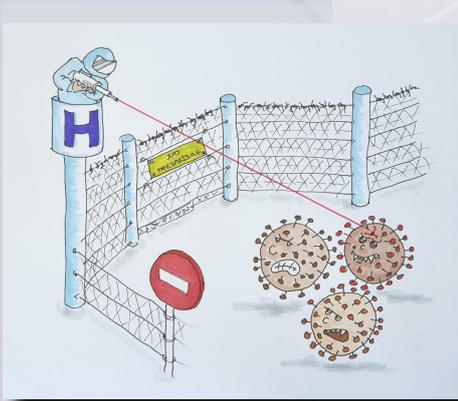


- Numéro spécial -

TIMC au cœur de la lutte face à la pandémie COVID-19

L'ACTUALITE DE TIMC

Edito Septembre 2020



Depuis notre dernière lettre parue en février de cette année, la vie du laboratoire a évidemment été bouleversée, comme celle de tous les citoyens du monde, par le coronavirus SARS-Cov2. Elle l'a été aussi dans nos pratiques professionnelles de soignants et/ou de chercheurs. TIMC a naturellement répondu présent par de multiples initiatives de recherche dans le spectre large de ses compétences pour lutter contre la covid-19. Il nous est donc paru évident qu'il fallait remplacer le contenu initialement planifié pour cette lettre scientifique par un numéro spécial présentant un sous-ensemble des nombreux projets qui ont été initiés depuis le début d'année pour faire face à la pandémie. Les actions de TIMC présentées dans cette lettre sont multiples : comprendre les mécanismes d'action de la covid-19, explorer des pistes de traitements, assister les équipes

cliniques par la mise au point de respirateurs ou de dispositifs de protection, explorer et optimiser l'usage des masques ; enfin c'est aussi fournir de nombreux outils numériques de suivi médical et épidémiologique ou de certification des tests. La vie socio-scientifique de notre laboratoire s'en est trouvée, elle aussi bouleversée, empêchant la tenue de nos événements annuels tels que la journée des doctorants ou la journée de mise au vert. Les soutenances de thèse ont aussi été tristement confinées. Malgré tout, les outils de communication numérique nous permettent de les diffuser à un large public. Notre chaîne YouTube vous permettra de ne manquer aucun de ces événements scientifiques comme vous l'indiquent nos « Actus » ci-dessous.

Le comité de rédaction

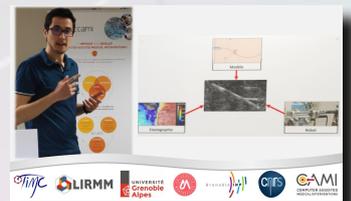
ACTUALITÉS TIMC

Nouveaux documents en ligne sur la chaîne TIMC avec quatre vidéos scientifiques sur les recherches menées au laboratoire :

- **Guillaume Lapouge**, doctorant 3e année, propose une excellente capsule vidéo sur son travail de recherche. Préparée à l'occasion de la Journée TIMC des Doctorants 2020 qui n'a pu avoir lieu en raison de la pandémie, cette présentation nous fait découvrir avec humour et intérêt le projet sur lequel il travaille, le «**Guidage d'aiguilles flexibles sous échographie 3D**». La thèse se déroule en cotutelle au sein de l'équipe GMCAO de TIMC sous la

direction de Jocelyne Troccaz ainsi qu'au laboratoire d'Informatique, de Robotique et de Micro-électronique de Montpellier (LIRMM) avec Philippe POIGNET.

Félicitations à Guillaume pour cette capsule très réussie qui met en lumière sa recherche et démontre également une excellente maîtrise des nouvelles technologies et de la vulgarisation scientifique.



- Suite à la nouvelle organisation des soutenances de thèse avec le jury en partie à distance, les présentations ont eu lieu sous forme de visioconférences que nous avons pu enregistrer. Avec l'accord des auteurs et des participants, elle sont librement disponibles en ligne :

- **Arthur Derathé**, « Modélisation de la qualité de gestes chirurgicaux laparoscopiques. », thèse soutenue le 4 juin 2020, préparée dans l'équipe TIMC-GMCAO et le laboratoire Traitement du Signal et de l'Image, LTSI, sous la direction de Sandrine VOROS, Bernard Gibaud, Pierre Jannin et Alexandre Moreau-Gaudry.

- **Albin Guillaud**, « Décrire et expliquer le recours aux thérapeutes alternatifs en France. », thèse soutenue le 5 juin 2020, préparée dans l'équipe TIMC-ThEMAS sous la direction de Benoît Allenet et Nicolas Pinsault.

- **Hatem Younes**, « Détection d'aiguilles et de grains dans les images ultrasonores pour la curiethérapie dynamique. », thèse soutenue le 11 juin 2020, préparée dans l'équipe TIMC-GMCAO sous la direction de Jocelyne Troccaz et Sandrine Voros.



Diagnostiquer la maladie

COMPRENDRE LES MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES FORMES GRAVES DE LA COVID DES PATIENTS HOSPITALISÉS AU CHUGA PAR L'ÉTUDE DU RÔLE DE L'ANGIOTENSINE 1-7 DANS L'INFLAMMATION CHEZ LES PATIENTS OBÈSES.

Contributeurs Geoffroy Méry, Olivier Epaulard, Anne-Laure Borel, Bertrand Toussaint et Audrey Le Gouellec

La pandémie COVID-19 causée par le coronavirus SARS-CoV2 (Severe Acute Respiratory Syndrome – CoronaVirus 2) a eu un retentissement mondial indéniable. Très tôt, plusieurs particularités de l'infection à SARS-CoV2 ont attiré l'attention des chercheurs :

- Au niveau clinique, l'infection évolue parfois en syndrome de détresse respiratoire aigüe, complication grave pouvant nécessiter une ventilation mécanique sous intubation oro-trachéale associée à un fort taux d'interleukine 6 et de C-reactive protein dès l'hospitalisation. Curieusement, dès les premières études des cohortes chinoises, les patients souffrant d'obésité sont plus à risque de forme « sévère » de l'infection, sans différence significative au niveau du risque de contamination.

- Au niveau génétique, le SARS-CoV2 est très proche du SARS-CoV1, responsable de l'épidémie de 2003 et utilise le même récepteur d'attachement aux cellules qui est l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2).

En condition physiologique, l'ACE2 métabolise l'angiotensine 2 (Ang2), plutôt pro-inflammatoire, en angiotensines 1-7 (Ang1-7) aux effets inverses. En bloquant l'ACE2 pour entrer dans les cellules, SARS-CoV2 favorise l'accumulation d'Ang2, et donc l'inflammation et l'œdème pulmonaire, au dépend des Ang1-7, qui auraient des effets bénéfiques dans le contexte d'infection (Figure).

Chez les patients souffrant d'obésité, plus particulièrement l'obésité dite « abdominale », plus souvent associée aux pathologies métaboliques, de nombreuses perturbations du système immunitaire ont été constatées. Ces perturbations, en rapport avec les hormones sécrétées par les adipocytes, sont semblables à celles du déficit en Ang1-7. Une dérégulation du métabolisme de l'angiotensine préexistante chez le patient souffrant d'obésité abdominale, expliquerait par conséquent le risque plus important de développer une forme grave de SARS-CoV2.

Cette hypothèse a été présentée avec une proposition de traitement par Ang1-7 des patients souffrant d'obésité et infectés par le SARS-CoV2, pour tenter de réduire la morbi-mortalité du virus dans cette population.

