**, membre du bureau du comité scientifique de l'ANR pour les appels à projets de recherche sur la COVID-19 a présenté les moyens mis en œuvre pour soutenir l'effort de recherche national en réponse à la pandémie (en articulation avec le MESRI et le consortium REACTING sous l'égide de l'INSERM). A partir de mars 2020, cinq appels d'offre ont été ouverts : trois appels d'offre dédiés (flash COVID, RA-COVID et Résilience COVID), un axe Priorité COVID dans l'édition 2021 de l'appel d'offre générique, et un appel d'offre plus restreint en partenariat avec le CNRS-Liban. Leurs modalités respectives présentaient des différences en termes d'objectifs et de durée de financement, reflétant le souci de l'ANR d'adapter ces instruments à l'urgence de la situation mais aussi à la diversité et à l'évolution continue des questions scientifiques au fil de la pandémie. Ces appels d'offres couvraient un champ thématique assez exhaustif, allant de la pathobiologie à la sociologie - enjeux socio-économiques et

1. Académie vétérinaire de France.

Courriels : bernard.charley78@yahoo.fr & hubert.laude@numericable.fr

gestion de l'épidémie- en passant par l'épidémiologie, la virologie moléculaire, l'immunologie, etc. Les projets de recherche clinique, essais thérapeutiques, constitution de cohortes, ne rentraient pas dans le périmètre d'action, car financés soit par le PHRC (programme hospitalier de recherche clinique) soit à l'échelon européen.

Au total, sur 1 179 projets, 317 ont été sélectionnés en vue d'un financement, pour un montant total de 47 M€. Un décompte provisoire permet de recenser environ 300 publications scientifiques issues de travaux financés. La mobilisation de la recherche vétérinaire en réponse à cette pandémie humaine mérite d'être soulignée. En effet, une douzaine de projets impliquant les ENV, l'INRAE, l'ANSES ou le CIRAD ont été sélectionnés lors des appels d'offre dédiés.

Dans la seconde partie de la séance, trois projets de recherche financés par l'ANR ont été présentés.

Romain Volmer, enseignant-chercheur à l'ENV de Toulouse et membre de l'UMR ENVT INRAE Université de Toulouse « Interactions hôtes agents pathogènes » a résumé l'avancée du projet « TIMING » (ANR-20-COV5-0004) « Cinétique de la réponse interférons de type I lors de l'infection par le SARS-COV-2 : conséquences physiopathologiques et thérapeutiques », projet réalisé en collaboration avec des équipes ANSES de Nancy et avec le National Infection Service de Salisbury (Royaume-Uni). Les interférons (IFN) de type I sont les principales cytokines antivirales produites dès le début de l'infection virale. En utilisant un modèle animal d'infection SARS-COV-2 chez le hamster doré, cette équipe a montré que l'administration intranasale précoce d'IFN recombinant, avant le début de l'infection ou avant l'apparition des signes cliniques, réduisait leur importance (perte de poids), la charge virale et les lésions pulmonaires. Une administration tardive d'IFN par voie nasale n'aggrave pas les signes cliniques. Ces résultats montrent les limites des traitements aux interférons de type I administrés contre le SARS-COV-2 et contribuent à l'interprétation des essais cliniques démontrant peu ou pas d'efficacité des interférons de type I chez les patients atteints de la COVID-19 (Bessière *et al.* 2021).

Le deuxième exposé a été présenté par **Bernard Delmas**, chercheur dans l'UMR INRAE Virologie et Immunologie Moléculaires à Jouy-en-Josas. Le projet SARS2BlockEntry (ANR Flash) qu'il anime en collaboration avec plusieurs laboratoires¹ vise à développer des nanoligands capables de bloquer l'interaction entre la protéine de spicule S du virus et son récepteur, la protéase membranaire ACE2. De tels nanoligands, en raison de leurs propriétés physicochimiques (taille, stabilité, etc.) sont potentiellement utilisables comme agents antiviraux ou capables de bloquer la dissémination du virus. Deux stratégies ont été mises en œuvre, ayant recours d'une part à des nanoanticorps, constitués d'un domaine de chaîne lourde d'immunoglobulines, telles qu'en produisent les camélidés, ou d'autre part à

des protéines artificielles constituées d'hélices alpha définissant une surface d'interaction de séquence variable, appelés aReps. Ces molécules sont obtenues par criblage d'affinité d'une banque de phages générés à partir d'un sérum de lama immunisé avec le domaine de la protéine S se liant au récepteur, ou d'une banque synthétique de phages codant pour ces aReps. Leur activité antivirale est ensuite mesurée dans un test de neutralisation en culture de cellule. Plusieurs molécules candidates dotées d'une haute affinité, proche du nanomolaire, ont ainsi été obtenues. L'une des aReps a montré une activité protectrice substantielle par administration intranasale dans un modèle animal d'infection par le SARS-COV2, le hamster. Ces résultats sont d'autant plus encourageants que l'activité de ces nanoligands peut être renforcée via une approche d'ingénierie génétique (Thébault *et al.* 2022).

