

EDITO



Philippe Cinquin
 Directeur du laboratoire

Quels points communs entre l'estimation du risque de complications pour un patient hospitalisé, les altérations du matériel génétique de cellules tumorales ou l'impact sur la santé des Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP) ? Il s'agit d'enjeux de santé publique majeurs (environ 10% de complications dans les plus de 16 millions de séjours hospitaliers en France, dont une bonne partie seraient évitables ; des bases de données de plusieurs dizaines de milliers de génomes de certaines tumeurs ; 2 millions de travailleurs en France exposés aux HAP). D'autre part, ces problématiques sont caractéristiques des espoirs, des limites et des spécificités de l'application des méthodes de « Big Data » à la médecine « 4P » (prédictive, personnalisée, préemptive et participative). Les espoirs naissent de la facilité toujours plus grande à recueillir et exploiter des données massives potentiellement pertinentes pour anticiper les risques courus par les patients, et adapter avec précision les soins qui leur seront proposés. Les limites principales sont la difficulté à garantir la qualité des données recueillies, la faiblesse du rapport « signal sur bruit » dans ces données, leur niveau de structuration très variable (et parfois très faible), leur caractère très sensible et très réglementé en termes de garantie de la confidentialité, ... La principale spécificité de ces données, c'est sans doute qu'elles ne peuvent être exploitées efficacement au service de la santé publique que par une approche au minimum inter-disciplinaire. Comme le montrent les trois exemples développés dans ce numéro, TIMC-IMAG est bien sûr parfaitement placé pour contribuer à relever ce défi, en partenariat étroit avec le Pôle de Santé Publique du CHU de Grenoble, tous les Pôles du CHU de Grenoble, nos collègues des laboratoires du site santé et du Pôle Maths-STIC de la nouvelle Université de Grenoble, dans le cadre du projet d'IDEX dont nous saluons le dépôt.

LES ACTUS

Vendredi 16 octobre 2015 a eu lieu au Musée de Grenoble la remise des Médailles du CNRS pour les six lauréats grenoblois, en présence d'Eric Piolle, Maire de Grenoble, de Claudine Schmidt-Lainé, rectrice de l'Académie de Grenoble, de Marc Penaud, Directeur-Général Adjoint du CHU de Grenoble, ainsi que des responsables des établissements d'enseignement supérieur et de recherche et des organismes de recherche. Jocelyne Trocraz s'est vu remettre la Médaille d'argent par Wilfried Perruquetti, directeur adjoint scientifique de l'INS2I, pour récompenser l'excellence de ses travaux au niveau international dans le domaine de la robotique et l'imagerie médicales.

<http://www.cnrs.fr/fr/recherche/prix/medaillesargent.htm>

Parution de « Le vivant critique et chaotique » aux Editions Matièreologiques, ouvrage collectif dirigé par Nicolas Glade et Angélique Stéphanou. Ce livre découle de l'école de printemps 2014 de la Société Francophone de Biologie Théorique, dont l'objectif a été d'aller au-delà des analyses de stabilité classiques des systèmes de réaction-diffusion, pour analyser de façon plus approfondie la dynamique du vivant qui, loin d'être un monde calme et organisé, est en réalité un monde bouleversé avec des régimes le plus souvent métastables ou critiques, voire chaotiques. Les neuf chapitres qui composent ce livre proposent tous des points de vue originaux qui se démarquent de ceux généralement admis. Ils contribuent à montrer l'effervescence intellectuelle qui agite la biologie théorique et qui en fait un champ de recherche particulièrement stimulant. Ce livre succède à « Le vivant discret et continu » paru en 2013.