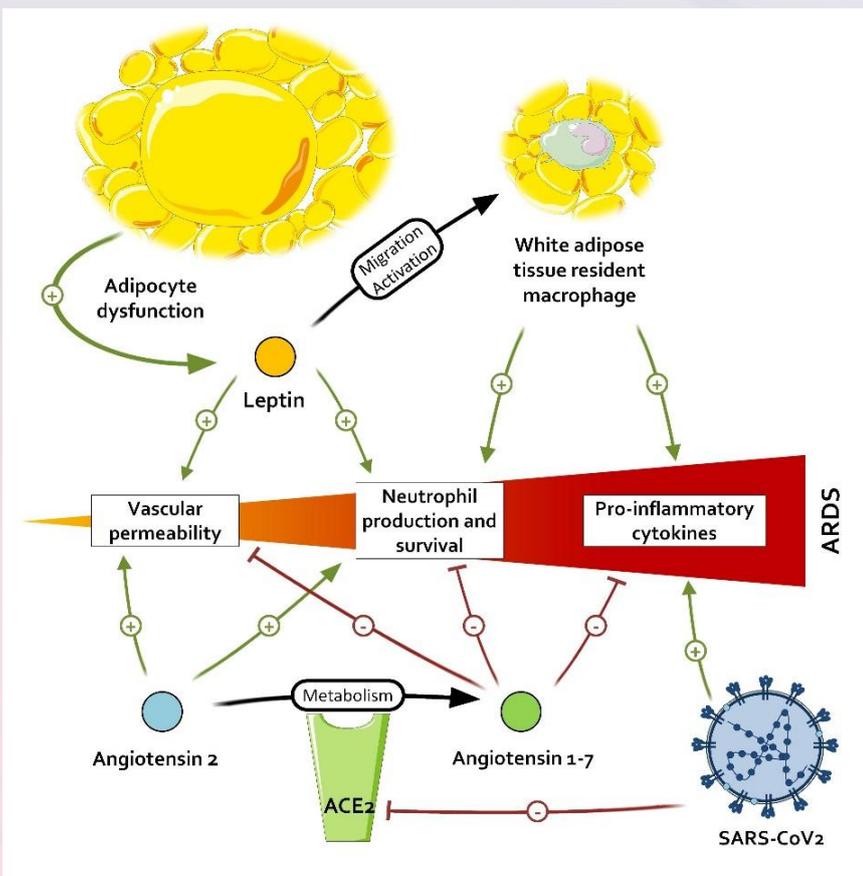


Figure 1 : Mécanismes physiopathologiques augmentant le risque d'aggravation de la maladie en cas d'obésité 'abdominale'

Contributeurs

• **Geoffroy Méry** : Service Hospitalier Universitaire de Pneumologie Physiologie, CHU Grenoble Alpes.

• **Olivier Epaulard** : Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Grenoble Alpes, Groupe de Recherche en Infectiologie Clinique, Université Grenoble Alpes, UMR 5075 — IBS Institut de Biologie Structurale.

• **Anne-Laure Borel** : Service de Nutrition, Pole DIGIDUNE, CHU Grenoble Alpes, HP2 Hypoxia PathoPhysiology Laboratory, INSERM U1042, Université Grenoble Alpes.

• **Bertrand Toussaint** : Laboratoire TIMC-équipe TheREx, UMR 5525, CNRS, Université Grenoble Alpes, Service de Biochimie Biologie Moléculaire Toxicologie Environnementale, IBP, Institut de Biologie et Pathologie, C.H.U. Grenoble Alpes.

• **Audrey Le Gouellec** : Laboratoire TIMC-équipe TheREx, UMR 5525, CNRS, Université Grenoble Alpes, Service de Biochimie Biologie Moléculaire Toxicologie Environnementale, IBP Institut de Biologie et Pathologie, C.H.U. Grenoble Alpes

Partenaires

Travail financé par la fondation UGA

Référence :

"COVID-19: Underlying adipokine storm and angiotensin 1-7 umbrella » G. Mery, O. Epaulard, AL. Borel, B. Toussaint, et A. Le Gouellec, *Frontiers Immunology*, July 2020 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01714>

PREDIT-COVID PRÉDICTION DE RÉPONSE AU TOCILIZUMAB DANS LE COVID-19

Contributeurs Chuong N'Guyen, CDI, SINNOVIAL
Bertrand Favier, MCF, UGA-TIMC-GREPI
Luis Rodriguez Rodriguez, MD PhD, Universidad Complutense de Madrid, Hospital Clinico San Carlos, SERMAS
Benjamin Fernandez-Gutierrez, MD PhD, Universidad Complutense de Madrid, Hospital Clinico San Carlos, SERMAS
Laurence Bouillet, PU-PH, UGA-TIMC-BNI
Athan Baillet, PU-PH, UGA-TIMC-GREPI

La perspective d'une nouvelle vague épidémique de COVID-19 doit nous faire envisager une meilleure utilisation des ressources médicales. Malheureusement peu de données sont disponibles pour personnaliser la réponse thérapeutique, alors que 20 % des patients développent un syndrome respiratoire aigu sévère 7 jours après le début de la maladie. Cela peut être dû à une « tempête cytokinique ».

Nous intéressent particulièrement :

- l'IL-6 qui pourrait être utilisé comme facteur indépendant pour prédire la progression de la COVID-19.
- les kinines (BK et DABK) produits par la phase contact et inducteurs de la production d'IL-6. L'ACE2, le récepteur du virus SRAS-COV2 est une des enzymes de dégradation des kinines et son inactivation pourrait potentialiser leurs effets.
- Les alarmines, dont les protéines S100A8 et S100 A9, qui sont des produits de la dégranulation des neutrophiles.

Le tocilizumab (TCZ) est un anticorps monoclonal humanisé qui bloque l'action des récepteurs de l'IL-6. TCZ dispose d'une autorisation de mise sur le marché pour traiter la polyarthrite rhumatoïde (PR) depuis 2007 et la maladie de Horton depuis 2019. Dans un essai français de 129 patients COVID-19, le TCZ a réduit le passage en réanimation (OR=0.42 95%CI [0,20-0,89]).

Or la prescription de biothérapies immunomodulatrices, coûteuses et non dénuées d'effets indésirables, peut être guidée par des facteurs prédictifs de réponse permettant de tendre vers une médecine personnalisée (figure 1). La société Sinnovial dispose d'un algorithme (SinnoTest marquée CE) qui prédit l'efficacité du TCZ pour les patients souffrant de PR à partir du dosage de certains biomarqueurs (1). Ces facteurs prédictifs de la PR n'ont pas été dosés dans l'essai COVID-19 mentionné ci-dessus. De plus, d'après la littérature (2), d'autres biomarqueurs (explorant le métabolisme des kinines et les alarmines) pourraient être liés à l'évolution de la

Bibliographie

1. Baillet A, Gossec L, Paternotte S et al. Evaluation of Serum Interleukin-6 Level as a Surrogate Marker of Synovial Inflammation and as a Factor of Structural Progression in Early Rheumatoid Arthritis: Results From a French National Multicenter Cohort. *Arthritis Care Res* 2015; 67 :905-912 | doi: 10.1002/acr.22513
2. Roche JA and Roche R. A hypothesized role for dysregulated bradykinin signaling in COVID-19 respiratory complications, *Faseb J*. 2020, 00, 1-5. | doi: 10.1096/fj.202000967

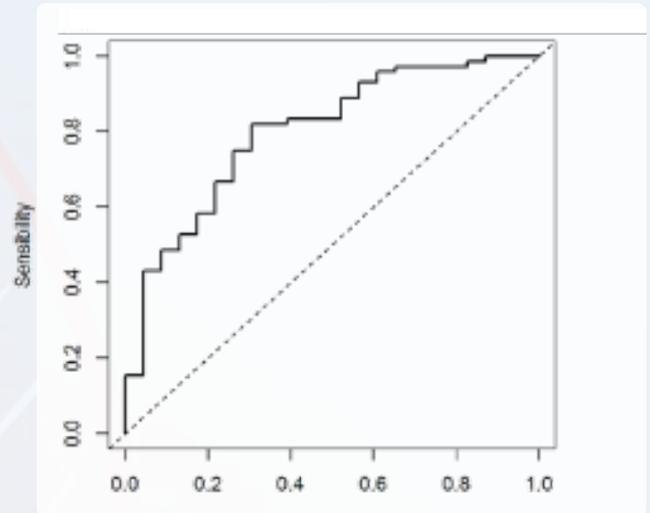


Figure 1 : Performances de l'algorithme de prédiction de réponse au tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde

COVID-19.

