



I R e S P

Institut pour la Recherche
en Santé Publique

Programme MESSIDORE

Résumés de 52 projets financés

Institut pour la Recherche en Santé Publique



Table des matières

Pôle Services et Interventions Favorables pour la Santé (SIP)	4
1. REseau Francophone de Littérature en Santé (REFLIS)	4
2. Assembler, Coordonner, COMprendre, Rechercher, Débattre en soins primaires (ACCORD)	6
Pôle Autonomie	7
3. Enfants agités, parcours mouvementés Agitation, inattention et comportements perturbateurs chez l'enfant Un réseau de recherche entre l'Europe et l'Amérique Latine	7
4. Les expériences du handicap en France et en Grèce : Relations entre personnes handicapées, aidants familiaux et professionnels. Un réseau de jeunes chercheurs européens	8
5. Structurer une démarche de recherche citoyenne sur l'exercice des droits humains des personnes vulnérabilisées par la vieillesse, la maladie, le handicap	10
6. Déficience intellectuelle et maladie d'Alzheimer	11
7. Polyhandicap : le réseau communautaire de recherche	13
8. Communauté mixte de recherche «Santé mentale-Handicap psychique» Bretagne	15
9. INNOVIDEP (INterventions NON médicamenteuses pour Vivre mieux avec la DEpendance) Communauté mixte de recherche sur les services de santé et les politiques publiques	17
10. Communauté de recherche mixte sur les déficiences visuelles	19
11. Groupe de Recherche et d'Actions Participatif sur les modes d'Habiter, l'Innovation socio-spatiale et la Citoyenneté : situation de handicap et vieillissement (GRAPHIC)	21
Pôle Addictions	23
12. Structuration et animation du Groupement d'intérêt scientifique du Réseau Français d'Excellence de Recherche sur le tabac, nicotine et produits connexes (REFERTab)	23
13. RING-PHD-CASA - Renforcement des projets de thèses doctorales dans la Collaboration internationale sur le TDAH et la toxicomanie (ICASA)	25
14. Réseau national de recherche en alcoologie (REUNIRA)	27
15. Groupe de recherche interdisciplinaire et communautaire sur la Réduction des Risques liés à l'usage de drogues	29
16. Réseau SO-RISP	31
17. Création d'un Système Addictions France d'Accès Numérique aux données de santé du médico-social en addictologie pour la Communauté scientifique (SAFRANC)	33
18. Réseau National de Recherche en Alcoologie (REUNIRA)	35
19. Réseau «Sciences sociales, drogues et sociétés» (D3S)	36
20. Réseau SO-RISP (Recherche Interventionnelle en Santé des Population)	37
21. Réseau français de recherche interdisciplinaire pour le dépistage et la prévention du risque hépatique lié à la consommation d'alcool	39
22. Addictions et Soins primaires : constitution d'un réseau pluridisciplinaire et d'une branche addictologie pour l'entrepôt de données P4DP	41
23. HArm reduction REsearch Network (HARENE)	42
24. RassEmbler, Développer et Diffuser des connaissances, en France, sur les Déterminants COMmerciaux de la Santé qui influencent les comportements addictifs (REV-DCOS ; RECLAMS)	43
25. Réseau Français d'Excellence de Recherche sur le tabac, la nicotine et les produits connexes (REFERTab)	45
26. Réseau National de Recherche en Alcoologie (REUNIRA)	46
27. Réseau « Drogues, Sciences Sociales et Sociétés » (D3S)	47
Cartographie nationale des équipes et structures impliquées au sein de réseaux ou CMR financés par l'IReSP depuis 2016	48
Crédits	50

Innovations méthodologiques en recherche clinique, dispositifs médicaux et essais en soins primaires

1. Du laboratoire au lit du patient pour la théranostique du sarcome via le DM Spider Mass basé sur la spectrométrie de masse in vivo en temps réel | SITH

Porteur : Isabelle FOURNIER

Année : 2022

Disciplines représentées : Bioanalytical chemistry ; surgery ; pathology ; oncology bioinformatic

Résumé :

Contexte :

Les sarcomes sont rares et très hétérogènes et posent encore des difficultés diagnostiques. Un diagnostic précis et rapide est essentiel pour la prise en charge des patients. Pour surmonter ces difficultés, nous proposons d'évaluer les performances de la technologie Spider Mass.

SpiderMass est un dispositif médical (DM), basé sur la spectrométrie de masse non destructif récemment développé Par PRISM U1192 Inserm, conçu pour l'oncologie de précision par l'analyse moléculaire en temps réel des tissus ex vivo et in vivo. La preuve de concept a été établie avec des résultats préliminaires publiés sur el sarcome qui ont étudié les performances diagnostiques de la technologie sur un nombre limité d'échantillons de tumeurs humaines et canines. SpiderMass a permis de distinguer les tissus sains, malins et nécrotiques, et de classer les sarcomes par sous-type et grade grâce aux spectres lipidomiques spécifiques.

Objectifs :

Le projet vise à réaliser une étude clinique au CLCC Oscar Lambret de cette technologie sur cette pathologie. Pour ce faire, le premier objectif consistera à valider échelle la sensibilité et la spécificité de cet outil sur une cohorte multicentrique à grande échelle en la comparant avec le diagnostic biopathologique établi par les experts pathologistes du groupe sarcome Français selon la classification OMS 2019 des tumeurs des tissus mous. Le second objectif consistera en étude sur des biopsies en per-opératoires puis in vivo au bloc opératoire. Le troisième objectif sera l'évaluation in vivo en temps en réel la qualité des marges chirurgicales en cas de chirurgie à visée curative.

Méthodes :

Le système fonctionne à l'aide d'une sonde laser infra-rouge (OPO) pulsé portable pour obtenir des profils moléculaires métabo-lipodomiques par excitation résonante des molécules d'eau via un micro-échantillonnage de tissus. Les profils moléculaires sont caractéristiques des phénotypes cellulaires analysés et donc particuliers aux types de tissus (tissu normal, tumeur ou nécrose), aux sous-types histologiques et au grade. Les profils moléculaires peuvent donc être associés à des phénotypes cellulaires spécifiques grâce à l'apprentissage automatique où les spectres MS sont associés avec leur classe (type histologique, grade, sous-type de cancer...) pour construire des modèles de classification. Cette phase d'apprentissage est réalisée sur des échantillons bien caractérisés. Après la validation, l'interrogation en temps réel de ces modèles fournit un retour d'information instantané au clinicien. Cette étude comprendra une phase rétrospective sur des échantillons FFPE, puis une phase prospective sur des biopsies ou des pièces chirurgicales de tumeurs des tissus mous. La construction de bibliothèques spectrales et de modèles de classification histo-lipidomique pour le diagnostic et le classement

des tumeurs avec le test d'une plateforme d'intelligence artificielle basée sur l'apprentissage profond sera réalisée, suivie d'une validation par une interrogation en temps réel des classifications en aveugle.

Perspectives :

Cette étude clinique permettra de faire la preuve de concept de la technologie SpiderMass à la fois en pathologie et au bloc opératoire sur des tumeurs rares et très hétérogènes. Elle constituera d'une phase logique dans l'évaluation des marges chirurgicales qui est une question majeure dans la gestion des sarcomes. Si l'analyse SpiderMass peut rapidement et adéquatement discriminer le sarcome du tissu non néoplasique environnant, elle pourrait alors devenir un nouvel outil en per-opératoire pour guider la procédure chirurgicale.

2. Emulation d'un essai clinique de sécurité au cours du traitement de la polyarthrite rhumatoïde par un inhibiteur de Janus kinase dans une population en vie réelle à partir des données du système national des données de santé SNDS | EMERJENSE

Porteur : Léa HOISNARD

Année : 2022

Disciplines représentées : Epidémiologie ; thérapeutique

Résumé :

Contexte :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie rhumatismale inflammatoire chronique évolutive dont les répercussions fonctionnelles, psychologiques, sociales et professionnelles peuvent être majeures pour le patient. De nombreux traitements immuno-modulateurs sont disponibles mais on observe un échappement thérapeutique avec leur utilisation au long cours. C'est dans ce contexte qu'ont été développés et commercialisés les inhibiteurs de Janus kinase (anti-JAK), nouvelle ligne thérapeutique efficace de la PR. L'évaluation de la sécurité au cours des essais cliniques a mis en évidence des effets secondaires graves comme les événements cardiovasculaires graves (MACE), les infections graves ou la survenue de cancers solides. L'agence du médicament américaine a ainsi requis la réalisation de l'essai clinique de sécurité ORAL surveillance, évaluant le risque de MACE, d'infections graves et/ou de cancers sous tofacitinib (JAKi) en comparaison aux anti-TNF. Les auteurs ont inclus les patients ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire et âgés de plus de 50 ans. Le risque de MACE était plus élevé mais non significatif pour le tofacitinib 5 mg, et le risque de cancer était significativement augmenté.

Les données et les preuves en vie réelle (RWD et RWE) sont de plus en plus prises en compte dans les décisions des agences de santé puisqu'elles concernent la population cible et non la population sélectionnée des essais cliniques. En effet, la RWE est l'évidence clinique de l'efficacité et de la sécurité des produits de santé à partir des données de vie réelle, et apporte des résultats complémentaires à ceux des essais cliniques, en incluant des populations plus larges de patients. Afin de calibrer les études de RWE, l'émulation d'essais cliniques avec les RWD est utile. Bien que des études observationnelles aient été réalisées à partir de bases de données médico-administratives aux Etats-Unis et en France, aucune n'a reproduit les conditions de l'essai ORAL surveillance pour évaluer tous les événements indésirables, à la fois les critères principaux et secondaires.

Objectifs :

1) comparer les risques d'événements indésirables parmi les patients initiant le tofacitinib et ceux initiant un anti-TNF en reproduisant l'essai clinique de sécurité ORAL surveillance à partir des données en vie réelle de la base médico-administrative française Système National des Données de Santé [SNDS].

2) comparer les risques des mêmes événements indésirables parmi les patients initiant le tofacitinib et ceux initiant un anti-TNF, selon que les patients soient ou non éligibles à l'essai ORAL surveillance.

Méthodes :

Les données seront extraites du Système National des Données de Santé [SNDS]) qui comporte les informations de 99% des personnes résidant en France soit 67 millions d'individus. Pour émuler l'essai clinique ORAL surveillance, nous précisons les critères d'éligibilité, les traitements évalués, les critères de jugement, le suivi, l'inférence causale et les analyses statistiques à la fois pour l'essai clinique ciblé et l'essai reproduit avec les données RWD. Afin de limiter le biais de sélection dû aux utilisateurs prévalents, nous identifierons les nouveaux utilisateurs de chacun des traitements: tofacitinib et anti-TNF (adalimumab et etanercept). Pour comparer le risque

risque d'événements indésirables des patients qui sont éligibles à l'essai ORAL surveillance à ceux qui ne le sont pas, nous réaliserons une étude de cohorte. Les critères de jugement principaux seront les MACE et cancers et les critères secondaires comprendront les infections graves, la toxicité hépatique, les cancers cutanés non mélanome, les décès toute cause, les événements thromboemboliques, cardiovasculaires autres que MACE.

Pour l'émulation d'essai et l'étude de cohorte, nous décrirons les caractéristiques des patients, nous estimerons les taux d'incidence des événements indésirables. L'analyse principale comportera l'estimation d'un hazard ratio cause-spécifique (CSHR) et son intervalle de confiance à 95%. Pour ajuster les analyses selon les facteurs de confusion à l'inclusion, nous estimerons des HR pondérés (CSHRw) par des poids stabilisés par l'inverse du score de propension de haute dimension.