<http://www.matiereologiques.com/Le-vivant-critique-et-chaotique>



DONNEES COMPLEXES ET MEDICAMENT

Jean-Luc Bosson, PU-PH, UJF

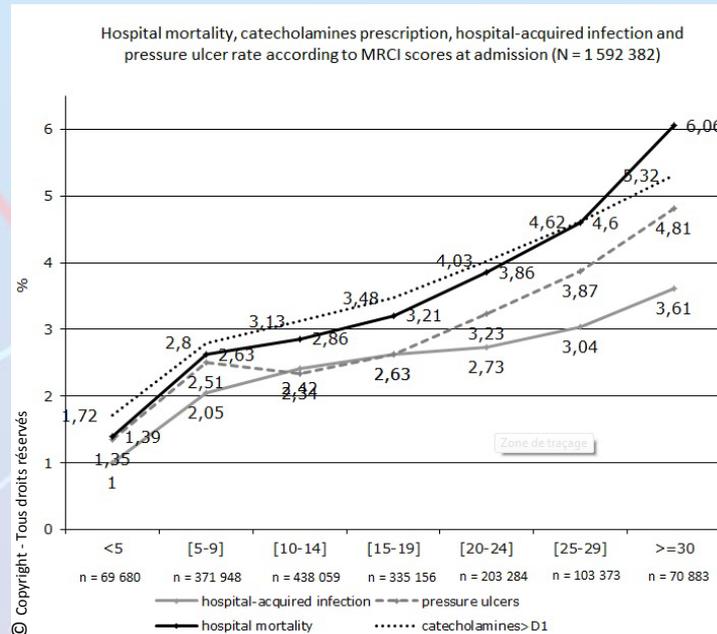
Les données concernant le médicament représentent une part importante des données de santé dans les systèmes d'informations, via les logiciels de prescription. Il s'agit de données massives (plusieurs millions de lignes de prescriptions par jour en France, des dizaines de milliers de formes de médicaments), partiellement structurées (ontologie type Vidal), très utilisées à l'échelle individuelle [1]. Nous avons souhaité utiliser ces données à l'échelle collective, en définissant des indicateurs pour une meilleure gestion du risque de complications lors d'une hospitalisation. L'hypothèse est que l'information nécessaire à l'identification des patients à risque, dès l'admission à l'hôpital, est disponible, sans saisie spécifique supplémentaire, dans les données de la prescription.

Nous avons validé les qualités pronostiques d'un score de complexité de la situation médicale, adapté de [2], calculé automatiquement à partir de la première prescription lors de l'arrivée à l'hôpital, pour identifier immédiatement, les risques de décès, de passage en réanimation, infectieux, thromboembolique et d'escarre durant le séjour hospitalier.



Légende : Médecins hospitaliers ou libéraux, tous génèrent des centaines de milliers de données de prescription par jour en France.

© Copyright - Tous droits réservés



Graph 1 : Incidence au cours de l'hospitalisation de la survenue d'une complication en fonction du score de complexité de la situation médicale calculé à partir de la première prescription (Score inf 5 = situation très simple à Score ≥ 25 situation très complexe).

Ce travail repose sur une collaboration multidisciplinaire au sein de l'équipe ThEMAS (Santé Publique, Informatique médicale, pharmacie clinique, thérapeutique, urgences, gériatrie). Nous avons automatisé le calcul de ce score et validé cet indicateur pronostique sur une base de données Nord Américaines décrivant 30 Millions de séjours hospitaliers et plusieurs centaines de millions de lignes de prescription. Ce score est significativement corrélé aux principales complications pouvant survenir en cours d'hospitalisation (cf. Schéma).

Il apparaît possible de valoriser les données de la prescription en Santé Publique pour un pilotage optimisé des moyens de prévention d'un établissement de Santé. L'utilisation de ces données à l'échelle d'un territoire permettrait d'avoir un suivi épidémiologique précis des grandes pathologies et d'identifier et suivre les patients avec polypathologies. Le verrou principal est de faire fonctionner ensemble une dizaine d'applications différentes en agrégeant des données issues du système hospitalier public, du privé et des médecins de ville, dans le respect de la confidentialité et du secret médical.

LES ACTEURS DU PROJET

Equipe ThEMAS de TIMC-IMAG : C. Genty, P. Gillois, P. Bedouch, M.R. Mallaret, J.L. Bosson.

Pôle Santé Publique du CHU : M. Lepelley, A. Lecoanet.