- Nous émettons l'hypothèse que ces biomarqueurs peuvent :
- refléter *a posteriori* l'efficacité du TCZ
 - être corrélés avec les critères d'évaluation de la sévérité de la maladie COVID-19.

Partenaires

- Université Grenoble Alpes
- Laboratoire TIMC
- SINNOVIAL SAS (start-up UGA)
- Universidad Complutense de Madrid – SERMAS

Le projet PREDIT-COVID

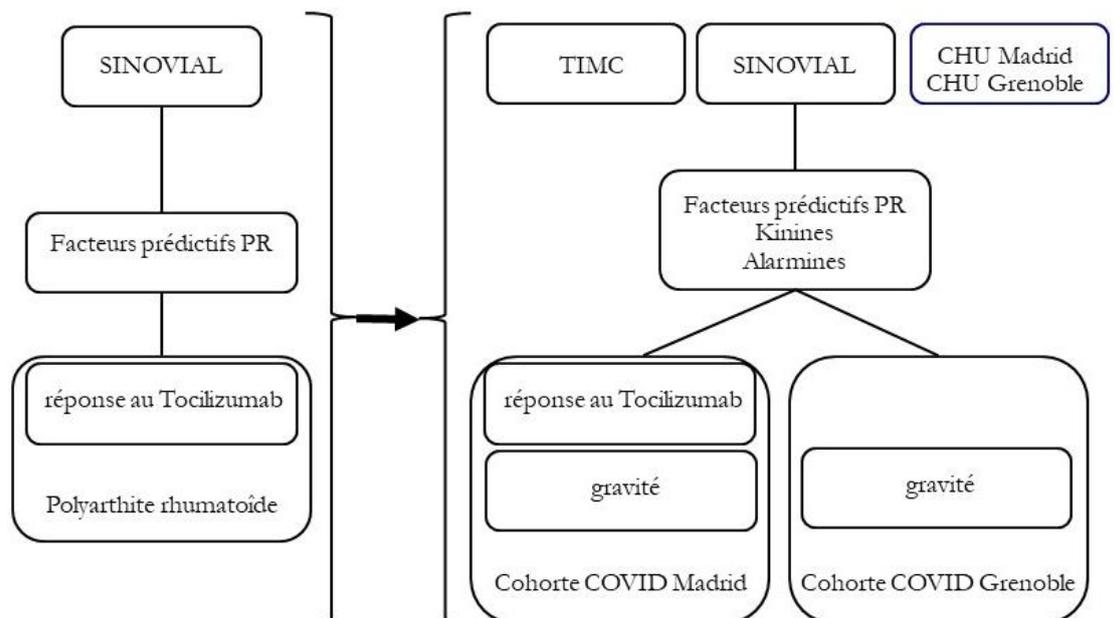


Figure 2 : Schéma du projet PREDIT-COVID

Thérapeutiques

PROJET DE RESPIRATEURS "MAKAIR" - MAKAIR.LIFE

Contributeurs TIMC Dr Raphaël Briot, MCUPH TIMC-PRETA / UGA / CHU Grenoble Alpes
Angélique Brouta, ITA TIMC-PRETA / UGA
Dr Daniel Anglade, PH CHU Grenoble Alpes



Plusieurs personnes de l'équipe Physiologie cardio-Respiratoire Expérimentale, Théorique et Appliquée (PRETA) du laboratoire TIMC ont participé au projet "Makair" pendant le confinement.

Ce projet mené par une équipe Nantaise autour du Pr. Pierre Antoine Gourraud visait à mettre au point un respirateur fabriqué essentiellement à partir de pièces imprimées numériquement en 3D. Ces respirateurs productibles en grande série et à bas coût sont censés permettre une suppléance respiratoire des patients atteints de COVID. Avant d'être testés sur des patients, des essais pré-cliniques sur grands mammifères étaient nécessaires au déroulement du projet.

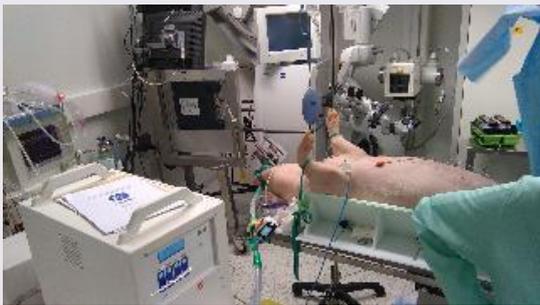


Figure 2 : Premiers essais sur animal sain du respirateur artificiel MakAir, réalisés à Clinatec dans le cadre d'un partenariat avec le CEA

L'équipe du PRETA a donc été sollicitée pour ses compétences en anesthésie-réanimation et son expertise en physiologie respiratoire. En Avril, nous avons donc à trois reprises mené des expérimentations à Clinatec (le CEA étant partenaire du projet Makair). Au cours de ces manips, un cochon de 50 kg était anesthésié et



Figure 1 : Prototype du respirateur MakAir

placé sous respiration artificielle, d'abord avec du matériel standard d'anesthésie-réanimation, puis ventilé avec le prototype de respirateur MakAir. Un monitoring complet (incluant un cathéter artériel permettant le suivi des gaz réguliers du sang) permettait de surveiller l'animal anesthésié pendant plusieurs heures. Chaque expérimentation a permis d'améliorer le prototype afin de réussir à stabiliser la ventilation de l'animal anesthésié sur une période de douze heures. Néanmoins il s'agissait d'animaux sains dont les poumons ne présentaient pas les lésions observées chez les sujets atteints de COVID.

D'autres essais sur des modèles d'animaux présentant des lésions pulmonaires semblables au COVID seront nécessaires avant de proposer l'utilisation de ce nouveau respirateur MakAir à large échelle chez des sujets malades.

Contact :
Dr. Raphaël Briot,
Anesthésiste-Réanimateur,
Maître de Conférences des Universités,
Praticien Hospitalier,
Laboratoire TIMC équipe PRETA
(Pavillon Taillefer),
CHU Grenoble Alpes



MakAir.life
site du projet

Se protéger de la contagion

TIMC AU COEUR D'UN CONSORTIUM SUR LA PROBLEMATIQUE DU RECYCLAGE DES MASQUES

Contributeurs TIMC Philippe Cinquin, Jean-Pierre Alcaraz, Caroline Landelle, Vincent Bonnetterre, Valentin Paran, Théophile Tiffet, Max Maurin, Sandrine Boisset, Abdelaziz Bakri, Nawel Khalef, Joël Gaffé, Jean-Luc Bosson et Alexandre Moreau-Gaudry

Contributeurs CHUGA Maud Barbado, Isabelle Boudry, Jean-Paul Brion, Camille Ducki, Olivier Epaulard, Raphaëlle Germe, Catherine Guimier-Pingault, Patrice Morand, Sophie Silvent, Pascal Poignard

Un consortium national initié par le CNRS et le CEA et rassemblant scientifiques, médecins et industriels s'est mis en place pour répondre au challenge important de la réutilisation des masques médicaux usagés. Avec l'épidémie de Covid-19 les besoins en masques de protection se sont fortement accrus et la possibilité de pouvoir trouver une procédure afin de les nettoyer et de les désinfecter après usage apparaît d'autant plus intéressante.

Différentes voies combinant une action aussi bien virucide que bactéricide sont ainsi à l'étude, elles doivent garantir un usage en toute sécurité avec à la fois une bonne respirabilité, une faible charge microbienne et un filtrage optimal. Parmi les techniques investiguées, on peut citer l'irradiation par rayons gamma ou bêta, la décontamination thermique sous vapeur, le chauffage à sec ou sous humidité ou le traitement à l'oxyde d'éthylène.