Perspectives :

La balance bénéfice-risque fait partie intégrante de la décision médicale partagée de prise en charge thérapeutique, et cela explique le besoin d'information concernant la sécurité en vie réelle. Ainsi, les résultats de ce projet seront utiles pour l'évaluation de la sécurité d'un des anti-JAK, et en particulier concernant les patients qui n'auraient pas été inclus dans des essais cliniques.

3. Surveillance à long terme pour la détection et la prédiction des crises d'épilepsie dans la vie quotidienne à l'aide d'un système EEG intra-auriculaire | MONIEAR

Porteur : Michel LE VAN QUYEN

Année : 2022

Disciplines représentées : Ambulatory EEG ; artificial intelligence ; epilepsy

Résumé :

Contexte :

L'épilepsie est un trouble neurologique courant, affectant 65 millions de personnes dans le monde. Cette maladie est caractérisée par la répétition spontanée de crises épileptiques dont le contrôle est l'objectif principal de son traitement. À ce jour, il n'existe pas de technologie suffisamment sensible pour le suivi ambulatoire à long terme des crises, en particulier pour les personnes souffrant d'épilepsie focale. Par conséquent, les médecins doivent se fier aux rapports - souvent inexacts - des patients et de leur entourage pour estimer la fréquence des crises. En revanche, dans les hôpitaux, l'électroencéphalogramme (EEG) de scalp est utilisé pour le diagnostic clinique de l'épilepsie depuis de nombreuses décennies et constitue un biomarqueur précis des crises. Néanmoins, ces enregistrements nécessitent le positionnement d'électrodes humides sur le cuir chevelu et sont souvent inconfortables pour le patient. Aussi, du fait du coût et de la faible disponibilité du matériel, l'enregistrement EEG n'est appliqué qu'à des patients sélectionnés et sur de courtes durées de quelques dizaines de minutes.

Objectifs :

Dans ce contexte, le projet MONIEAR fournit pour la première fois une étude innovante sur la faisabilité d'enregistrements EEG à long terme « hors laboratoire » (sur plusieurs mois) à l'aide d'une nouvelle génération de dispositifs portables.

Méthodes :

Le projet MONIEAR est basé sur un nouveau dispositif intra-auriculaire capable de surveiller et de détecter les crises dans la vie courante. En effet, plusieurs études ont démontré que des données EEG fiables peuvent être enregistrées depuis l'intérieur du conduit auditif. De plus, les enregistrements EEG intra-auriculaires se sont révélés très efficaces pour détecter les crises du lobe temporal avec une sensibilité similaire aux enregistrements standard de scalp. Également l'ajustement d'un écouteur à l'intérieur du conduit auditif applique une pression sur les électrodes assurant des positions stables des électrodes et une réduction partielle des artefacts de mouvement qui obscurcissent généralement la qualité du signal dans l'EEG conventionnel. Enfin, les progrès récents dans la miniaturisation des capteurs, la communication sans fil et la puissance de calcul ont ouvert la possibilité d'un système d'acquisition EEG caché dans le conduit auditif et utilisant des électrodes sèches.

Dans notre étude clinique, nous étudierons d'abord 50 sujets atteints d'épilepsie réfractaire qui sont admis à l'unité de surveillance de l'épilepsie de l'Hôpital de la Fondation Rothschild pour une vidéo-EEG (phase EMU). Notre objectif principal est d'évaluer la possibilité de détecter les crises focales par le dispositif EEG intra-auriculaire, par rapport à un EEG multi-électrodes classique de scalp (gold standard), effectué simultanément pendant la phase EMU. Notre deuxième objectif est d'enregistrer, après avoir terminé la phase EMU, un sous-ensemble de 20 sujets avec le système intra-auriculaire à domicile. Chaque sujet sera suivi pendant 4 à 6 mois. Des données sur les convulsions, les événements indésirables, la conformité à l'utilisation de l'appareil et l'utilisation de médicaments antiépileptiques seront recueillies. Notre objectif est ici de prouver, à domicile, que le dispositif intra-auriculaire fournit des informations cliniquement utiles concernant les crises en les comparant avec les rapports des patients. En particulier, l'ensemble de données généré (1800 heures de données EEG brutes collectées à domicile par participant) offrira des possibilités prometteuses pour le développement de méthodes automatiques de détection des crises basées sur des algorithmes d'intelligence artificielle. En outre, la base de données fournira de nouvelles informations sur la possibilité de prédiction des crises et la détection de schémas circadiens à haut risque de survenue de crises.

Perspectives :

A terme, l'enregistrement EEG continu des patients en dehors des établissements hospitaliers va procurer aux cliniciens des informations fiables pour surveiller et contrôler le traitement de leurs patients. Cette procédure améliorera également l'interaction entre les patients épileptiques, les soignants et les prestataires de soins de santé. Au-delà de son applicabilité immédiate, notre projet va aussi récolter des données uniques, à long terme, permettant ainsi une compréhension scientifique nouvelle de l'émergence des crises ainsi qu'une évaluation personnalisée des facteurs de risque.



4. Méthodes pour les essais plateforme de phase précoce bayésiens et enrichis | BEEP

Porteur : Moreno URSINO

Année : 2022

Disciplines représentées : Biostatistics

Résumé :

Contexte :

La récente pandémie a mis en évidence la nécessité d'accélérer le développement des essais cliniques pour les nouvelles thérapies ainsi que le repositionnement de médicaments existants. En effet, en suivant la démarche habituelle du développement du médicament, où les phases cliniques sont réalisées de manière séquentielle (Phase I, II, et III) et séparée, le temps nécessaire à l'ensemble du processus dépasse facilement une décennie. Afin de réduire ce délai, les essais cliniques randomisés (ECR) en plateforme, généralement adoptés en phase II ou III, offrent une alternative efficace et flexible tout en permettant une évaluation simultanée de plusieurs interventions. Cependant, de nombreuses molécules arrivant à ces phases tardives échouent, et ceci en raison d'une mauvaise estimation de l'efficacité et/ou de la sécurité. Cela reflète, souvent, les limites et les erreurs des essais de phase précoce ; à savoir les phases 0, I et II.

Objectifs :

L'objectif de notre projet est de proposer des approches innovantes de type « plateforme », qui soient enrichies et basées sur l'inférence bayésienne. Ces méthodes seront focalisées sur les essais de phases précoces. C'est pourquoi la définition d'essais en « plateforme » doit évoluer au-delà des ECR pour être adaptées aux essais précoces. En se basant sur définition originale, les premières phases de la plateforme permettront une certaine flexibilité, comme l'ajout d'un nouveau bras ou l'arrêt de traitements pour cause de futilité (et/ou de sécurité dans notre cas). Le terme enrichi fera référence à l'utilisation de nouvelles informations, ou du moins à celles qui ne sont habituellement pas ou peu utilisées dans les essais précoces, comme le PET-scan, la modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD), la modélisation mathématique de la réponse immunitaire, et à l'enrichissement des patients recrutés sur la base de leurs biomarqueurs.

Méthodes :

Le projet s'articule autour de quatre principaux workpackages (WP). Dans le WP1, nous développons des essais de plate-forme en phase 0/I, basés sur de l'imagerie PET-scan permettant de mesurer de manière précise la concentration d'un médicament dans les différents organes ; le microdosage sur plusieurs espèces animales (précliniques) et de volontaires sains sera comparé, ajouté ou supprimé de manière adaptative afin de mieux caractériser l'extrapolation aux volontaires malades.

Dans le WP2, nous développerons des essais de recherche de dose de phase I/II en utilisant des modèles mécanistes PD et/ou PK/PD ; nous utiliserons comme cas d'étude la résistance aux antibiotiques, où la modélisation PK/PD sera utilisée pour discriminer plusieurs régimes de dose; dans le second cas d'étude, nous nous concentrons sur la vaccinologie et les volontaires sains, et nous utilisons des modèles mécanistes de réponse immunitaire pour prendre en compte la variabilité intra-inter individuelle de cette réponse.

Dans le WP3, des modèles d'enrichissement pour la phase I/II, utilisant un critère censuré comme la survie, seront proposés lorsqu'un biomarqueur sélectionné est disponible, et le modèle sera étendu aux cas des thérapies combinées. Enfin, dans le WP4, les résultats des WP précédents seront reliés entre eux pour donner le flux de développement clinique possible à suivre.

Perspectives :

En termes de santé publique, une connaissance meilleure et plus rapide de l'utilisation d'un médicament peut, à l'avenir, conduire à une meilleure identification des sous-populations dans lesquelles le médicament peut être sûr et le plus efficace, allant vers une médecine de précision d'un point de vue plus réaliste. En termes d'outils pratiques, des logiciels seront développés pour permettre aux chercheurs d'utiliser facilement les méthodologies proposées.



5. « Pour que Chaque Contact Compte » (P3C) : impact d'un programme encourageant la prévention en soins primaires au quotidien et de façon | MEEC

Porteur : Elise VEROT

Année : 2022

Disciplines représentées : Santé publique ; soins primaires ; psychologie sociale

Résumé :

Contexte :

Le poids des maladies chroniques, en France comme dans d'autres pays, est considérable (coûts générés, risque de saturation du système de soins) et tend à s'accroître du fait du vieillissement de la population et de l'allongement de l'espérance de vie. Or, une part significative des maladies chroniques et des décès liés, sont évitables. En 2019, un tiers de l'ensemble des décès pouvaient être imputés à des facteurs de risques liés au comportement (tabagisme, mauvaise alimentation, alcool, activité physique réduite). Par ailleurs, la pandémie de COVID-19 a souligné l'impact des maladies chroniques sur les conséquences sanitaires d'autres affections et révélé les lacunes en termes de prévention de la santé mentale. En France, les pratiques cliniques préventives sont peu développées et peu formalisées, notamment en raison de l'absence de référentiels de pratiques cliniques préventives, alors même qu'une stratégie de prévention et promotion proactive, systématique et opportuniste impliquant tous les acteurs de santé semble essentielle.

Le programme "Making Every Contact Count (MECC)" mis en œuvre depuis une dizaine d'années au Royaume-Uni afin de réduire le poids des maladies chroniques, est en ce sens inspirant. Cette approche opportuniste vise à améliorer la santé physique et mentale des personnes en les aidant à modifier leurs comportements, lors de chaque contact avec le système sanitaire et social. Le programme s'appuie sur les données probantes quant à l'efficacité des interventions brèves et a montré des bénéfices notamment sur les pratiques professionnelles.

En regard de ses résultats et de l'étude de faisabilité que nous menons actuellement, il nous apparaît pertinent d'implémenter un programme, « Pour Que Chaque Contact Compte » (P3C), afin de favoriser les pratiques cliniques préventives dans le système de santé français. Après une étape de mutualisation des pratiques et expériences professionnelles, P3C visera à doter les professionnels de santé de 1^{ère} ligne, dans le cadre d'une formation, de la confiance et des compétences communicationnelles nécessaires pour délivrer des messages et encourager les modifications des 4 principaux comportements à risque – tabac, alcool, alimentation, inactivité physique – et la santé mentale.

Objectifs :

L'impact du programme sera évalué dans 3 départements de la région Auvergne-Rhône-Alpes (Loire, Rhône, Ardèche) :

1. sur les stades de changement de comportement des patients (selon le modèle transthéorique de Prochaska et DiClemente);
2. sur les processus et interactions qui contribuent aux effets.

Méthodes :

L'implémentation de P3C s'appuiera sur les CPTS – nouvelle coordination des pratiques à l'échelle territoriale – qui représentent une opportunité de favoriser l'impact d'un tel programme par des facteurs organisationnels et contextuels favorables. Le programme sera implémenté dans 7 CPTS actives et s'appuiera sur plusieurs réseaux professionnels (médicaux et paramédicaux) dont certains sont partie prenante du présent projet (URPS Pharmacien AuRA, CNGE). L'impact du programme sera évalué : 1/ dans le cadre d'une étude interventionnelle, comparative, multicentrique, randomisée, en cluster de type « stepped-wedge » ; 2/ en s'appuyant sur les sciences de l'implémentation et une méthodologie mixte (cadre RE-AIM).