Le dernier exposé, présenté par **Eric Leroy**, membre de l'AVF et co-responsable du département « biologie des infections virales » (UMR MIVEGEC Université de Montpellier, IRD, CNRS), avait pour sujet : "L'infection des animaux de compagnie par le SARS-COV-2" (projets CoVet ANR RA-COVID-19 n°2 et Spillback ANR-20-COV2-0003-01). Ces deux projets font suite à d'autres travaux publiés menés en Afrique et en Asie sur les cycles naturels du SARS-COV-2 chez plusieurs espèces animales sauvages et domestiques (Ferasin *et al.* 2021 ; Fritz *et al.* 2021 ; Fritz *et al.* 2022). L'objectif du projet CoVet est de mener une enquête sérologique temporelle à grande échelle de l'infection des animaux de compagnie par le SARS-COV-2 tout au long de la deuxième vague épidémique à COVID-19 en France. L'étude s'est déroulée entre novembre 2020 et juin 2021 et a permis de collecter environ 6 500 échantillons sanguins de diverses espèces animales (chiens, chats et autres petits mammifères) provenant de l'ensemble des régions de France. Ce projet permettra de déterminer la fréquence des contaminations des animaux de compagnie à partir de leurs propriétaires ainsi que la variabilité de ces infections en fonction de l'espèce animale ou de tout autre facteur de risque. Le projet « Spillback », quant à lui, a pour objectif principal d'enquêter sur le risque d'introduction et d'« endémisation » du SARS-COV-2, directement ou par le biais des animaux domestiques, dans la faune animale des forêts tropicales humides de République du Congo. Le projet s'intéresse à tous les acteurs susceptibles d'intervenir dans la chaîne des événements pouvant conduire à l'introduction du SARS-COV-2 dans la faune animale du Congo depuis les personnes malades. Après un suivi de 10 mois, le projet a permis de collecter et d'analyser des échantillons biologiques d'animaux sauvages (chauves-souris, rongeurs, carnivores, mustélidés, pangolins ...) et des animaux domestiques vivant dans l'entourage de propriétaires et d'éleveurs malades de COVID-19. L'ensemble de résultats obtenus, non encore publiés, montre tout le bénéfice que l'on pourrait tirer d'un dépistage systématique, et si possible massif, du SARS-COV-2 chez l'animal.

1. 2BC Université Paris-Saclay, AFMB Université d'Aix-Marseille et Virologie École Nationale Vétérinaire d'Alfort

BIBLIOGRAPHIE

- Académie vétérinaire de France. Communiqués de presse consacrés au SARS-COV-2 (mars 2020-février 2021). In : Coronavirus et coronaviroses : des animaux aux hommes. Dupouy-Camet J, Gharbi M, Soula JJ, Jegou JP, éditeurs. Numéro Spécial Coronavirus. Bull Acad Vét France : 2021, pp 202-214
- Angot JL. Animer l'académie vétérinaire de France en 2020, année de crise. Bull. Acad. Vét. France. 2021 ; 174: 12-13
- Bessière P, Wasniewski M, Picard-Meyer E, Servat A, Figueroa T, Foret-Lucas C *et al*. Intranasal type I interferon treatment is beneficial only when administered before clinical signs onset in the SARS-COV-2 hamster model. PLoS Pathog. 2021;17(8):e1009427
- Dhenain M. Contribution de la Cellule COVID-19 de l'Académie vétérinaire de France : Bilan provisoire et perspectives. In : Coronavirus et coronaviroses : des animaux aux hommes. Dupouy-Camet J, Gharbi M, Soula JJ, Jegou JP, éditeurs. Numéro Spécial Coronavirus. Bull Acad Vét France : 2021, pp 5-6
- Dupouy-Camet J, Gharbi M, Soula JJ, Jegou JP. Un numéro spécial du Bulletin de l'Académie vétérinaire de France consacré au SARS-COV-2 et autres coronavirus. In : Coronavirus et coronaviroses : des animaux aux hommes. Dupouy-Camet J, Gharbi M, Soula JJ, Jegou JP, éditeurs. Numéro Spécial Coronavirus. Bull Acad Vét France : 2021, pp 5-6
- Ferasin L, Fritz M, Ferasin HH, Becquart P., Corbet S, Ar Gouilh M *et al*. 2021. Infection with the UK variant of SARS-COV-2 in a group of dogs and cats with suspected myocarditis. Vet Rec. 2021; 189(9): e944
- Fritz M, Rosolen B, Krafft E, Becquart P, Elguero E, Vratskikh O *et al*. High prevalence of SARS-COV-2 antibodies in pets from COVID-19+ households. *One Health*. 2021 ; 11 : 100192
- Fritz M, de Riols de Fonclare D, Garcia D, Beurlet S, Becquart P, Rosolen SG *et al*. First evidence of natural SARS-COV-2 Infection in domestic rabbits. Vet Sci. 2022; 9(2): 49
- Thébault, S. Lejal N, Dogliani A, Donchet A, Urvoas A, Valerio-Lepiniec M *et al*. Biosynthetic proteins targeting the SARS-COV-2 spike as anti-viral. bioRxiv 2022.05.10.491295; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.05.10.491295>