[1] Bates DW, Gawande AA. *N Engl J Med.* 2003 Jun 19;348(25):2526-34. Improving safety with information technology - [2] George J, Phun YT, Bailey MJ, Kong DC, Stewart K. *Development and validation of the medication regimen complexity index.* *Ann Pharmacother.* 2004 Sep;38(9):1369-76. *Epub* 2004 Jul 20. - [3] Lepelley M, Bosson JL. Use of the Electronic Medication Regimen Complexity Index at admission to predict complications during hospitalization in medical wards. *Soumis.*

PLATEFORME POUR LA MEDECINE DE PRECISION

Alban Caporossi, doctorant et interne en médecine (santé publique), Université Grenoble Alpes

La médecine de précision est née en cancérologie avec l'émergence des thérapies ciblées à la fin des années 90 et la découverte du Glivec, traitant la leucémie myéloïde chronique ou la leucémie aiguë lymphoblastique, dont les cellules tumorales sont porteuses d'une translocation BCR-ABL, et de l'Herceptine, anticorps monoclonal recombinant spécifique des récepteurs HER2, pour traiter le cancer du sein. On a alors démontré qu'à partir d'un test génétique, il était possible de prédire les patients sensibles au traitement.

Depuis 2008, le programme International Cancer Genome Consortium [1] vise à analyser le génome des tumeurs de milliers de patients afin de comprendre, pour cinquante cancers différents, le rôle des altérations génétiques dans leur développement. Des mutations génétiques identiques étant retrouvées dans différents types de cancers, on traiterait les tumeurs en fonction de leur profil génétique et non plus de leur localisation. L'essai clinique SHIVA [2] teste ce concept à l'Institut Curie.

Cette approche est déjà utilisée dans d'autres domaines comme l'infectiologie, où les traitements anti-VIH sont choisis en fonction du séquençage du génome viral.

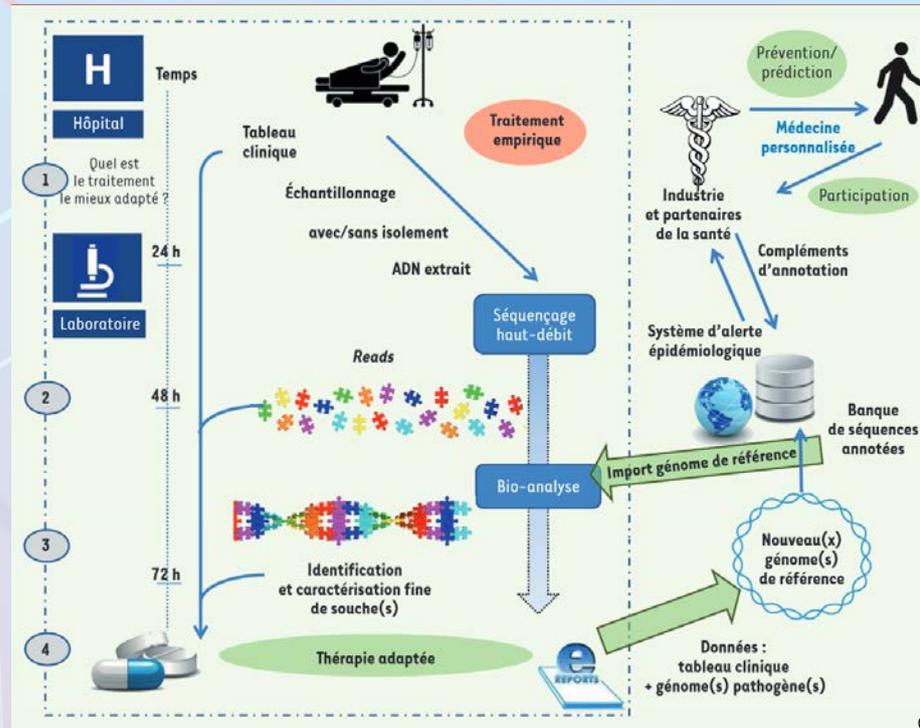


Figure 1 : Une organisation possible de la gestion et de l'exploitation des données issues du séquençage haut-débit : vers un diagnostic génomique. Audebert C, et al. Le séquençage haut-débit - Vers un diagnostic basé sur la séquence complète du génome de l'agent infectieux. Med Sci (Paris), 30 12 (2014) 1144-1151

La médecine de précision vise donc à déterminer les meilleures options thérapeutiques et le dosage optimal en fonction des caractéristiques biologiques et génétiques du patient, de son environnement et de son mode de vie. Elle utilise de nouveaux outils technologiques, comme le séquençage haut débit. Elle impose par conséquent un fonctionnement en équipe transdisciplinaire allant de la recherche (Informatique, Mathématiques, Biologie...) à la clinique et vice-versa.