Perspectives :

Si l'étude montre un impact positif sur le stade de changement des patients participants, elle encouragera la diffusion du programme P3C à plus grande échelle. Une plus grande exposition à des professionnels formés permettront d'obtenir des changements de comportements durables et in fine réduire l'incidence des maladies chroniques. Enfin, cette approche centrée sur la personne et l'autonomisation des changements de comportement en matière de santé constitue des compétences applicables au quotidien en consultation au-delà de ceux évalués dans cette étude, et contribuera à l'émergence d'une culture commune de prévention chez les professionnels de santé.

6. Suivi à long terme après des essais utilisant une plateforme européenne de cohortes de naissances prématurées | LIFT_UP Preterm

Porteur : Jennifer ZEITLIN

Année : 2022

Disciplines représentées : Epidémiologie ; néonatalogie ; pédiatrie ; biostatistique ; économie de la santé

Résumé :

Contexte :

Les enfants nés très prématurément ont un risque plus élevé de problèmes de santé et de développement que les enfants nés à terme, ce qui entraîne des coûts médicaux, sociaux et éducatifs élevés pour les familles et la société. De grands essais contrôlés randomisés ont permis des avancées en obstétrique et en néonatalogie qui ont considérablement amélioré la survie et réduit les complications néonatales graves après une naissance très prématurée. Cependant, le nombre d'essais en néonatalogie diminue en raison des contraintes imposées par la complexité croissante des interventions et des coûts de cette recherche. Une contrainte importante concerne le suivi des nouveau-nés prématurés inclus dans les essais. Ce suivi est essentiel pour établir la sécurité à long-terme des médicaments et des interventions et leur efficacité pour améliorer la santé et le développement des enfants. Ces contraintes ont conduit à la mise en place d'un réseau européen pour promouvoir les essais cliniques dans cette population (conect4children). Parallèlement, des équipes de recherche européennes ont développé une plateforme de recherche pour rassembler les cohortes en population de naissance d'enfants grands prématurés en population, qui constituent la principale source de connaissances sur l'étiologie, le pronostic et les soins de ces enfants (projet RECAP Preterm).

Objectifs :

Cette étude vise à étendre et à déployer une infrastructure de recherche européenne existante fédérant des cohortes observationnelles d'enfants nés prématurément afin de fournir une base pour l'innovation dans les essais cliniques. Les objectifs spécifiques sont :

1. de développer de nouveaux outils et méthodes au sein de la plateforme RECAP Preterm afin de permettre : le suivi à long-terme des enfants dans les essais, l'intégration des données des essais dans la plateforme et l'utilisation des données des cohortes en population pour optimiser les analyses des essais;
2. réaliser une étude de preuve de concept en utilisant l'essai TREOCAPA (Prophylactic TReatment Of the duCtus Arteriosus in Preterm infants by Acetaminophen), un essai multicentrique européen en cours ;
3. élaborer un plan d'exploitation et une feuille de route pour le maintien et l'expansion de ces outils, méthodes et infrastructures, avec la contribution d'experts externes et de parties prenantes clés.

Méthodes :

Le projet s'organisera en 3 parties correspondant à ses objectifs : (1) étendre la plateforme RECAP preterm, qui est une infrastructure fédérée basée sur un logiciel open-source (Obiba) en créant un nouveau module de saisie de données (Amber) et en développant, intégrant et testant des méthodes pour des analyses fédérées d'essais et de données d'observation ; (2) utiliser l'essai TREOCAPA comme étude de preuve de concept de ces outils et méthodes. TREOCAPA étudie l'administration de l'acétaminophène prophylactique pour améliorer la survie sans morbidité néonatale grave chez les enfants nés à 22-28 semaines d'AG en stimulant la fermeture du canal artériel (PDA). Le suivi évaluera les résultats à plus long terme, y compris le développement neurologique et les coûts, parmi les survivants selon le groupe de traitement, avec comme critère de jugement principal le score de l'échelle cognitive non verbale du questionnaire Parent Report of Children's Abilities-Revised (PARCA-R) à l'âge de 2 ans corrigé. Les données seront collectées via un module de collecte (questionnaire aux parents)

intégré à la plateforme et les cohortes observationnelles de grands prématurés de la plateforme seront utilisées pour l'analyse des données périnatales et à deux ans en appliquant des méthodes développées en (1) ; (3) Un Scientific Committee for Sustainability sera établi pour guider le développement du plan d'exploitation et de la feuille de route. Ce comité comprendra les partenaires du projet et les représentants des réseaux d'essais pédiatriques, des registres nationaux et internationaux, des équipes de recherche fondamentale et des associations de parents ainsi que des familles et des personnes nées prématurément. Des enquêtes auprès des principales parties prenantes et des focus groupes avec les parents alimenteront ce plan qui sera discuté et approuvé lors d'un atelier organisé à la fin du projet.

Perspectives :

Ce projet créera des outils et des méthodes innovants pour promouvoir les essais cliniques et réunir des chercheurs universitaires et des équipes de soins afin de générer des connaissances pour améliorer la santé, le développement et la qualité de vie après une naissance très prématurée. Le plan d'exploitation et la feuille de route du projet préciseront comment les outils et les méthodes peuvent être étendus au suivi à d'autres âges, identifieront les possibilités d'intégration d'autres sources de données et d'innovations méthodologiques et encourageront leur utilisation pour de futurs essais. Le projet utilise des outils et méthodes basés sur les principes de la science ouverte en s'appuyant sur un consortium de diverses parties prenantes afin de faciliter une utilisation large de l'infrastructure créée.

7. Surveillance intrapartum du système nerveux autonome pour prévenir les complications néonatales | ANSINAO

Porteur : Julien DE JONCKHEERE

Année : 2023

Disciplines représentées : Physiological signals processing ; obstetrics ; fetal physiology

Résumé :

Contexte :

L'asphyxie périnatale est la principale cause d'encéphalopathie anoxo-ischémique. En cas de survenue d'une asphyxie, les cliniciens doivent prendre une décision entre un accouchement par voie basse ou une césarienne. En pratique, on utilise l'analyse visuelle du rythme cardiaque fœtal. Des méthodes comme le prélèvement de sang fœtal ou l'analyse du segment ST sont utilisées mais invasives. Malgré une utilisation grandissante de ces méthodes, aucune incidence sur le devenir néonatal n'a été démontrée et leur utilisation est associée à une augmentation des césariennes.

Méthodes :

Le CIC-IT de Lille travaille sur l'évaluation de l'activité du système nerveux autonome (SNA) par analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC). Nous avons développé et breveté une technologie permettant d'évaluer l'activité parasympathique du SNA. Des études sur modèle animal ont montré que cette technologie constituait une solution fiable pour la détection de l'acidose fœtale et des lésions cérébrales néonatales.

Objectifs et perspectives :

L'objectif du projet est de valider ces résultats chez le fœtus humain afin de développer un dispositif médical d'analyse de la VFC automatisée pour la prévention des complications néonatales.

8. Implants guidant favorisant la régénération cérébrale chez les traumatisés crâniens graves : Conception, Evaluation Biologique et Soumission du dossier à l'ANSM | BRAIN-GUIDE

Porteur : Isabelle LOUBINOX

Année : 2023

Disciplines représentées : Neurosciences ; biology ; neuroimaging ; medical device science ; biomedical engineering

Résumé :

Contexte :

L'extraordinaire capacité du cerveau à générer de nouveaux neurones à partir de cellules souches a été observée dans le cerveau adulte humain. Puis les découvertes récentes chez l'animal ont montré que le cerveau était capable non seulement de transformer des lésions en des territoires à nouveau viables, mais aussi de reconnecter ces territoires avec le cerveau sain. Néanmoins, de telles prouesses ne sont possibles que grâce à des matrices supports, des biomatériaux qui sont implantés dans la lésion. Ces biomatériaux peuvent même guider la régénération s'ils sont habilement dessinés. Ces travaux ouvrent la voie vers la réparation cérébrale et la récupération de déficits dans le cas de vastes dommages après un traumatisme crânien, ou un accident vasculaire cérébral par exemple. Ces pathologies neurologiques sont un grave problème de santé publique et ont un coût économique en augmentation. Dans le cas du traumatisme crânien, les cas sévères sont caractérisés par une hypertension intracrânienne qui nécessite une craniectomie décompressive pour résorber l'œdème. Après résorption, le volet crânien est repositionné au bloc opératoire par une procédure qui constitue une opportunité pour l'implantation intracérébrale de biomatériaux.

Objectifs :

Le projet BRAIN-GUIDE propose une étude de développement d'un dispositif médical, un implant cérébral. Des questions scientifiques connexes à ce développement se posent.

Méthodes :

Nous avons montré par IRM fonctionnelle lors de mouvement de la patte une activation au sein du tissu reconstruit dans la lésion initiale et donc une reconnexion fonctionnelle entre le cerveau et la patte. Un volet préclinique de neuroimagerie finira d'étudier in vivo chez le marmouset les reconnections fonctionnelles qui s'établissent entre le sein du tissu régénéré et le cerveau sain par IRM fonctionnelle de connectivité. Cela permettra d'explorer l'ensemble des reconnections possibles. Puis, une partie s'attachera à la conception du dispositif médical. L'implant est appelé BRAIN-GUIDE. Même si sa fabrication est largement avancée et s'est bien rapprochée des conditions dans lesquelles il sera implanté chez le patient, certaines étapes restent à faire ou valider au niveau de l'emballage, de la stérilisation, du stockage et de la conservation. Il apparaît en particulier que la stérilisation risque d'affecter les protéines fonctionnalisées sur l'implant de manière importante. La perte devra donc être quantifiée et anticipée. Le type optimal de stérilisation devra être choisi. Ces données seront très utiles à la communauté scientifique. L'évaluation biologique devra être faite : caractérisation physico-chimique, produits de relargage, analyse toxicologique. Parmi les matériaux déjà implantés de manière chronique en routine chez le patient cérébrolésé, le silicone est un parfait candidat car il est souple et donc adapté aux tissus mous, facile à modeler, inerte car non-dégradable et est non allergène. Une fois fonctionnalisé par une protéine de la matrice extracellulaire, son implantation permet d'attirer les cellules souches de l'hôte, le processus de régénération est donc totalement sécuritaire, et ne nécessite pas l'injection de cellules étrangères. Un système de management de la qualité sera mis en place pour la production du dispositif médical. Finalement, les dossiers réglementaires seront préparés selon les normes en vigueur et soumis à l'ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé et au comité d'éthique (CPP). Une autorisation de site sera demandée pour le service de Neurochirurgie.

Perspectives :

Les perspectives de ce projet sont un essai clinique, appelé FAVOUR et déjà financé qui testera pour la première fois chez l'homme la faisabilité et la sécurité d'implants dédiés à des lésions cérébrales post-traumatiques. Ce sera un projet randomisé, en double-aveugle et contrôlé, (évaluation en aveugle). En effet, la force de ce futur projet est de pouvoir organiser simplement un groupe de patients contrôles, qui iront au bloc opératoire pour la remise du volet mais ne recevront pas d'implants.

BRAIN-GUIDE est un projet sur 3 ans demandant un financement de 450 050€ (71% de personnel, inférieur à 85%, et 12% de sous-traitance, inférieur à 20%).