Certains de ces procédés sont déjà en cours d'évaluation, intégrant les différents types de masques et prenant en compte les conditions d'un déploiement efficace et sécurisé. Le consortium participe également au projet international «ReUse» et au groupe de travail interministériel piloté par l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail qui travaille sur ces questions.

Philippe Cinquin, directeur du laboratoire TIMC, a été missionné pour mener ce consortium impliquant plusieurs équipes de l'Unité qui participent au développement de ces procédés et collaborent étroitement avec les autres établissements, notamment le CHU Grenoble Alpes (Services Hygiène, Stérilisation, Infectiologie, Virologie et Bactériologie, ainsi que la Délégation à la Recherche Clinique), le CIC-IT de Grenoble, Centre d'investigation clinique – Innovation technologique, et le CEA.

Remerciements particuliers à Daniel Garin (MT2I, Service de santé au travail interprofessionnel).

Articles en lien :

- "Masques de protection : la piste prometteuse du recyclage.", Philippe Cinquin, CNRS Le journal, article de Mathieu Grousson
- "Réutilisation des masques FFP2 et chirurgicaux, un consortium de scientifiques, médecins et industriels, dont TIMC, explorent les pistes !", Actualités TIMC



IMPACT DU PORT DES MASQUES FACIAUX DANS UN CONTEXTE D'ÉPIDÉMIE DE COVID-19

Contributeurs TIMC Dominique J. Bicout - TIMC EPSP

Les données encore limitées de la littérature soutiennent fortement que le SRAS-CoV-2, virus responsable de la COVID-19, est transmis par inhalation de gouttelettes et d'aérosols à proximité de la source émettrice. Et il est maintenant établi que les personnes pré-symptomatiques ou asymptomatiques pendant toute la durée de leur infection propagent la maladie de cette manière. On sait par ailleurs que depuis l'émergence du syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2 (SARS-CoV-2), l'utilisation des masques faciaux est devenue une règle en Chine et dans d'autres pays asiatiques comme la Corée du Sud et le Japon. La question du port de masques dans le contexte de la pandémie COVID-19 et de sortie de confinement généralisé est donc au centre des réflexions, et à juste titre. En effet, devant la diversité des masques utilisés, il est crucial d'avoir une évaluation de l'efficacité effective à l'échelle de la population des différents masques dans la réduction de la transmission de la COVID-19.

De manière générale, le confinement consiste à réduire au maximum les déplacements et contacts entre populations considérées naïves face au virus et individus infectés. Le but étant de limiter la propagation du virus et la transmission entre individus en abaissant le R_0 en dessous de 1 ; R_0 (taux de reproduction de base de la maladie) étant défini comme le nombre moyen de cas secondaires engendrés par une personne infectée pendant tout le temps que dure son infection. Une épidémie s'éteint lorsque $R_0 < 1$.

Un masque, quel que soit le type, peut être utilisé comme contrôle de la source ou comme équipement de protection individuelle ou les deux à la fois. L'objectif de ce projet est de modéliser l'impact des pratiques du port des masques dans le contrôle de la propagation de la COVID-19 dans une population, i.e., l'efficacité du port des masques à réduire le R_0 de telle sorte que $R_0 < 1$.

Dans un travail exploratoire [1], nous avons estimé l'impact du port des masques au niveau individuel en construisant une matrice des risques. Cette matrice des risques de contagion individuelle est construite en considérant deux paramètres, le statut du porteur (émetteur ou récepteur de virus) et le type de masque porté caractérisé par une efficacité de filtration, durée d'utilisation et coût d'achat unitaire. Ainsi, nous avons construit différents scénarios d'exposition émetteur – récepteur avec port des masques pour lesquels nous avons estimé : i) les niveaux de risque de transmission (élevé, modéré et faible) et ii) les coûts associés à une utilisation hebdomadaire et mensuelle.

Sans surprise, le port des masques réduit significativement le risque de transmission des virus et la protection contre la contagion a un coût financier et écologique (masques non recyclables).

L'un des points critiques dans cette ébauche d'analyse concerne les caractéristiques des masques qui nécessitent d'avantage de précision. La suite de ce travail en cours est de développer cette analyse à l'échelle des populations.

Les acteurs du projet :

- Equipe TIMC EPSP : Dominique J. Bicout

Référence :

[1] – Lucie Cathelin. Impact du port de masques faciaux dans un contexte d'épidémie de Covid-19., Rapport stage M1, Université Grenoble Alpes, Juin 2020, 21 pages. Encadrement : D. J. Bicout.

UNE BULLE GRENOBLOISE

Contributeur TIMC Nathanaël Connesson

L'actuelle pandémie liée à la COVID-19 révèle au grand jour une réalité bien connue : la contamination aux virus respiratoires n'épargne pas les soignants.(1) Plus de 3300 soignants ont été contaminés en Chine et 20% des soignants italiens ont été infectés.(2) En France, sept médecins sont d'ores et déjà décédés d'une infection respiratoire liée à la COVID-19. La contamination des soignants affaiblit des structures de santé déjà fortement sollicitées.

La transmission aérienne et par gouttelettes des virus respiratoires est en grande partie responsable du risque de contamination des soignants.(3) La transmission par contact de la COVID-19 est possible mais non prépondérante : les virus respiratoires tels que la grippe ou le coronavirus sont aéroportés dans des gouttelettes (particules > 5µm) et des aérosols (particules ≤ 5µm).(4) Ces particules contenant des virus peuvent être dispersées à distance du patient, notamment lors des épisodes de toux ou d'éternuements. L'administration d'oxygène et l'aspiration trachéale pourraient également favoriser la dispersion de particules virales même si les données scientifiques sont insuffisantes pour affirmer un risque accru de transmission aux soignants. Ainsi, l'administration de médicaments par nébulisation, ayant pour objectif de créer des particules permettant la diffusion pulmonaire des médicaments, présente un risque particulier quant à la transmission de particules virales.(5) Enfin, la réalisation de soins dans des espaces confinés tels qu'une cabine d'hélicoptère ou une ambulance pourrait augmenter le risque de contamination des soignants.

Dans ce contexte, TIMC a répondu et relayé l'appel de Guillaume Debaty, directeur du SAMU de Grenoble, auprès d'une équipe grenobloise, essentiellement formée de personnels du labora-



Figure 1 : Test de l'ensemble aspirant sous nébulisation en salle des urgences



toire G-SCOP (Sciences pour la conception, l'Optimisation et la Production). Nathanaël Connesson y représentait TIMC et Damien Viglino, médecin urgentiste, était le principal contact au SAMU de Grenoble.

Le but était de concevoir un système permettant de limiter, voire de supprimer, la contamination de ses personnels et moyens de transports (hélicoptères et ambulances) par les patients atteints de la COVID-19. Au vu des possibilités offertes par les caractéristiques techniques des premiers prototypes (Figure 1, une enceinte amovible dépressurisée), le cadre du projet a rapidement évolué pour être étendu à l'ensemble des services hospitaliers recevant des patients atteints ou suspects de COVID-19. Les premiers résultats (Figure 2) donnent lieu de penser qu'il est possible de se prémunir des contaminations durant les phases de transport (en ambulance et en hélicoptère et entre les différents moyens de transports de la chaîne préhospitalière) mais aussi durant la phase d'hospitalisation (dans un lit fixe ou lors des déplacements du patient au sein de l'hôpital).

Le prototype réalisé couvre l'ensemble de ces usages avec un seul système qui se fixe directement sur le patient. Son utilisation peut être envisagée dans de nombreux autres cas tels que le transport de patients par hélicoptères militaires, aéronefs civils ou militaires, trains médicalisés, navires-hôpitaux...

Une réponse à l'appel à projet avec la DGA a été couronnée de succès, permettant d'accompagner l'établissement du cahier des charges du système, une étude de risques, une évaluation de la performance d'isolement et une validation pré-clinique et clinique de l'acceptation du dispositif par les patients et la satisfaction du personnel soignant.