La mise en œuvre de cette médecine passe par le déploiement d'outils supports de ce nouveau mode de fonctionnement permettant la gestion et l'analyse de données issues des plateformes biologiques agrégées avec des données cliniques [3]. Une plateforme web peut jouer ce support et permettre un réel pivot entre la clinique et la recherche en stimulant la recherche translationnelle par les collaborations qu'elle suscite (Figure 1).

Extension de mon travail de thèse sur l'évaluation du séquençage haut-débit pour le suivi des infections virales chroniques, ce projet de plateforme de recherche clinique est en cours de développement au Pôle Santé Publique du CHU de Grenoble avec le soutien de l'équipe BCM pour concrétiser cette passerelle entre la clinique et la recherche dans une perspective de développer la médecine de précision sur Grenoble.

LES ACTEURS DU PROJET

Olivier François (équipe BCM de TIMC-IMAG) et Pôle Santé Publique du CHU de Grenoble (Jean-Luc Bosson, Alexandre Moreau-Gaudry et Philippe Cinquin)

[1] <http://www.icgc.org/> - [2] Le Tourneau C, et al. Randomised proof-of-concept phase II trial comparing targeted therapy based on tumour molecular profiling vs conventional therapy in patients with refractory cancer: results of the feasibility part of the SHIVA trial. Br J Cancer. 2014;111:17-24. - [3] Servant N, et al. Bioinformatics for precision medicine in oncology: principles and application to the SHIVA clinical trial. Front Genet. 2014;5:152. - [4] Rapport de l'office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, Les progrès de la génétique : vers une médecine de précision? Les enjeux scientifiques, technologiques, sociaux et éthiques de la médecine personnalisée (MM. Alain Claeys et Jean-Sébastien Vialatte) - http://www.assemblee-nationale.fr/14/cr-oecst/1724_synthese.pdf

EXPORISQ-HAP

Pascal Petit, doctorant, Université Grenoble Alpes

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont une famille de polluants organiques cancérigènes toujours émis en mélanges complexes, tant en environnement général (fumée de cigarettes, feux de bois, barbecue, diesel) que professionnel, où environ 2 millions de travailleurs sont exposés. L'évaluation des risques sanitaires (ERS) des populations associés aux HAP est essentielle et réglementaire, mais se heurte à un manque de connaissances à la fois sur les niveaux d'exposition et sur la composition chimique des mélanges d'HAP.

Créée en 1995 par l'équipe EPSP, la base de données Exporisq-HAP (E-HAP) permet de cartographier au cours du temps les niveaux d'exposition aux HAP dans divers secteurs industriels et d'identifier les déterminants de l'exposition [1]. E-HAP s'appuie sur un réseau régional composé de médecins du travail, d'ingénieurs sécurité et de chercheurs. Elle est soutenue financièrement par l'ANSES. La grande majorité des sources d'émission d'HAP du paysage industriel français est couverte par E-HAP où 12 secteurs industriels sont investigués : Production de Silicium, d'Aluminium, de Cathodes, Cokeries, Emissions moteurs, Huiles, Combustion, Fonderies, Bitumes, Pneus, Encre et Déchets.

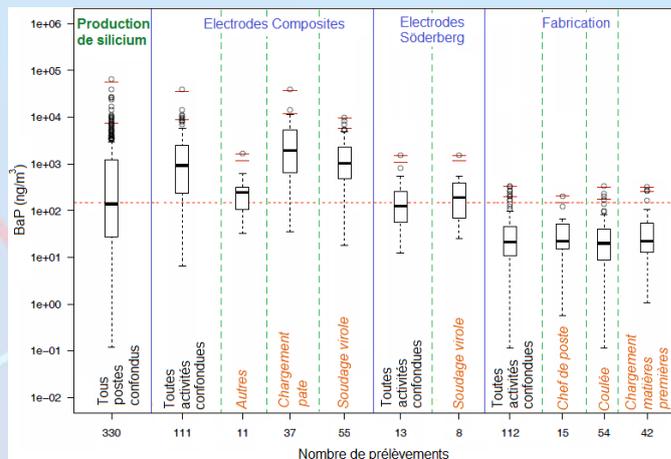


Fig. 2 : Illustration des concentrations de Benzo(a)Pyrène dans le Secteur de la production de silicium
En vert : le secteur, en bleu : les postes de travail et en orange : les activités.