9. Conception et évaluation d'une stratégie individualisée de réduction progressive des médicaments biologiques basée sur le dosage des médicaments biologiques | MONITORA

Porteur : Hubert MAROTTE

Année : 2023

Disciplines représentées : Immuno-rhumatologie

Résumé :

Contexte :

La polyarthrite rhumatoïde est la maladie inflammatoire chronique auto-immune la plus courante, avec un risque élevé de destruction des articulations et d'invalidité. Depuis l'application de la stratégie «traiter pour cibler», réalisable avec un large panel d'antirhumatismaux biologiques modificateurs de la maladie (bDMARD) en combinaison avec des DMARD synthétiques conventionnels, la rémission est un objectif fréquemment atteint. Cette étape de rémission permet de prévenir la destruction et l'invalidité des articulations. Selon les recommandations internationales et locales, une diminution progressive des bDMARDs est recommandée pour réduire les effets secondaires et les coûts de santé. Cependant, ces recommandations ne proposent pas de schéma de réduction.

D'autre part, les patients acceptent également de réduire les injections sous-cutanées. Après le consensus sur la réduction progressive, la réduction progressive augmente le risque de poussées avec incapacité et coût. L'amélioration de la gestion du processus de réduction progressive à l'aide d'un biomarqueur permettra d'éviter les poussées et de maintenir la rémission. L'industrie pharmaceutique a proposé d'arrêter brusquement les bsDMARDs une fois la rémission obtenue. Cette stratégie s'est accompagnée d'une proportion élevée de rechutes. A l'inverse, la stratégie du step-down n'est pas nouvelle et a déjà été proposée par des études institutionnelles. Les injections sont espacées progressivement tant que la rémission est maintenue, alors qu'elles sont rapprochées en cas de rechute. Cette stratégie a montré que l'espacement était possible, avec plus de poussées (STRASS et TOLEDO). Dans une analyse post-hoc de l'essai STRASS, nous avons déjà observé que le délai avant une rechute était plus long chez les patients atteints de PR ayant une concentration élevée de bMDARDs, ce qui suggère qu'il pourrait s'agir d'un biomarqueur permettant d'améliorer la gestion de la réduction progressive du traitement. En outre, le maintien d'une rémission à court terme (3 mois) était comparable chez les patients atteints de PR et présentant des concentrations élevées de bDMARD dans le cadre d'une seule étape de réduction progressive par rapport à une stratégie de traitement d'entretien.

Objectifs :

Ici, nous avons proposé un essai clinique novateur en 3 étapes pour évaluer l'impact de la surveillance de la dose d'adalimumab au cours d'un processus de réduction progressive (espacement des injections) pour éviter une poussée de la maladie et maintenir le statut de rémission de la PR ($DAS28 \leq 2,6$) chez les patients atteints de PR et traités par méthotrexate et adalimumab.

Méthodes :

- Étape 1 : la stratégie de réduction progressive sera basée sur celle utilisée dans l'étude STRASS pour observer une certaine poussée de la maladie à l'aide de prélèvements sanguins.
- Étape 2 : optimisation de la stratégie de réduction progressive.
- Etape 3 : essai individuel randomisé en coin (step wedge trial).

Perspectives :

Cette étude permettra d’améliorer considérablement la prise en charge des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde en rémission et traités par méthotrexate et adalimumab.

10. Stimulation ultrasonore transcrânienne adaptative: design, calibration acoustique et dossier réglementaire | Adapt

Porteur : Jean-Francois AUBRY

Année : 2024

Disciplines représentées : Psychiatry ; engineering

Résumé :

Contexte :

Malgré les progrès thérapeutiques, environ 30 % des patients souffrant d’un épisode dépressif ne sont pas guéris par les médicaments. Le traitement de ces dépressions pharmacorésistantes repose sur des stratégies de stimulation cérébrale. Cependant, aucune des techniques actuelles n’est optimale : elles sont soit mal tolérées (électroconvulsivothérapie et stimulation cérébrale profonde par électrodes implantées), soit peu efficaces (stimulation magnétique transcrânienne) car elles ne permettent pas de stimuler les régions profondes du cerveau plus largement impliquées dans la dépression.

Méthodes :

Nous proposons de développer une technique de stimulation cérébrale profonde par ultrasons focalisés, technique que nous avons validée sur des rongeurs et des primates. La précision du transfert clinique a malheureusement longtemps été affectée par l’effet défocalisant du crâne humain, mais nous avons surmonté cette limitation en développant une correction par lentille acoustique (protégée par un brevet en 2015) qui a été testée sur un premier prototype de preuve de concept.

Objectifs et perspectives :

Nous proposons dans ce projet de concevoir et de construire un prototype clinique novateur, transportable incluant non seulement une correction personnalisée de l’effet défocalisant du crâne grâce à une lentille acoustique propre à chaque patient mais également une puissance acoustique adaptable pour tenant compte de la transmission variable à travers l’os crânien de chaque patient. L’adaptation de la puissance est basée sur un brevet récent (mai 2024) de Physics for Medicine Paris. Ce projet se concentre sur les premières étapes du processus de développement d’un nouveau dispositif médical, qui sera amené à un niveau de maturité technologique (TRL) de 6b, conformément au champ de recherche thématique de l’appel à propositions MESSIDORE 2024.

11. Le ravidasvir, un antiviral repositionné comme antipaludique pour contrôler la résistance parasitaire et bloquer la transmission au moustique : une étude de preuve de concept en France | RAMP-IT (Ravidasvir Against Malaria Parasites in Travelers)

Porteur : Pierre BUFFET

Année : 2025

Disciplines représentées : Thérapeutique ; parasitologie ; médecine des voyages ; santé publique ; entomologie

Résumé :

Contexte :

Selon les rapports de parlementaires et de la Cour des comptes, en France, l'investissement pour réduire la L'émergence de parasites résistants à l'artémisinine, notamment en Afrique de l'Est, constitue une menace majeure pour les stratégies actuelles de lutte contre le paludisme, qui représente encore 263 millions de cas et 600000 décès en 2023. Cette situation met en particulier en péril l'efficacité des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA), recommandées par l'OMS comme traitement de première intention. Le développement de nouveaux outils, notamment des molécules capables de bloquer la transmission du parasite Plasmodium falciparum aux moustiques Anophèles vecteurs, est devenu une priorité de santé publique.

Dans ce contexte, notre projet propose de repositionner le ravidasvir, un inhibiteur de la protéine NS5A de l'hépatite C. Ce composé présente une activité double : il cible les formes asexuées responsables des symptômes cliniques, ainsi que les gamétocytes matures, formes sexuées assurant la transmission du parasite. Son activité anti-transmission repose sur la rigidification des globules rouges infectés par les gamétocytes matures assurant ainsi leur clairance splénique. Des résultats in vitro prometteurs ont démontré son efficacité contre les souches sensibles et résistantes à l'artémisinine à des concentrations plasmatiques atteignables à la posologie standard (200 mg/jour). Le ravidasvir bénéficie par ailleurs d'un très bon profil de sécurité, établi sur plusieurs milliers de patients traités pour l'hépatite C pendant douze semaines.

Objectif principal :

Démontrer, en France métropolitaine, l'efficacité du ravidasvir à bloquer la transmission de P. falciparum, dans le cadre d'un essai clinique de preuve de concept. Le ravidasvir sera associé à l'association dihydroartémisinine-pipéraquline (DHA-PPQ), recommandé comme traitement de 1ère intention en France, et sera donné de façon altruiste aux patients.

Méthodologie L'étude inclura 104 adultes atteints de paludisme à P. falciparum non compliqué, porteurs de gamétocytes, recrutés dans cinq centres parisiens. Les participants recevront soit de la DHA-PPQ seule ou en association avec du ravidasvir pendant trois jours. L'évaluation de la transmission se fera par la méthode du Direct Membrane Feeding Assays (DMFA) qui consiste à étudier la transmission aux moustiques par leur gorgement artificiel. L'objectif principal sera la réduction du taux d'infection des moustiques entre le premier jour du traitement (J1) et un jour après sa fin (J4). Les critères secondaires incluront l'évolution de la gamétoctémie, l'étude des interactions entre la DHA-PPQ et le ravidasvir, les effets indésirables ainsi que le taux de rechute à J28.

Faisabilité :

Les centres participants (Centre Médical de l'Institut Pasteur, hôpital Bichat Claude-Bernard, hôpital du Kremlin Bicêtre, hôpital Necker-Enfant Malades et hôpital de la Pitié-Salpêtrière) recensent environ 300 à 350 cas/an de cas de paludisme chez des voyageurs de retour de zone d'endémie palustre. Environ 15 à 30 % de ces voyageurs présentent des gamétocytes détectables par RT-qPCR ou microscopie et seront donc incluables dans notre étude. Avec un taux d'acceptation estimé à 50%, l'étude est donc réalisable dans un délai de 24 mois.

Résultats attendus et impact :

Ce projet propose une approche innovante et rapide à mettre en œuvre pour répondre à l'urgence du développement de nouveaux traitements antipaludiques. En s'appuyant sur le repositionnement d'un médicament sûr et disponible, il pourrait conduire à une nouvelle stratégie de blocage de la transmission, complémentaire des CTA actuelles. Cette étude permettra également de démontrer que ce modèle d'évaluation thérapeutique hors zone d'endémie est viable et pourrait servir de base pour des études plus larges en France métropolitaine.

Ce projet s'inscrit pleinement dans les priorités de l'OMS et de l'agenda mondial de l'éradication du paludisme, en contribuant à limiter la diffusion des parasites résistants. Il renforcera par ailleurs le rôle de la recherche française dans le développement de solutions innovantes pour les maladies infectieuses à fort impact global. Enfin, ce projet répond pleinement à l'appel à projet MESSIDORE en proposant d'évaluer l'efficacité d'un médicament antipaludique d'une façon innovante, en étudiant sa transmission au moustique. Ce type d'approche, déjà utilisée en zone d'endémie palustre, n'a encore jamais été utilisée pour l'évaluation thérapeutique d'un médicament antipaludique hors zone d'endémie palustre et pourrait ouvrir de nouvelles perspectives de développement thérapeutique en France métropolitaine.

Études utilisant des données de santé ou reposant sur l'exploitation de biobanques

12. Prévalence, recours aux soins et complications de la maladie rénale chronique parmi une cohorte de patients hospitalisés dans l'ouest de la France | Care-CKD

Porteur : Sahar BAYAT

Année : 2022

Disciplines représentées : Santé publique ; épidémiologie ; informatique médicale

Résumé :

Contexte :

La Maladie Rénale Chronique (MRC) représente un enjeu majeur de santé publique associant un fardeau individuel et sociétal importants. Si les données concernant le stade terminal de la maladie traitée par dialyse ou greffe rénale sont documentées de longue date, en particulier grâce au registre national REIN, l'épidémiologie des stades les plus précoces de la maladie et le recours aux soins associé restent méconnus.

En effet, le diagnostic de la MRC repose sur des données de laboratoires indisponibles dans les bases de données de santé médico-administratives du Système National des Données de Santé (SNDS). Cependant, ces données de laboratoires sont collectées en routine et disponibles dans les entrepôts de données hospitalières (EDS).

Objectif principal :

L'objectif de ce projet est d'évaluer la prévalence et le recours aux soins et les complications liées à la MRC au sein d'une cohorte de patients hospitalisés dans la région ouest de France.

Méthodes :

Nous réaliserons une étude populationnelle utilisant les données de vie réelle recueillies dans les EDS des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) de la région ouest de France (base de données du projet HUGO-SHARE). HUGO-SHARE contient les données cliniques de patients hospitalisés entre 2015 et 2018 dans les CHU partenaires (1,3 million de patients environ). Ces données sont appariées aux données du SNDS pour une vision complète ville-hôpital du parcours de soins.