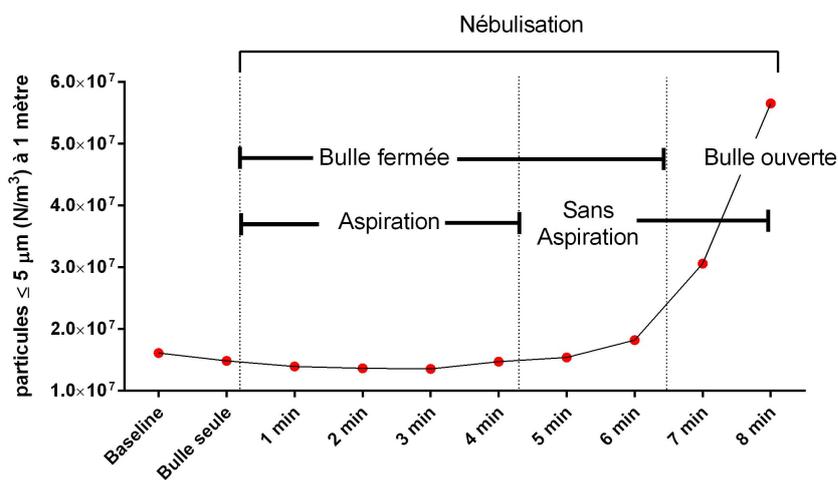


Figure 2 : Mesures de particules à 1m du sujet en salle des urgences

Site du projet <https://gitlab.com/bip-covid/bip-covid/-/wikis/home>

Participants TIMC, G-SCOP, CIC-IT, HP2 et le SAMU du CHU Grenoble Alpes.

Références

1. Trajman A, Menzies D. Occupational respiratory infections. *Curr Opin Pulm Med*. mai 2010;16(3):226-34.
2. Lancet T. COVID-19: protecting health-care workers. *The Lancet*. 21 mars 2020;395(10228):922.
3. Yu ITS, Li Y, Wong TW, Tam W, Chan AT, Lee JHW, et al. Evidence of airborne transmission of the severe acute respiratory syndrome virus. *N Engl J Med*. 22 avr 2004;350(17):1731-9.
4. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. WHO. Accessed online 4th April, 2020. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>
5. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(4):e35797.

Mesure du risque et de l'impact

TIMC FACE AU COVID-19

PROTOCOLE DE RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE SUR PRODUIT SANGUIN LABILE (PSL) :
ETUDE PLASCOSSA,
ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ DU PLASMA DE CONVALESCENTS COVID-19 VERSUS PLASMA STANDARD
DANS LA PRISE EN CHARGE PRÉCOCE DES MALADES COVID-19 HOSPITALISÉS HORS UNITÉ DE RÉANIMATION

Contributeurs TIMC Jean Luc Bosson, Carole Rolland



Les patients hospitalisés pour COVID-19 ont un risque d'aggravation respiratoire. Les traitements sont en cours d'évaluation. L'utilisation de plasma de patients convalescents de COVID-19 fait partie des traitements testés.

L'usage du plasma de convalescents est une immunothérapie passive qui a été souvent utilisée dans les situations d'épidémie de virus respiratoires : au cours de la pandémie grippale de 1919, celle de 2009 ou encore de SARS-CoV-1 ou MERS-CoV. Les effets rapportés dans la littérature sont en faveur d'un effet bénéfique de la transfusion de ces plasmas sans effets indésirables graves rapportés.

Aujourd'hui, face à la COVID-19, les malades hospitalisés en service de médecine présentant des comorbidités ou des facteurs de risques cliniques ou biologiques sont particulièrement à risque d'évolution péjorative, marquée par une dégradation de la fonction respiratoire et une probabilité importante de transfert dans les services de réanimation.

L'étude PlasCossa propose donc de transfuser les patients en plasma convalescent (plasma issu de patients confirmés COVID-19 et guéris). Le principe est de transfuser ce plasma contenant des anticorps aux patients hospitalisés pour leur éviter une aggravation. Au final, le but de cette étude est de prévenir l'aggravation respiratoire, de réduire le risque de transfert en réanimation, la durée de séjour, la mortalité et les séquelles.

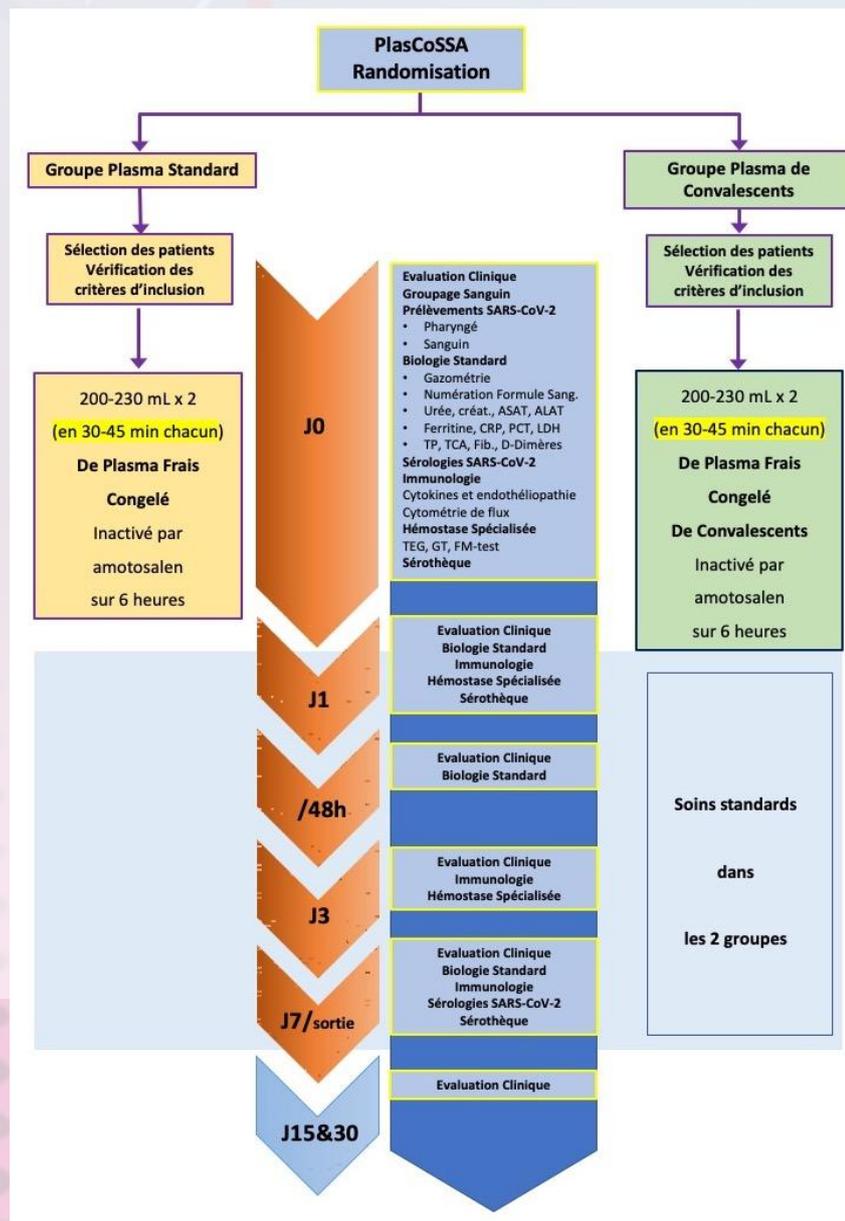
Coordination :
Laboratoire TIMC IMAG Equipe Themis ADSC, CHU Grenoble Pavillon Taillefer 0476765040
- Jean Luc Bosson, Jean-Luc.Bosson@univ-grenoble-alpes.fr
- Carole Rolland, carole.rolland@univ-grenoble-alpes.fr

Promotion : La Direction Centrale du Service de Santé des Armées (DCSSA)

Participation de 4 hôpitaux militaires : Percy (Clamart), Begin (Saint Mandé), Sainte Anne (Toulon) et Laveran (Marseille)

Pour plus d'information :
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04372979>

C'est une étude interventionnelle de type 1 loi Jardé, randomisée, contrôlée, en triple aveugle (patient/médecin/statisticien), avec 4 centres hospitaliers militaires (HIA). Près de 80 patients sont attendus dans ce projet et le protocole détaillé est donné en figure 1.