E-HAP est structurée de manière hiérarchique, de sorte que chaque secteur est divisé en postes de travail, eux-mêmes subdivisés en activités professionnelles (Fig.1) représentant ainsi trois niveaux de précision croissante de groupes homogènes d'exposition (GHE). Chaque ligne du tableur d'E-HAP représente un prélèvement atmosphérique ou biologique réalisé dans une activité professionnelle (Fig. 1). Au total, 130 entreprises ont été investiguées, donnant lieu à 258 GHE et correspondant à 1700 prélèvements atmosphériques et 4500 prélèvements biologiques effectués sur des travailleurs. La Figure 2 illustre les concentrations d'un des 17 HAP atmosphériques, le Benzo(a)Pyrène, dans le secteur industriel de production de silicium.

E-HAP est une base qui continue à évoluer et à s'enrichir au fil du temps. Elle est unique de par sa construction à partir des données de terrain et sa richesse quant aux nombreux paramètres collectés, qui sont des déterminants potentiels des niveaux d'exposition. Elle représente ainsi un outil formidable pour appliquer la méthode d'ERS en vue d'estimer et de prévenir les maladies associées aux HAP.

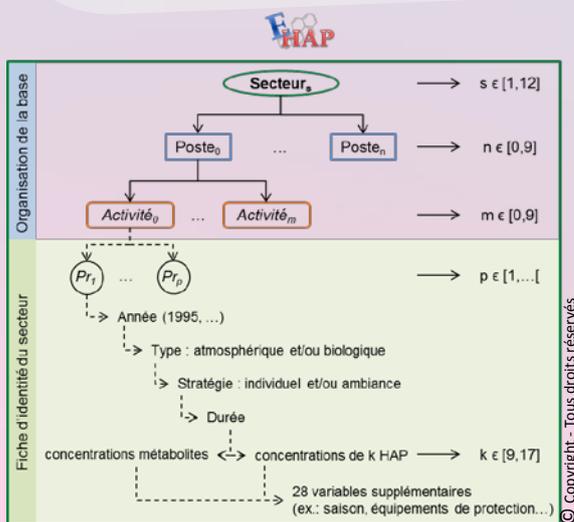


Fig. 1 : Structure hiérarchique de la base Exporisq-HAP
Pr : prélèvement

LES ACTEURS DU PROJET

Membres de l'équipe hospitalo-universitaire d'EPSP : P. Petit (doctorant), A. Maître et D. J. Bicout (directeurs de thèse) mais aussi R. Persoons, D. Barbeau, M. Marquès, S. Montlevier et C. Hervé (participants à la construction et à l'enrichissement de la base), ainsi que tous les services régionaux de Santé au Travail. Responsable de E-HAP : A. Maître.

[1] Petit P, Persoons R, Bicout DJ, Bonnetterre V, Barbeau D, Maître A. Exporisq-HAP database: Presentation of the exposure data collection, implementation and organization. *Soumis à Occupational and Environmental Medicine.*



QUOI DE NEUF EN VALO ?