Dans une première partie, nous identifierons une cohorte de patients atteints de MRC à partir des données des EDS incluses dans HUGO-SHARE. Puis, les recours aux soins hospitaliers et de ville, incluant la consommation médicamenteuse, ainsi que les complications de la MRC (événements cardiovasculaires, insuffisance rénale, décès) seront étudiés.

Dans une seconde partie, nous validerons, à l'aide des données des EDS intégrées dans HUGO-SHARE, un algorithme de repérage de patients atteints de MRC développé auparavant à partir des données disponibles dans le SNDS. Puis, cet algorithme sera affiné pour repérer plus précisément les patients atteints de MRC selon le stade de progression de la maladie (stades 3, 4, 5).

Perspectives :

Les résultats de ce projet fourniront une image précise du cours de la MRC et des soins associés grâce à l'utilisation secondaire de données de vie réelle. Ils concourront à l'amélioration des soins délivrés aux malades.

En effet, l'estimation de la prévalence et le fardeau associé à la MRC constituera une information de santé publique importante pour une sensibilisation des professionnels de santé afin d'améliorer les pratiques de prise en charge telles que l'adressage des malades vers un néphrologue et les prescriptions de médicaments néphrotoxiques.

Enfin, la validation d'un algorithme pour identifier les malades rénaux chroniques à différents stades de la maladie constituera une base importante pour de futures recherches en épidémiologie et en services en santé à l'échelle plus large de toute la France.



13. Evaluation des performances prédictives des épisignatures disponibles dans la littérature avant déploiement national de diagnostic post et pré-natal des troubles du neuro-développement | Epi2Diag

Porteur : Camille CHARBONNIER

Année : 2022

Disciplines représentées : Statistiques ; génétique

Résumé :

Contexte :

En raison de l’hétérogénéité des troubles du neuro-développement (TND), le processus de diagnostic est souvent fastidieux. Malgré des améliorations apportées par le séquençage d’exomes et de génomes dans un cadre diagnostique, certains résultats restent sans conclusion en raison de la difficulté d’interpréter les conséquences fonctionnelles d’une grande partie des variants génétiques. La publication d’épisignatures comme biomarqueurs efficaces de la pathogénicité de variants rares dans une liste de gènes liés à la régulation de l’expression génétique a suscité beaucoup d’espoirs. Plus de 50 épisignatures sont maintenant disponibles dans la littérature pour étayer la pathogénicité de variants dans plus de 60 syndromes. Pourtant, plusieurs problèmes empêchent cette performance académique d’être appliquée de façon routinière dans un contexte clinique pour aider à réduire l’errance diagnostique d’un certain nombre de patients atteints de troubles rares du développement. La première est que les capacités de prédiction de la plupart de ces épisignatures n’ont, jusqu’à présent, jamais été étudiées de manière indépendante, en particulier dans un contexte prénatal. La seconde est que la littérature ne fournit que le support des épisignatures (quels prédicteurs utiliser) et non l’algorithme d’apprentissage automatique qui fait la prédiction.

Objectifs :

Notre objectif principal est de fournir au réseau français de laboratoires de génétique des procédures librement partagées pour transposer les épisignatures disponibles dans la littérature en une expertise qui bénéficie aux patients tout en respectant les exigences de santé publique, dans un cadre post- et pré-natal, et de générer une base de données nationale permettant l’implémentation future de cette ressource dans le cadre du soin.

Méthodes :

La première étape consistera à réunir une biobanque d’échantillons résiduels de TND grâce à une collaboration à l’échelle nationale. La deuxième étape consiste à mettre en place et tester une plateforme de méthylation de l’ADN au CHU de Rouen dans le respect des normes de santé publique. En analysant environ 1000 échantillons de notre biobanque sur cette plateforme unique, nous générerons une base de données homogène de méthylation de l’ADN qui servira de jeu de données de validation pour évaluer les performances diagnostiques des épisignatures publiées, dans des contextes post et prénataux. L’interprétation de chaque signature bénéficiera de collaborations à l’échelle nationale avec des centres experts.

Perspectives :

D’un point de vue académique, nos données préliminaires montrent que les performances de prédiction des épisignatures souffrent d’une forte hétérogénéité. Il est donc crucial de fournir une évaluation indépendante des outils publiés (sensibilité, spécificité), de les adapter puis valider leur utilisation à des fins diagnostiques. D’un point de vue clinique, notre projet permettra d’améliorer les possibilités de diagnostic offertes aux patients atteints de TND.

D’ici la fin des 48 mois, nous espérons offrir un protocole et une plateforme de diagnostic pour au moins 25 syndromes, avec des performances clairement étudiées ainsi qu’une interprétation experte, dans des contextes post et, si possible, prénataux. Cette stratégie augmentera le rendement diagnostique du séquençage de l’exome et du génome tel qu’il est actuellement entrepris par les plateformes du plan France Médecine Génomique, mettant fin aux impasses diagnostiques et offrant la possibilité d’un conseil génétique à une partie des patients atteints de ces maladies rares.



14. Utilisation du séquençage de génome pour détecter des maladies génétiques rares soustendant la schizophrénie | Schiz-ome

Porteur : Boris CHAUMETTE

Année : 2022

Disciplines représentées : Psychiatrie ; génétique

Résumé :

Contexte :

Les troubles psychiatriques sont parmi les maladies les plus hérissables en pathologie humaine. L'hérissabilité est estimée à 80% dans la schizophrénie. Au cours des dernières années, des avancées scientifiques ont permis de mieux comprendre l'architecture génétique de ces troubles et certains résultats peuvent, dès à présent, être utilisés pour la prise en charge des patients. En effet, les variants rares sont retrouvés dans un nombre croissant de cas de schizophrénie : 5.6% des patients présenteraient un variant rare de type single-nucléotide variant et ce chiffre atteindrait 8.9% chez les patients résistants aux traitements usuels. Dans notre cohorte parisienne, près de 10% des patients étaient porteurs d'une micro-délétion ou micro-duplication connue comme pathogène. Ce taux élevé s'explique par un recrutement de patients avec schizophrénie et des anomalies du neurodéveloppement pour lesquels le risque d'être porteurs d'une délétion/duplication est plus élevé. La génétique se développe donc en psychiatrie, en particulier dans la schizophrénie, et l'indication Schizophrénie syndromique a été retenue dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025. Ainsi, il devient possible de prescrire un séquençage de génome et de rechercher en pratique clinique des variants rares chez les patients ayant une schizophrénie et certaines caractéristiques phénotypiques. Cependant aujourd'hui, les critères cliniques pour prescrire ces tests sont basés sur un consensus d'experts et il est nécessaire d'affiner les critères cliniques qui pourraient conduire à mieux détecter les maladies génétiques rares associées à la schizophrénie.

Objectifs :

De nombreuses équipes françaises ont constituées des bio-banques contenant des échantillons de patients avec schizophrénie, liées à des bases de données cliniques bien renseignées. Ces équipes sont coordonnées par la Fondation de coopération scientifique FondaMental ou le GDR-Institut de Psychiatrie. Récemment, F-CRIN a labellisé un réseau national de recherche portant sur les troubles psychotiques, FPsyNet. Notre objectif est d'utiliser les bio-banques et les bases de données cliniques existantes dans ces réseaux pour déterminer le rendement diagnostique du séquençage de génome dans la schizophrénie, en fonction de plusieurs critères cliniques. Les objectifs secondaires viseront à identifier de nouveaux gènes associés à certaines formes de schizophrénie, à corréler les variants dans plusieurs voies biologiques (notamment l'immunité) avec les présentations cliniques et à tester l'acceptabilité de la psychiatrie génétique par les patients, les familles et les professionnels de santé.

Méthodes :

La première étape consiste à faire l'inventaire des variables communes aux différentes bio-banques et de faire un recensement des échantillons existants avec l'aide d'un(e) Technicien(ne) d'Etudes Cliniques recruté(e) pour ce projet. Ensuite, nous sélectionnerons 400 échantillons de patients équitablement répartis suivant des critères cliniques (résistance ou non aux traitements, début précoce ou non, avec ou sans catatonie, avec ou sans trouble neurodéveloppemental associé, avec ou sans histoire familiale). Nous réaliserons un séquençage de génome au CNRGH pour ces patients et déterminerons les variants pathogènes à l'aide du pipeline bioinformatique développé par l'Institut Imagine (PolyPipeline). Ceci nous permettra d'estimer le taux de rendement diagnostique (% de patients porteurs d'un variant connu comme pathogène) pour chaque critère clinique. Nous espérons également identifier de nouveaux types de variants et de nouveaux gènes impliqués dans la schizophrénie. Des analyses spécifiques de voies biologiques (en particulier pour les gènes de l'immunité) permettront de faire des corrélations avec les présentations cliniques. Enfin, nous organiserons des réunions et diffuserons des questionnaires aux personnes concernées et aux professionnels de santé pour comprendre les attentes et

élaborer des recommandations pratiques et éthiques face au séquençage de génome en psychiatrie.

Perspectives :

Les critères permettant de maximiser le rendement du séquençage de génome seront retenus pour affiner l'algorithme permettant la sélection des patients dans le cadre du plan France Médecine Génomique 2025 pour les patients souffrant de schizophrénie. Les données générées seront rendues accessibles aux différents partenaires pour tester des hypothèses spécifiques. Enfin, les données pourront être incluses dans des consortiums internationaux et dans des méga-analyses pour augmenter la puissance des études en cours (par exemple le consortium WGSPD ou le PGC).

Nous espérons également permettre une amélioration des connaissances et des possibilités offertes par la génétique psychiatrique auprès des médecins, des patients et de leur famille. L'implication des personnes concernées et des prescripteurs permettra d'identifier les questionnements éthiques mais aussi les leviers et les barrières pour une large implémentation des avancées de la recherche en psychiatrie génétique en pratique clinique.



15. Désescalade thérapeutique associée à l'utilisation des modulateurs de CFTR dans la mucoviscidose | RELIEF in CF

Porteur : Isabelle DURIEU

Année : 2022

Disciplines représentées : Santé publique ; pédiatrie ; pneumologie

Résumé :

Contexte :

La mucoviscidose est une maladie génétique rare liée aux mutations du gène CFTR (CF transmembrane conductance regulator) codant pour une protéine transmembranaire (CFTR) exprimée au niveau de la membrane apicale des cellules épithéliales. Le pronostic de cette affection multi organique est essentiellement lié à l'atteinte respiratoire. Celui-ci s'est beaucoup amélioré depuis 20 ans avec la mise en place du dépistage néo-natal de la maladie en 2002, de l'organisation des soins dans un réseau de centres de référence, et des progrès des traitements symptomatiques, en particulier des traitements à visée respiratoire. Concomitamment, des avancées dans la connaissance du CFTR ont conduit au développement de molécules spécifiques de la mutation, appelées modulateurs de CFTR, qui restaurent l'expression et/ou la fonction de la protéine CFTR mutée. En moins de 10 ans, des améliorations cliniques très significatives ont été observées au cours des essais cliniques randomisés. Aujourd'hui, l'utilisation chez une grande majorité de malades devrait conduire à des changements phénotypiques importants et à une amélioration de la survie.

L'hypothèse de cette étude est qu'en vie réelle, l'introduction du lumacaftor/ivacaftor chez les enfants de plus de 6 ans homozygotes pour la mutation F508 ou de l'ellexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) chez les patients de plus de 12 ans ayant au moins une mutation F508 pourrait conduire à une réduction ou un arrêt concomitant des traitements symptomatiques à visée respiratoires recommandés dans la mucoviscidose (médicaments ou/et kinésithérapie respiratoire).

Objectifs :

L'objectif principal est de mesurer la désescalade des thérapeutiques respiratoires (azithromycine, RhDNase, antibiotiques inhalés, sérum salé hypertonique inhalé et kinésithérapie respiratoire) et d'identifier les facteurs associés à cette désescalade dans les deux années suivant l'initiation du modulateur CFTR.