PLATEFORME COVIDETMOI ASSOCIÉE À L'ÉTUDE PROCOSECO : FORMES PROLONGÉES, COMPLICATIONS ET SÉQUELLES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LA COVID-19 PAR LA MISE EN PLACE D'UNE COHORTE EN SOINS PREMIERS À TRAVERS UN OUTIL COLLABORATIF

Contributeurs TIMC Dr Yoann Gaboreau, Maître de conférences des universités à l'UGA, doctorant TIMC
Dr Claire Sors, Cheffe de clinique universitaire de médecine générale à l'UGA
Pr Jean Luc Bosson, PU-PH TIMC - UGA - CHU Grenoble Alpes



Les différentes formes cliniques de l'infection aiguë à la COVID-19 commencent à être décrites et maîtrisées. Actuellement, des retours de praticiens et de patients font état d'évolutions récurrentes ou prolongées, non encore décrites dans les publications scientifiques. Des zones d'ombre persistent également concernant les complications et les séquelles chez ces patients, les facteurs de risque associés à leur survenue, les éléments cliniques annonciateurs d'une évolution défavorable, et le retentissement sur la qualité de vie de la COVID-19. De plus, au cours de la première vague, la mise en isolement durant la quatorzaine et la surveillance des patients confinés à domicile ont été rendues délicates pour les médecins de premier recours. Ils ont dû s'adapter avec les moyens disponibles mais ont fait entendre leur besoin de disposer d'outils plus performants.

De ces constats est née l'idée de la plateforme collaborative internet *covidetmoi.fr* : un outil de partenariat patient-médecin et

de coordination ville-hôpital, déployé comme un outil de recueil d'information structuré associant de nombreuses fonctionnalités développées dans un esprit pragmatique.

L'étude PROCOSECO associée vise à décrire les formes prolongées, les complications et les séquelles des patients atteints de la COVID-19. Ses objectifs secondaires sont d'identifier les facteurs de risque associés à la survenue d'une forme prolongée, de complications ou de séquelles, d'observer le retentissement sur la qualité de vie et l'utilisation d'un outil numérique structuré de suivi en soins premiers. La plateforme a été construite de toutes pièces, en respectant le Règlement Général sur la Protection des Données, et est prête à être déployée dans les territoires. Son étude associée PROCOSECO finalise la procédure réglementaire. La plateforme est lancée depuis le 1er août sur *covidetmoi.fr* et les inclusions ont pu débuter.

Partenaires : Département de médecine générale de Grenoble, Département des patients, CHU Grenoble Alpes

Site : *covidetmoi.fr*

The screenshot shows the user interface of the *covidetmoi.fr* platform. At the top, there is a navigation bar with the logo, user information (Patients, Consultations, Structures de soins, Dr Claire SORS), and a 'Me déconnecter' button. The main content area features a 'Bienvenue!' message and a 'Retrouvez un aperçu rapide de vos patients' section with three cards: 'Patients en retard (17)', 'Patients en urgence (15)', and 'Patients à risque (1)'. Below this, there are two registration options: 'Je suis médecin et je souhaite utiliser covidetmoi.fr' (Créer un compte) and 'Mon médecin m'a créé un compte ou je suis médecin et j'ai créé mon compte' (Me connecter). A footer section titled 'Acteur contre la COVID-19' lists the platform's goals: reinforcing patient-doctor links, helping identify warning signs, and linking care and research. A button at the bottom right says 'Médecin ? Découvrez le projet en 1 clic'.

CERTIFY HEALTH - ÉVALUATION DE L'APPLICATION CERTIFY.HEALTH COMME OUTIL DE SUPPORT DIGITAL POUR LA GESTION DE LA PANDÉMIE COVID-19

Contributeurs TIMC Alexa Comte, Cheffe projet en recherche clinique - UGA
Pr Jean Luc Bosson, PU-PH TIMC - UGA - CHU Grenoble Alpes

Depuis que le coronavirus a commencé à se propager dans une mesure plus ou moins importante dans différents pays du monde, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a lancé un message clair : "Testez, testez, testez !".

Ainsi, la plupart des décideurs, gouvernements ou organismes de Santé Publique, ont mis en place des stratégies de dépistage d'ampleurs variables selon les pays et la disponibilité des tests pour lutter contre la pandémie et organiser les réponses en termes de Santé Publique.

Actuellement, des tests sérologiques sur la détection d'anticorps sont disponibles. Cependant les incertitudes quant au début de la période infectieuse, aux rechutes et à la longévité de l'immunité sont problématiques et, avec l'afflux de kits de diagnostic rapide, dont beaucoup sont très peu sensibles, la complexité augmente. Alors que le monde attend un vaccin et des thérapeutiques spécifiques efficaces, une multitude de solutions numériques sont lancées pour le diagnostic et le suivi des symptômes, mais la grande majorité d'entre elles n'ont pas la capacité de certifier et de vérifier la qualité des données qu'elles traitent.

La présente étude évalue dans un premier temps la faisabilité de la certification numérique des résultats des tests sérologiques et la convivialité de l'application mobile *Certify.Health*. Ultérieurement, l'étude pourra être étendue à d'autres tests et/ou secteurs, par le biais d'amendements au présent protocole.

Dans un premier temps, la certification numérique des résultats des tests sérologiques sera mise à la disposition des profession-



Figure 2 : Réception de 4000 tests sérologiques

nels de la santé qui participent au protocole d'évaluation de l'état immunitaire du personnel soignant en Catalogne (Diagnostic COVID-19) ainsi qu'à une cohorte représentative du protocole de dépistage pour la population de Catalogne (COVICAT).

Pour la France, l'équipe Themis du Laboratoire TIMC, a décidé de cibler comme population les personnels des EHPAD et les personnels participant au maintien à domicile des personnes âgées dans un territoire rural fragile du point de vue offre de soins et donc à risque de perturbations majeures dans le cadre de l'épidémie COVID-19. Notre choix repose sur l'importance de la situation épidémique de ces établissements de santé, la diversité des acteurs impliqués et la nécessité majeure de rétablir la confiance.

Nous pensons que l'utilisation de 4000 tests sérologiques ambulatoires COVID-19 dans ce contexte permettra également de répondre à des objectifs secondaires plus classiquement épidémiologiques dans un domaine moins étudié que les hôpitaux.

Il s'agit d'une étude interventionnelle à risque minime, non randomisée, multicentrique (figure 1) qui sera proposée :

- Au personnel soignant et résidents de 8 EHPAD de la région grenobloise sélectionnés en fonction de la situation face à la COVID-19 (3 EHPAD ayant eu une épidémie, 3 EHPAD avec 1 seul cas déclaré, 2 EHPAD sans cas déclaré)
- Au personnel soignant d'une trentaine d'EHPAD de la région grenobloise et du Trièves
- Aux membres du réseau de soin à domicile de la Matheysine

Il s'agit d'un projet financé et soutenu par l'EIT Health (Rapid Response Covid-19) et dont le porteur est l'Hôpital Clinique de Barcelone en collaboration avec CareChain AB, FindOut AB et le CHUGA.

Les 4000 tests ont été réceptionnés (Figure 2) et le projet va débuter très prochainement puisqu'il vient de recevoir l'avis favorable du CPP.