Uromems et Surgivisio, lauréates de la phase 2 du Concours Mondial d'Innovation

Toutes deux créées par d'anciens membres du laboratoire, les sociétés UroMems et Surgivisio ont reçu le 17 septembre dernier des mains du Président de la République le trophée des lauréats de la 2^{ème} phase du Concours Mondial d'Innovation en présence de Mmes Lauvergeon, Vallaud-Belkacem et de M. Mandon. UroMems, focalisée dans le développement de dispositifs médicaux implantables pour l'urologie a été sélectionnée dans la catégorie « Silver Economie, l'innovation au service de la longévité ». Surgivisio combinant imagerie radiologique 2D et 3D et navigation chirurgicale a été choisie dans la catégorie « Médecine Individualisée ». Ces catégories au nombre de 8 ont été considérées comme stratégiques pour le développement de l'industrie française. Rappelons que 110 sociétés avaient été sélectionnées lors de la première phase du concours dite d'« amorçage ». Pour la phase dite d'« accompagnement » dont il est question ici, après 15 lauréats sélectionnés en avril dernier, 19 nouveaux lauréats ont donc été retenus en septembre. Le support financier donné aux entreprises lauréates devrait permettre à UroMems et Surgivisio de franchir un cap de développement de leur activité industrielle innovante.

ZOOM SUR UN ITA



[Paulette Souillard](#)

Adjoint administratif, Grenoble INP

Paulette Souillard a débuté sa carrière à l'INPG comme secrétaire au service Enseignement de l'ENSIMAG. Au milieu des années 80, elle rejoint le laboratoire TIMC, nouvellement créé et issu de TIM3, situé dans l'enceinte du Centre d'Etudes et de Recherche sur les Molécules Organisées sur le campus. Elle a alors pour charge la gestion de plusieurs équipes, dont l'équipe RFMQ dirigée par le Pr. Gérard Brugal, dont elle suivra toutes les évolutions jusqu'à aujourd'hui. Paulette participe en particulier sur le plan administratif à l'émergence de l'Institut Albert Bonniot au début des années 90 et à la réorganisation des équipes dans cette nouvelle structure. En 2003, le laboratoire TIMC regroupe une grande partie de ses équipes au Pavillon Taillefer réhabilité. Elle joue alors, à nouveau, un rôle important dans la mise en place et l'émergence du nouveau « Pôle Biologie » du laboratoire.

Parallèlement à son rôle de gestionnaire d'équipes, Paulette s'est tout au long de sa carrière dévouée aux côtés des chercheurs afin d'apporter le support nécessaire à leurs actions d'animation de la recherche. Ainsi elle a participé activement au développement de réseaux comme le GDR Microscopie et Imagerie du Vivant dont elle est secrétaire depuis sa création en 2010. Elle a assuré également l'organisation logistique et financière de nombreuses manifestations scientifiques, en particulier le prestigieux congrès MIFoBio qui compte tous les deux ans plus de 400 participants, dont 70 industriels. Elle s'est aussi particulièrement impliquée dans l'organisation des deux dernières éditions (2012 et 2014) des écoles de la Société Francophone de Biologie Théorique.

Paulette va prochainement faire valoir ses droits à la retraite. L'ensemble du laboratoire, et plus particulièrement l'équipe DyCTiM, souhaite rendre hommage à son implication, son soutien, sa patience et sa pédagogie, sans lesquels l'engagement des chercheurs au service de la recherche ne serait plus possible.

Directeur du laboratoire
et de la publication
Philippe Cinquin
Comité de rédaction
Dominique Bicout
Michael Blum
Céline Fontant
Angélique Stephanou
Jocelyne Troccaz
Graphisme
Mélissa Pignard



LABORATOIRE TIMC-IMAG

Adresse : Domaine de la Merci, 38706 La Tronche Cedex

Contact : Celine.Fontant@imag.fr ; 04 56 52 01 08 ; <http://www-timc.imag.fr/>

Département Sciences et Technologies de l'Ingénierie et de l'Information

BCM (Biologie Computationnelle et Mathématique)

BioMMat (Ingénierie Biomédicale et mécanique des matériaux)

GMCAO (Geste Médico-Chirurgicaux Assistés par Ordinateur)

SPM (Santé, Plasticité, Motricité)

ThEMAS (Techniques pour l'Evaluation et la Modélisation des Actions de Santé)

Département Sciences du Vivant

DyCTiM (Dynamiques Cellulaire/ Tissulaire et Microscopie fonctionnelle)

EPSP (Environnement et Prédiction de la Santé des Populations)

PRETA (Physiologie cardio-Respiratoire Expérimentale Théorique et Appliquée)

SyNaBi (Systèmes Nanobiotechnologiques et Biomimétiques)

TheREX (Thérapeutique Recombinante Expérimentale)