Les objectifs secondaires sont de comparer sur deux ans les principaux critères cliniques pronostiques (fonction pulmonaire, exacerbations pulmonaires, mesures anthropométriques, transplantation pulmonaire et mortalité) en fonction du niveau de désescalade des co-thérapies respiratoires.

Méthodes :

Disposant de bases de données nationales comprenant (i) les données du Registre Français de la mucoviscidose (ii) l'appariement avec deux cohortes de suivi en vie réelle des patients adultes sous ETI (cohorte KAFTRIO) et des patients pédiatriques sous lumacaftor/ivacaftor puis ETI (cohorte Modul-CF), (iii) l'appariement possible avec les données du système national des données de santé (SNDS), nous proposons une étude de cohorte nationale basée sur l'analyse rétrospective de ces données pour mesurer la désescalade thérapeutique, les facteurs associés et son impact, chez tous les patients français ayant initié un traitement par lumacaftor/ivacaftor depuis mars 2020, et par ETI depuis décembre 2019.

Perspectives :

Les résultats de cette étude aideront à la prise de décision partagée entre les cliniciens et les patients. En effet, si en théorie des essais cliniques randomisés d'arrêt de traitement pourraient être proposés, ceux initiés au Royaume-Uni sont associés à une grande difficulté de recrutement des patients et des centres.

L'optimisation de ces traitements complexes est un défi pour réduire la charge thérapeutique lourde des patients, pour garantir la sécurité des patients et les bénéfices observés au cours des essais thérapeutiques mais aussi pour des raisons économiques en raison du coût élevé des traitements.

Notre modèle d'analyse sera utile pour évaluer plus avant l'impact des nouveaux médicaments sur les pratiques de traitement actuelles.



16. **Création, puis validation, de deux outils d'estimation du risque cardiovasculaire et rénal des patients insuffisants rénaux à l'aide de modèles issus de l'intelligence artificielle | Application of artificial intelligence to develop clinical prediction tools for CKD patients**

Porteur : Pierre FAUVEL

Année : 2022

Disciplines représentées : Research in nephrology

Résumé :

Contexte :

En 2019, l'insuffisance rénale chronique (IRC) est la 10e cause de décès dans le monde. Les maladies cardiovasculaires (CV) sont la principale cause de décès chez les patients atteints d'IRC. Les scores de risque cardiovasculaire développés en population générale tels que Framingham, PROCAM 2007, QRisk-3 ou SCORE ne sont pas adaptés pour prédire le risque CV chez les insuffisants rénaux. Un score de risque (KFRE) qui prédit le risque de progression vers l'insuffisance rénale terminale (IRT) à 2 à 5 ans ne prend pas compte de certains facteurs importants. Par conséquent, il doit être amélioré.

Objectifs :

Le projet de recherche a pour buts, chez les patients insuffisants rénaux chroniques (eDFG<60/ml/min/1.73m², stades 3-4 et 5), de développer 2 outils pour prédire à 2 et 5 ans :

- La survie et la survenue de complications CV,
- L'évolution vers l'IRCT.

Méthodes :

L'originalité du projet repose sur l'utilisation de techniques issues du «Machine Learning» pour développer les outils de prédiction clinique. La qualité de la base de données d'apprentissage est essentielle pour la création d'un modèle prédictif. Les bases de données qui seront utilisées sont les bases de données nationales, régionales et internationales: « ALICE-PROTECT », « Photo-graphe 3 », base de données extraite du système d'information EASILY des Hospices Civils de Lyon, base de données d'études internationales d'entreprises pharmaceutiques. Une trentaine de variables démographiques, biologiques descriptives et d'intérêt néphrologique, thérapeutiques) seront analysées.

Différents modèles Bayesian network, deep learning, logistic regression, neural network, random forest and XGBoost seront utilisés pour créer les outils de prédiction. L'outil qui aura les meilleures performances lors de sa validation interne (validation croisée 10 fois) en termes d'AUC sous la courbe ROC, sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN) sera sélectionné pour optimiser puis sera validé dans différentes populations externes.

Pour optimiser l'outil choisi, dans un premier temps, les variables les plus informatives concernant le risque cardiovasculaire, rénal et de mortalité sans compromettre la performance de l'outil de prédiction seront sélectionnées. Deuxièmement, une population synthétique sera créée à l'aide d'une technique d'imputation bayésienne.

La validation externe sera réalisée en utilisant des bases de données régionales (l'AURA Alsace), nationales (CKD – REIN) et internationales (des études pharmaceutiques internationales). D'autres demandes d'accès à des bases internationales prospectives seront effectuées.

Enfin, après validation, l'intégration des bases de données ayant servi à la validation, exceptée CKD-REIN, seront intégrées aux bases de données initiales, les outils issus de l'intelligence artificielle ayant les capacités d'auto-apprentissage. Ainsi, les performances de l'outil de prédiction seront améliorées.

Perspectives :

Ce projet fournira deux outils de prédiction clinique pouvant être intégrés à la pratique clinique pour aider le clinicien à adapter la prise en charge des patients insuffisants rénaux afin d'améliorer les résultats cliniques et de réduire les coûts de santé.



17. Développement d'un algorithme d'aide à la décision pour l'admission des personnes âgées en réanimation lors d'infection respiratoire aiguë | GENIALLY

Porteur : Antoine GUILLON

Année : 2022

Disciplines représentées : Intensive care ; bioinformatics ; ethics

Résumé :

Contexte :

Les prévisions actuelles indiquent que d'ici 2050, le pourcentage de la population âgée de plus de 80 ans ou plus doublera. La forte association entre infections pulmonaires et vieillissement suggère que cette population vieillissante va être très consommatrice de soins, incluant des prises en charge lourdes de réanimation. Cependant, une grande partie des personnes âgées admis en réanimation y décèdent et près de la moitié des survivants n'ont pas de récupération fonctionnelle. Ainsi, la question de l'admission en réanimation des personnes âgées soulève des considérations éthiques à la fois individuelles et sociétales majeures. Admettre ou non un patient en réanimation est probablement l'une des décisions les plus difficiles à prendre pour un réanimateur. Paradoxalement, cette décision est très subjective. En raison de l'urgence, certaines informations peuvent manquer ou, au contraire, une surcharge d'informations devient ininterprétable dans le temps alloué. Il est urgent de clarifier le processus décisionnel d'admission des personnes âgées en réanimation.

Le consortium GENIALLY dispose de l'expertise pour traiter des questions des cliniciens et des questions épidémiologiques grâce à deux grands référentiels de données massives en santé : (i) le Système National des Données de Santé (SNDS) : base de données nationale médico-administratives exhaustive sur les dépenses de santé remboursées ; (ii) le Ouest Data Hub (ODH) : plateforme interrégionale d'entrepôts de données cliniques de cinq CHU basés sur l'intégration en temps réel des données du système de santé électronique des hôpitaux. Les avancées récentes des approches d'apprentissage automatique (Machine Learning, ML) ont révolutionné la façon dont nous modélisons et analysons les systèmes complexes. Ainsi, les techniques de ML questionnant ces bases de données de santé pourraient permettre d'analyser les caractéristiques des parcours et de la fragilité et comorbidités des patients pour prédire objectivement la survie. Cette prédiction de survie pourrait à terme être consultée dans le processus décisionnel d'admission en réanimation.

Objectif principal :

Notre objectif principal est de développer des modèles de prédiction à partir des données massives de santé pour permettre aux utilisateurs finaux (médecin en soins intensifs) d'interpréter et de prendre des décisions en conséquence (admission en soins intensifs). Pour parvenir à cet objectif, nous avons identifié trois étapes (1) développer des modèles prédictifs de ML à partir des données SNDS préalables à l'admission en réanimation ; (2) mettre en oeuvre les modèles prédictifs de ML à partir des données obtenues en temps réel (ODH), potentiellement utilisables pour la décision ; (3) consultations éthiques et sociétales quant à l'utilisation des outils de l'intelligence artificielle pour la prédiction d'admission en réanimation.

Méthodes :

Le consortium est composé de 3 équipes INSERM, 3 départements universitaires de santé, 1 groupe régional d'éthique, 1 plateforme interrégionale d'entrepôts de données hospitalières. Trois work-packages (WP) ont été identifiés :

- WP-1. Développer un algorithme de ML pour prédire la survie des personnes âgées atteintes d'une infection respiratoire critique à partir des données du SNDS. Le WP-1 sera co-dirigé par un expert en réanimation/infection respiratoire ainsi qu'une experte en analyse du SNDS. Comme étape préliminaire du projet, le consortium a déjà développé un algorithme de ML pour prédire la survie à 1 an chez les patients ≥ 80 ans avec infection respiratoire grâce sur la base de données médico-administrative hospitalière. L'objectif est de

fusionner toutes les informations issues du SNDS (c'est-à-dire les données de soins ambulatoires, médico-administratives hospitalières, délivrances médicamenteuses) pour augmenter les performances de la prédiction.

- WP-2. Construire un algorithme opérationnel pour un décideur humain. Le WP-2 sera co-dirigé par un expert en informatique médicale et un expert du ODH. Les résultats obtenus dans le WP-1 peuvent être considérés comme une preuve de concept sur notre capacité à faire des prédictions au niveau national. Pour garantir le potentiel translationnel du projet, il est essentiel de travailler sur des données alimentées en temps réel par le dossier médical. Les objectifs de ce WP sont : (i) évaluer les performances de la prédiction de survie à partir des données issues du système informatique hospitalier des entrepôts de données cliniques sur la plateforme interrégionale ODH et (ii) estimer le potentiel translationnel des outils de prédiction en temps réel sur les entrepôts de données cliniques.
- WP-3. Être un humain d'abord - un scientifique ensuite. Les préoccupations éthiques s'exacerbent à mesure que les algorithmes de ML participent à des décisions cruciales, telles que l'admission en réanimation. Il est essentiel que des réflexions éthiques et sociales évaluent constamment les promesses et les risques inhérents à de tels projets. Une consultation parallèle sera menée par un groupe d'éthique régionale et interrogera des experts cliniques, des associations de patients, des économistes de la santé, des informaticiens de santé (entre autres). Il explorera l'impact éthique en incluant le coût des parcours de soins et évaluera les capacités d'adhésion à ce changement de paradigme.

Perspectives :

Ce projet donnera une information complète sur le pronostic des patients âgés souffrant d'infection respiratoire. Le développement d'algorithmes de ML capables de prédire la survie à long terme pourrait conduire au développement de logiciels d'aide à la décision implémentés dans les serveurs des systèmes d'information médicaux. Cette perspective pourrait répondre au besoin d'uniformiser la décision d'admission en réanimation.

A partir de notre questionnement spécifique, des experts de nombreux domaines identifieront les enjeux et risques éthiques afin d'aboutir à des recommandations pour l'opérationnalité de l'intelligence artificielle dans ce contexte.

18. Marqueurs nutritionnels maternels pendant la grossesse et devenir de l'enfant : étude dans la population générale et après chirurgie bariatrique | NuMaSurg

Porteur : Barbara HEUDE

Année : 2022

Disciplines représentées : Epidémiologie ; endocrinologie ; nutrition

Résumé :

Contexte :

La chirurgie bariatrique (CB) s'est imposée comme l'option thérapeutique la plus efficace dans le traitement de l'obésité sévère. De plus en plus pratiquée dans le monde et en France (60 000/an), 80% des patients opérés sont des femmes, dont la moitié en âge de procréer, expliquant l'augmentation du nombre de grossesses après CB. Ces grossesses sont considérées comme à risque, notamment en raison de possibles carences en micronutriments induites par la restriction et malabsorption secondaires à la chirurgie. La supplémentation nutritionnelle est rendue difficile par l'absence de référentiels spécifiques chez les femmes enceintes. Les grossesses après CB sont associées à un doublement du risque d'enfant petit pour l'âge gestationnel (PAG) et une augmentation plus modeste du risque de prématurité. Les données sur la santé de l'enfant sur le plus long terme sont limitées.