Pour plus d'information : Equipe Themis Laboratoire TIMC - UMR CNRS 5525 - UGA
Alexa.comte@univ-grenoble-alpes.fr

EIT Health is supported by the EIT, a body of the European Union

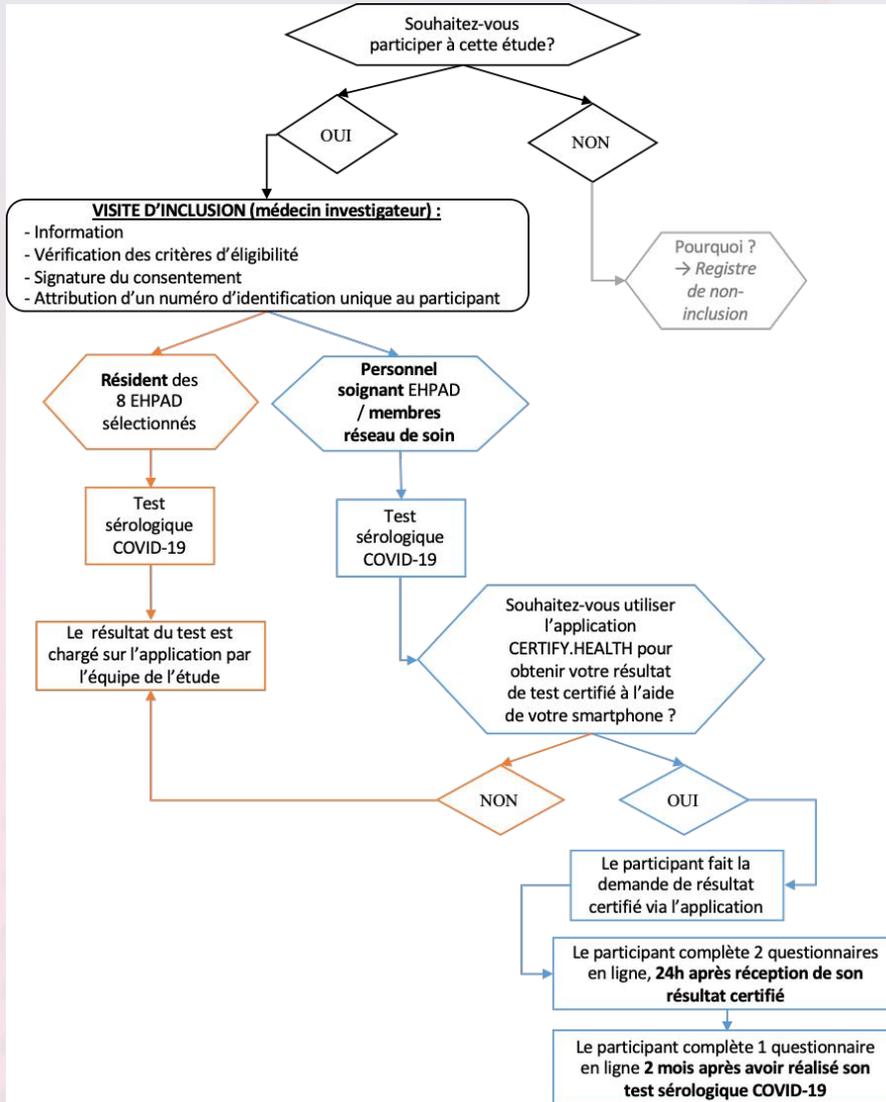


Figure 1 : Protocole de l'étude

DATAMART COVID-19-ISÈRE : RASSEMBLER, ORGANISER, CONSOLIDER ET EXPLOITER L'ENSEMBLE DES DONNÉES HÉTÉROGÈNES MULTIMODALES DU CHUGA

Contributeurs TIMC Christophe Cancé, Alexandre Moreau-Gaudry

Différentes équipes du laboratoire dans sa future configuration de 2021 (MESP - Modélisation et Évaluation des données complexes en Santé Publique / GMCAO – Gestes Médico-Chirurgicaux Assistés par Ordinateur) contribuent au projet hospitalo-universitaire de DATAMART COVID-19. Elles travaillent en étroite collaboration avec l'équipe Ingénierie des Données du Département de Méthodologie et de l'Information en Santé (DMIS) du Pôle Santé Publique du CHUGA et la Direction des Services du Numérique (DSN) du CHUGA.

Cette crise sanitaire a mis en évidence la nécessité de repenser certaines spécifications de l'entrepôt de données du CHUGA, PREDIMED, autorisé par la CNIL en date du 10/10/2019. Ce dernier est construit à des fins de recherche, de pilotage de l'établissement et d'amélioration de la prise en charge des patients dans l'établissement. Suivre l'évolution de l'épidémie au jour le jour a nécessité de revoir la fréquence de désilotage des données produites par le soin, non de façon mensuelle mais de manière quotidienne. C'est dans ce contexte que la DSN du CHUGA a su proposer de nouvelles approches afin de répondre à cet objectif.

L'enjeu consiste maintenant à démontrer la capacité de PREDIMED à s'équiper de nouveaux outils qui permettent de contribuer à la création de data-marts dédiés à chaque projet afin de mettre à disposition, selon les finalités autorisées par la CNIL, des données de santé produites dans le cadre du soin.

Le graphe des concepts métiers de haut niveau et de leurs relations est exploité par un outil interactif de construction de cohortes sur la base d'une navigation libre en son sein.

Par bonds et filtres successifs, une requête est définie sur la base de données sous-jacentes de type NoSQL et permet l'extraction des données associées. La requête construite pas à pas, sauvegardée pour être rejouée, constitue également une trace d'accès aux données. La nature des données accessibles au sein du lac est diverse (Figure). Y figurent, de manière non exhaustive et pour chaque individu : résultats des examens prescrits lors de l'hospitalisation (analyses biologiques, imagerie...), des diagnostics, des traitements pharmaceutiques prescrits.