Objectifs :

Étudier les liens entre le statut nutritionnel des femmes enceintes après CB et les issues de leurs grossesses ainsi que la santé de leurs enfants jusqu'à 4 ans, dans le but d'optimiser la qualité du suivi nutritionnel des femmes enceintes après CB.

Méthodes :

NuMaSurg rassemble des équipes de soins prenant en charge les femmes enceintes après CB, le réseau FORCE (French Obesity Research Center of Excellence), des biologistes, une équipe Inserm de recherche en épidémiologie et une équipe de recherche clinique et mettra en œuvre a) la structuration de données collectées en routine clinique à partir d'une évaluation de la situation existante et la constitution d'une cohorte rétrospective et prospective de 1000 femmes enceintes après CB suivies dans les CSO ; b) l'exploitation de biobanques de 2 cohortes de naissance françaises en population générale (EDEN et Elfe) pour le dosage d'une sélection de micronutriments habituellement monitorés au cours des grossesses après CB et impliqués dans la croissance et le développement fœtal (vitamines A, B9, B12, D, Zinc, ferritine). Ils permettront la comparaison avec le statut nutritionnel des femmes enceintes après CB et l'établissement de valeurs biologiques de référence pour ces paramètres ; c) l'utilisation des bases de données (bdd) existantes pour étudier la développement et la santé des enfants en analysant i) les associations entre concentrations maternelles en micronutriments et PAG et prématurité au sein des cohortes EDEN, Elfe, et de la bdd bariatrique, ii) La comparaison du nombre d'hospitalisations et de recours aux soins des enfants dont les mères ont été opérées avant leur grossesse à un groupe témoin à partir des bases médico-économiques et administratives (SNDS et PMSI).

Résultats attendus et perspectives :

NuMaSurg permettra 1) Le développement d'une base de données clinique et biologique commune partagée par les CSO au niveau national et l'établissement de valeurs de référence pour les micronutriments qui contribueront à améliorer les soins de routine des femmes enceintes avec antécédent de CB. 2) Une meilleure connaissance des liens entre d'une part le statut maternel en micronutriments pendant la grossesse et le poids et terme de naissance, et d'autre part des conséquences potentielles d'une grossesse après CB sur la santé de l'enfant dans les premières années de vie. 3) la rédaction et la dissémination de recommandations spécifiques quant à la surveillance et la supplémentation nutritionnelle de ces femmes et la surveillance de la santé et du développement de leurs enfants. 4) Le développement de futurs projets de recherche grâce à la richesse des données biologiques générées au sein des cohortes et à partir de la base de données cliniques post CB.

19. Des phénotypes aux cibles thérapeutiques dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë | TREAT-ARDS

Porteur : Matthieu JABAUDON

Année : 2022

Disciplines représentées : Anesthésie réanimation ; biochimie Médicale ; génétique moléculaire ; méthodologie et biostatistiques

Résumé :

Contexte :

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) représente un tableau de défaillance pulmonaire sévère et une cause majeure de décès, comme lors de la pandémie COVID-19. Aucun traitement spécifique du SDRA n'est actuellement disponible, et il est désormais reconnu que la réponse des patients aux thérapeutiques testées dans les essais cliniques peut énormément varier en fonction des processus biologiques impliqués, tels l'atteinte épithéliale alvéolaire, la dysfonction endothéliale ou le degré de réponse inflammatoire systémique. Les approches basées sur l'analyse de biomarqueurs pourraient aider à identifier des sous-groupes de patients (ou endotypes), définis par des mécanismes fonctionnels ou biologiques distincts. Toutefois, il n'existe actuellement aucun consensus sur les approches à privilégier pour prendre en compte cette hétérogénéité biologique des patients atteints de SDRA.

Objectifs :

Les objectifs de ce projet sont : 1) d'identifier des endotypes sur la base de biomarqueurs des atteintes épithéliale, endothéliale et inflammatoire parmi les patients atteints de SDRA ; 2) d'utiliser ces endotypes, et leurs variations au cours du temps, pour mieux personnaliser les futurs essais cliniques basées sur des stratégies de stratification du risque (enrichissement pronostique) et de réponse thérapeutique (enrichissement prédictif).

Méthodes :

Les concentrations plasmatiques d'un panel de biomarqueurs représentatifs des atteintes épithéliale (sRAGE), endothéliale (Angiopoïétine-2) et inflammatoire (IL-6, IL-8, sTNF-r1) au cours du SDRA seront mesurées à différents temps (J0, J1, J2, J4, J6, J14 ou sortie de réanimation) à partir d'une collection biologique constituée chez des patients avec SDRA inclus dans un essai randomisé contrôlé multicentrique comparant la sédation inhalée par sévoflurane à la sédation intraveineuse par propofol (pratique courante actuelle) (essai SESAR, identifiant ClinicalTrials.gov NCT04235608). L'identification d'endotypes de SDRA à partir de cette cohorte de 700 patients et la caractérisation de leurs cinétiques sous l'effet des deux stratégies testées dans SESAR (sédation inhalée vs. intraveineuse) permettront de simuler l'utilisation du panel de biomarqueurs comme outil d'enrichissement prédictif et/ou pronostique dans un futur essai clinique adaptatif avec approche Bayésienne.

Perspectives :

Une meilleure connaissance des endotypes de SDRA et de leur cinétique, ainsi que la simulation d'un futur essai clinique adaptatif basé sur ces endotypes, permettront l'évaluation prospective d'interventions thérapeutiques plus personnalisées sur les mécanismes biologiques ou fonctionnels chez les patients atteints de SDRA. En particulier, les résultats de ce projet soutiendront l'intégration, dans ces essais de précision, de futurs tests de dosage des biomarqueurs d'intérêt "au lit du patient". Une meilleure personnalisation des approches thérapeutiques du SDRA, si elle était associée à une amélioration du pronostic des patients, aurait des implications importantes à long terme sur le plan du patient, de l'économie et de la santé publique.

20. Développement et validation d'outils d'intelligence artificielle pour pleinement exploiter le potentiel des entrepôts de données de santé dans le domaine de la neuroimagerie | GALAN

Porteur : Olivier COLLIOT

Année : 2023

Disciplines représentées : Informatique ; intelligence artificielle ; imagerie ; neuroradiologie

Résumé :

Contexte :

Les entrepôts de données de santé (EDS) stockent et organisent un large éventail de données cliniques au sein d'un institut de soin (hôpital, groupement d'hôpitaux). En France, de nombreux EDS ont été créés (par exemple l'EDSAP-HP - Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, l'EDS INCLUDE à Lille, Amiens-Picardie, Caen-Normandie et Rouen-Normandie, l'EDS de l'hôpital universitaire de Rennes...). Les EDS offrent de formidables opportunités pour la recherche en raison de leurs caractéristiques uniques. En particulier, ils fournissent des données à très grande échelle rassemblant jusqu'à des millions de patients et constituent une source unique de données en «vie réelle». Toutefois, l'exploitation des EDS à des fins de recherche soulève des défis majeurs. Parmi ces défis, la qualité et l'hétérogénéité des données ont été signalées comme étant d'une importance capitale par un récent rapport de la Haute Autorité de Santé.

La neuroimagerie offre une fenêtre unique sur le cerveau vivant, permettant d'étudier l'intégrité de sa structure et de sa fonction. L'exploitation des données de neuroimagerie provenant des EDS peut donc conduire à des avancées majeures, notamment une meilleure compréhension du développement et du vieillissement du cerveau, qu'il soit sain ou pathologique, et le développement d'outils de diagnostic assistés par ordinateur qui pourraient démocratiser l'accès à des évaluations neuroradiologiques de pointe. Cependant, la question de la qualité et de l'hétérogénéité des données est particulièrement problématique dans le domaine de la neuroimagerie et en particulier de l'IRM cérébrale.

Par conséquent, les données de neuroimagerie des EDS sont une «mine d'or» potentielle qui est actuellement sous-exploitée. Pour exploiter pleinement ce potentiel, il faut de nouveaux outils capables de contrôler la qualité des données et les biais potentiels. La volumétrie très importante rend un contrôle qualité visuel impraticable d'où le besoin d'outils automatiques utilisant l'intelligence artificielle. En outre, le développement d'outils pour le diagnostic assisté par ordinateur nécessite un changement de paradigme, car les approches actuelles sont principalement développées à partir de données de recherche et ne peuvent pas faire face de manière adéquate à l'hétérogénéité des données de routine clinique.

Nous avons réalisé des travaux pionniers dans le domaine de la qualité et de l'harmonisation des données pour l'IRM cérébrale dans les EDS. Nous avons mis au point le premier système automatique de contrôle de la qualité pour l'IRM cérébrale pondérée en T1 dans les EDS. Dans le cas spécifique du diagnostic assisté par ordinateur de la démence, nous avons montré que les modèles d'IA construits à partir de données de recherche généralisent très mal aux données de routine clinique et que, lorsque la qualité des données n'est pas correctement prise en compte, cela conduit au phénomène catastrophique d'apprentissage «par raccourci», où le modèle d'IA apprend à reconnaître la qualité de l'image à la place des caractéristiques radiologiques associées à la pathologie.

Objectifs et méthodes :

L'objectif général de ce projet est de développer un ensemble d'outils basés sur l'IA pour exploiter pleinement le potentiel des données de neuroimagerie dans les EDS, de mettre ces outils à la disposition de la communauté de chercheurs et cliniciens et de démontrer qu'ils peuvent être utilisés pour développer des systèmes de diagnostic pour la neuroradiologie assistés par IA fiables et non-biaisés.

Les objectifs spécifiques sont les suivants :

- Objectif 1 : construire des outils d'IA pour exploiter les données de neuroimagerie dans les EDS et mettre ces outils à la disposition d'autres chercheurs et cliniciens. Plus précisément, nous proposons de : i) construire des outils de contrôle automatique de la qualité pour les principales séquences utilisées en neuroradiologie clinique ; ii) concevoir des outils de contrôle qualité pour les résultats de post-traitement ; iii) développer de nouvelles approches pour l'harmonisation a posteriori des données IRM provenant des EDS ; iv) mettre ces outils à la disposition d'autres équipes utilisant les données des EDS.
- Objectif 2 : construire une preuve de concept d'un système non-biaisé de diagnostic assisté par l'IA pour la neuroradiologie. Nous proposons spécifiquement de construire un système pour aider à la détection et à la caractérisation des zones lésionnelles. Nous émettons l'hypothèse que le paradigme de la détection d'anomalies non supervisée, combiné aux outils de contrôle de qualité et d'harmonisation développés, permettra de surmonter les limites des techniques traditionnelles basées sur la classification, notamment la difficulté d'obtenir des vérités terrain fiables et les problèmes d'apprentissage par raccourci.

Il s'agit d'un projet commun entre des équipes de Paris et de Lille, impliquant deux EDS (AP-HP à Paris, INCLUDE à Lille). Pour assurer la généralisation, tous les outils feront l'objet d'une validation interne sur un EDS et d'une validation externe sur un autre EDS.

Perspectives :

Ce projet devrait avoir un impact majeur sur différents aspects. Il permettra aux chercheurs d'exploiter pleinement les données de neuroimagerie très riches mais complexes contenues dans les EDS. Cela peut potentiellement conduire à de nouvelles découvertes majeures dans divers domaines tels qu'une meilleure compréhension des facteurs influençant le vieillissement sain et pathologique du cerveau. Il devrait fournir de nouveaux outils d'intelligence artificielle qui pourraient avoir un impact sociétal important en apportant la capacité de détecter des lésions complexes, qui nécessitent une expertise spécifique qui n'est généralement disponible que dans les départements de neuroradiologie spécialisés, à des centres non-experts, réduisant ainsi les inégalités dans l'accès aux soins.