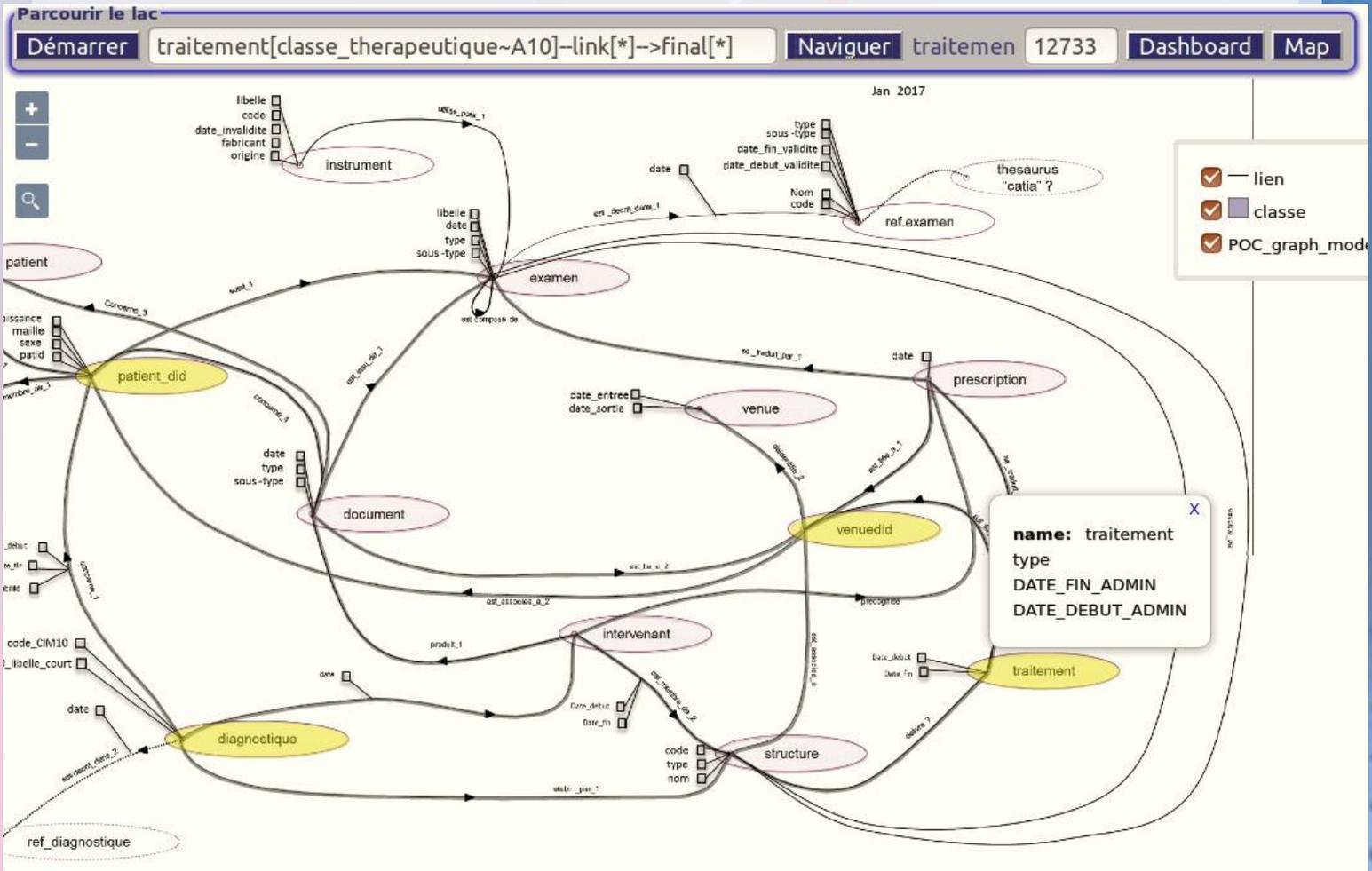


Figure 1 : SIVIC Bilan des patients hospitalisés au CHU GA - 2 avril 2020

Contributeurs

- **Christophe Cancé**, Ingénieur de Recherche, UGA, Équipe TIMC-THÉMAS
- **Pr Alexandre Moreau-Gaudry**, PU-PH, Biostatistique, Informatique Médicale et Technologies de Communication, équipe TIMC-GMCAO & CHU Grenoble Alpes

SUIVI CARTOGRAPHIQUE DES CAS COVID EN ISÈRE

Contributeur TIMC Jérôme Fauconnier

Dès le début de l'épidémie à COVID-19, une cellule de suivi des patients hospitalisés au CHU Grenoble Alpes a été mise en place.

Le Département d'Information Médicale, destinataire des données quotidiennes a participé à ce suivi en produisant des cartes évolutives permettant d'identifier de possibles foyers épidémiques à partir de la localisation géographique de provenance des patients hospitalisés.

Ainsi, l'alerte a pu être donnée et transmise aux professionnels de santé du territoire concerné devant l'apparition de trois cas groupés venant du même village de 200

habitants, où d'autres cas, qui n'avaient pas nécessité d'hospitalisation, ont pu être identifiés et les mesures d'isolement et de prévention mises en place.

Ce suivi s'est poursuivi durant toute la période épidémique et a donné lieu à un projet de géolocalisation des cas hospitaliers et diagnostiqués en ville, avec l'ensemble des laboratoires biologiques de l'Isère. Des méthodes spatio-temporelles de détection de clusters sont en cours de test sur ces données.

11

TIMC FACE AU COVID-19

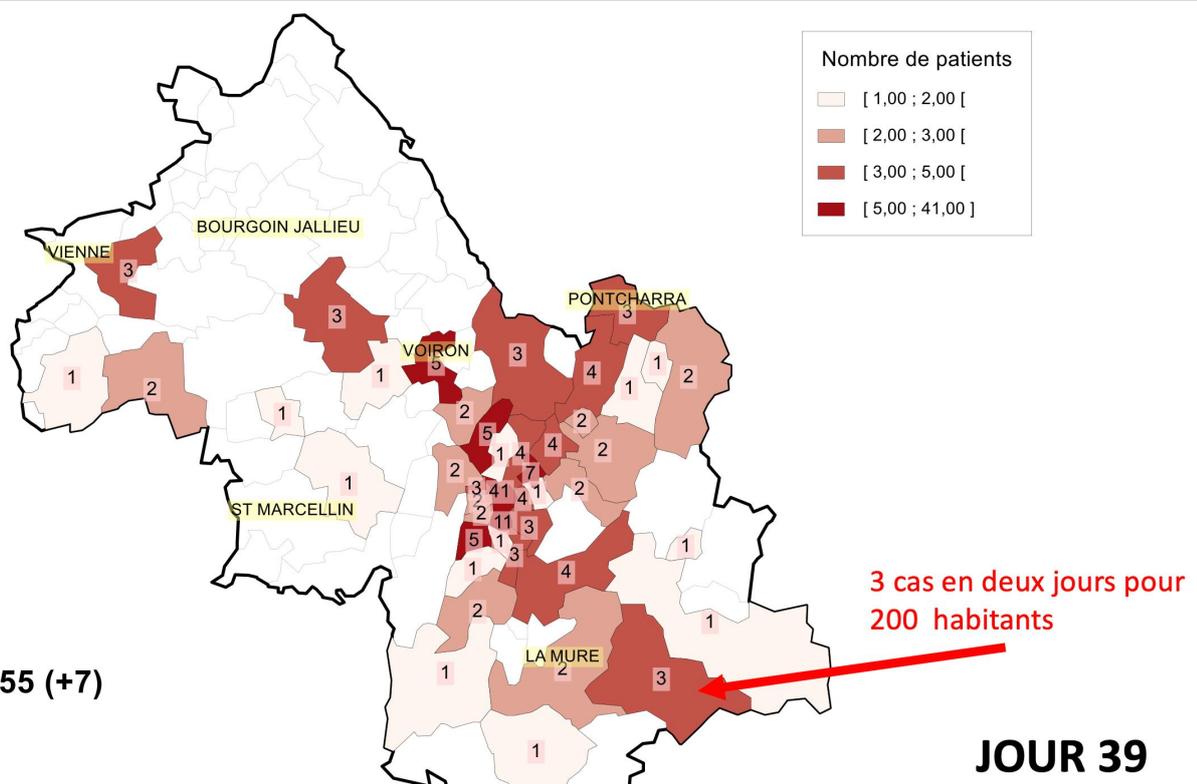


Figure 1 : SIVIC Bilan des patients hospitalisés au CHU GA - 2 avril 2020

Auteurs :

- Jérôme Fauconnier, TIMC THEMAS, épidémiologiste, CHU Grenoble Alpes
- Nicolas Mitton, Service d'Information Médicale, CHU Grenoble Alpes

Partenaires : CHU GA



LABORATOIRE TIMC

Adresse : Domaine de la Merci, 38706 La Tronche Cedex

Contact : Isabelle.Cieren@univ-grenoble-alpes.fr - 04 56 52 01 08 - www-timc.imag.fr

Directeur du laboratoire et de la publication

Philippe Cinquin

Comité de rédaction

Dominique Bicout

Fabien Pierrel

Magali Richard

Angélique Stephanou

Jocelyne Troccaz

Catherine Zoppis

Graphisme

Mélissa Pignard

Mise en Page

Catherine Zoppis

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

BCM (Biologie Computationnelle et Mathématique)

BioMMat (Ingénierie Biomédicale et mécanique des matériaux)

GMCAO (Gestes Médico-Chirurgicaux Assistés par Ordinateur)

SPM (Santé, Plasticité, Motricité)

THEMAS (techniques pour l'évaluation et la modélisation des Actions de Santé)

Département Sciences du Vivant

DyCTIM2 (Dynamique Cellulaire/Tissulaire et Microscopie fonctionnelle)

EPSP (Environnement et prédiction de la Santé des Populations)

GEM (Génomique et évolution des micro-organismes)

GREPI (Groupe de Recherche et d'Etudes du Processus Inflammatoire)

PRETA (Physiologie cardio Respiratoire Expérimentale Théorique et Appliquée)

SyNaBi (Systèmes Nanobiotechnologiques et Biomimétiques)

TheREx (Thérapeutique Recombinante Expérimentale)