21. Emulation d'essais cliniques en présence de biais d'immortalité: Etude de cas sur le rôle de la chirurgie après un traitement systémique chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique de novo | EMULE

Porteur : Thomas FILLERON

Année : 2023

Disciplines représentées : Methodology-Biostatistics ; breast cancer ; oncology

Résumé :

Contexte :

Seulement 10 % des patientes atteintes d'un cancer du sein présentent des métastases à distance lors du premier diagnostic et le cancer du sein métastatique de novo représente jusqu'à 25 % de l'ensemble des cancers du sein métastatiques. Ces patientes ont un meilleur pronostic que celles qui présentent une rechute à distance après le traitement primaire. Leur prise en charge par traitement systémique est bien codifiée, mais la place du traitement chirurgical de la tumeur primitive est largement controversée dans la littérature.

De nombreuses études rétrospectives ont mis en évidence un meilleur pronostic chez les patientes traitées par chirurgie mais ces résultats n'ont pas été confirmés dans les essais randomisés. Cette discordance entre les résultats peut s'expliquer par le biais de sélection et également par le biais d'immortalité dans les études rétrospectives. Dans la majorité des études, ce dernier biais n'était pas pris en considération. Plusieurs auteurs remettent également en cause les résultats des essais randomisés en précisant que les traitements systémiques réalisés n'étaient pas optimaux.

A ce jour, les recommandations précisent en se basant sur un avis d'expert qu'un sous-groupe de patients pourrait avoir un bénéfice à un traitement local de la tumeur primitive. Ces recommandations concluent sur l'importance de réaliser un essai randomisé dans cette situation. Mener un essai pour évaluer une stratégie chirurgicale est complexe et de nombreuses publications ont souligné les freins potentiels. L'un d'entre eux est la complexité de proposer à des patients une randomisation entre la chirurgie et l'absence de chirurgie. Les différents freins peuvent conduire à la clôture prématurée d'un essai ou la réévaluation du nombre de patients à inclure en raison d'un manque de recrutement. Afin de répondre à cette question clinique, nous proposons de réaliser une série d'essais cliniques émulsés en utilisant la base de données sein du programme ESME.

Objectifs :

L'objectif principal de cette étude est de réaliser une série d'essais cliniques émulsés pour :

- Evaluer le rôle de la chirurgie après un traitement systémique optimal comme dans l'étude ECOG ACRIN 2018 en associant l'émulation d'essais Cliniques et des techniques avancées pour éviter les biais de confusion et le biais d'immortalité ;
- Evaluer la place de la chirurgie après traitement systémique optimal dans deux populations spécifiques: RH+/HER2- et HER2+.

Les objectifs secondaires sont :

- Estimer l'effet de la chirurgie après une thérapie systémique optimale chez les patientes qui survivent au moins 8 mois après une thérapie systémique optimale.
- Comparer l'approche de l'essai émulsé à d'autres approches d'inférence causale tenant compte des facteurs de confusion variables dans le temps et du biais d'immortalité.

Méthodes :

L'essai cible ECOG ACRIN sera mimé en utilisant un processus formel de sélection des patients et en définissant l'exposition, le résultat et l'estimateur causal. Cette étude est conçue conformément à l'approche d'émulation d'essai décrite par Hernan et Robin. Les données proviendront de la base de données cancer du sein du programme UNICANCER dans laquelle sont enregistrés actuellement 32598 patients (base de données extraite en février 2023). Pour prendre en compte le biais de confusion et le biais d'immortalité, la stratégie en plusieurs étapes proposée par Hernan sera mise en œuvre (28,29) : (1) spécification de l'essai cible, (2) mise en œuvre pratique [clonage, définition de la durée de survie et du statut vital pour chaque clone en fonction de son bras ; estimation des poids de censure] ; et (3) estimation du contraste causal.

Pour estimer l'effet de la chirurgie chez les patients en vie au moins 8 mois après le traitement systémique une approche combinant le landmark avec le score de propension sera réalisée. Une évaluation des biais sera également réalisée. Pour le dernier objectif, le travail méthodologique proposé visera à identifier les différents « estimands » qui peuvent être obtenues en utilisant des méthodes causales (Modèle marginaux structurels,...), en les comparant aux estimations obtenues dans les essais émulsés, et en contrastant les hypothèses sous-jacentes. Les performances des différentes méthodes sont difficiles à comparer, en particulier parce que les estimations de la variance dans les essais émulsés sont généralement obtenues par bootstrapping, étant donné qu'il n'existe pas de formules fermées. Des comparaisons seront donc effectuées en analysant les données de l'ESME, ainsi que des simulations numériques.

Perspectives :

Trois méthodes produisant des « estimands » différents sont proposées dans ce projet pour prendre en compte le biais d'immortalité et le biais de confusion. Un travail méthodologique sera également réalisé pour comparer par simulations les différentes approches. Ce travail collaboratif entre biostatisticiens et cliniciens est conçu pour aider les cliniciens dans leurs décisions de proposer ou non une chirurgie après une thérapie systémique optimale chez les patientes présentant un cancer du sein métastatique de novo.

22. Balance bénéfice-risque des thérapies avancées dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales : développement et validation d'un modèle basé sur plusieurs sources de données de vie réelle | FORECAST

Porteur : Julien KIRCHGESNER

Année : 2023

Disciplines représentées : Pharmaco-épidémiologie ; méthodologie ; gastro-entérologie ; intelligence artificielle

Résumé :

Contexte :

L'évaluation de la balance bénéfice-risque des traitements est essentielle en pratique clinique pour proposer aux patients les traitements appropriés en fonction de leur profil. Ce processus est confronté à de nombreux défis, notamment la manière de résumer les résultats d'efficacité et de sécurité pour les patients et les cliniciens, en particulier pour les traitements récemment mis sur le marché, tout en tenant compte des préférences des patients. Plusieurs sources de données de vie réelle sont disponibles pour évaluer la sécurité et l'efficacité des traitements, notamment les bases de données médico-administratives, les bases de données issues de dossiers cliniques informatisés et les cohortes dédiées, mais chacune de ces sources de données a des forces et limites spécifiques pouvant impacter la validité des résultats. Utiliser au cours d'une même recherche toutes ces sources de données chaînées pourrait permettre de dépasser les limites et potentialiser les forces de chacune d'entre elles.

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) incluent la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique et affectent 300 000 personnes en France. Les MICI sont majoritairement diagnostiquées chez le sujet jeune et durent toute la vie avec un impact significatif sur la qualité de vie et une histoire naturelle faites de poussées entrecoupées de périodes de rémissions. Les traitements actuels sont immunosuppresseurs et seulement suspensifs, ils sont alors administrés pour des périodes prolongées. L'immunosuppression induite permet d'obtenir une rémission mais expose à des risques potentiels tels que les infections sévères et cancers. De nouvelles thérapies avancées ont récemment été autorisées, sans essai face à face permettant de clarifier leur position dans la prise en charge.

Objectifs :

L'objectif de FORECAST est de développer une nouvelle approche pour évaluer la balance bénéfice-risque des thérapies avancées dans les MICI à partir de trois sources de données de vie réelle : une base de données médico-administratives (le Système National des Données de Santé (SNDS)), une base de données issues de dossiers cliniques informatisés (l'entrepôt de données de santé de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (EDS AP-HP)), et une cohorte prospective de patients atteints de MICI suivis dans des centres de l'AP-HP (SUVIMIC).

Méthodes :

Les patients atteints de MICI seront tout d'abord identifiés dans le SNDS et l'EDS AP-HP puis une cohorte de patients atteints de MICI sera extraite de chaque source de données séparément. Les données de SUVIMIC, de l'EDS AP-HP et du SNDS seront chaînées entre elles pour obtenir une unique cohorte. Cette cohorte permettra de développer et d'évaluer dans le SNDS les performances d'algorithmes identifiant des variables non ou partiellement collectés dans le SNDS, notamment des caractéristiques de la MICI, des critères d'efficacité des traitements utilisés dans les essais de phase III et des événements indésirables, en utilisant comme gold standard les données de SUVIMIC et l'EDS AP-HP. Ces algorithmes seront développés à partir de deux approches : une basée sur des avis d'experts et une basée sur des techniques d'apprentissage automatique. Pour chaque variable, l'approche avec la meilleure performance diagnostique basée sur la valeur prédictive positive sera retenue.

Secondairement, des essais cliniques seront émules dans le SNDS pour chaque comparaison face à face et chaque sous-type de MICI, en se basant sur les critères d'efficacité et de sécurité identifiés par les algorithmes précédemment validés. Les traitements d'intérêt seront les biothérapies ciblant le tumor necrosis factor (anti-TNF) (infliximab, adalimumab, golimumab), des intégrines (vedolizumab), l'interleukine 12 et 23 (ustekinumab), et les inhibiteurs de Janus kinase (tofacitinib, filgotinib, upadacitinib). Le critère de jugement principal sera la rémission clinique sans corticoïdes à un an. Le risque relatif sera estimé pour chaque critère de jugement après appariement sur un score de propension prenant en compte les comorbidités, les caractéristiques et l'activité de la MICI, et les traitements antérieurs. Des analyses stratifiées sur les caractéristiques de la MICI d'après les algorithmes précédemment validés seront réalisées afin d'évaluer la balance-bénéfice des thérapies avancées dans des sous-groupes pertinents de patients.

Finalement, une solution digitale incorporant les résultats des essais émules sera mise à disposition des cliniciens. Cette solution sera basée sur une analyse de décision multicritères et permettra de résumer en une seule mesure les résultats d'efficacité et de sécurité des traitements, tout en prenant en compte les préférences des patients. Cet outil sera disponible pour tout gastroentérologue et son impact sur l'efficacité et la sécurité des traitements sera évalué en vie réelle par un essai randomisé en cluster niché dans le SNDS. Les gastroentérologues participants seront randomisés entre un groupe ayant accès à l'outil et un groupe suivant le soin courant. Tous les patients atteints de MICI et nécessitant une thérapie avancée seront éligibles. Le critère de jugement principal sera la rémission sans corticoïdes à un an et la sécurité sera évaluée comme critère de jugement secondaire.

Perspectives :

Basé sur une approche méthodologique innovante évaluant la balance bénéfice-risque des traitements, ce projet permettra de clarifier la position de chaque traitement dans les MICI et disséminer les résultats aux patients et cliniciens à l'aide d'un outil numérique d'aide à la décision. De nombreux traitements vont prochainement être autorisés dans les MICI, cette approche méthodologique permettra d'évaluer à faible coût leur balance bénéfice-risque et dans un délai beaucoup plus court qu'un essai clinique randomisé. Finalement, cette approche méthodologique pourra être répliquée dans d'autres maladies.

23. Validation de stratégies OMIC ciblant la thromboinflammation pour l'optimisation de la reperfusion cérébrale et l'amélioration de l'autonomie fonctionnelle | SAVE BRAIN

Porteur : Julien KIRCHGESNER

Année : 2023

Disciplines représentées : Biobanking ; vascular biology ; neuroimaging ; biostatistics ; clinical research

Résumé :

Contexte :

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) restent la première cause de handicap acquis, la deuxième cause de démence et mortalité (1ère chez la femme) en France. Les projections pour 2035 prévoient une augmentation de 34% en Europe. Parmi les AVC, les infarctus cérébraux (IC) consécutifs à une occlusion des gros vaisseaux représentent les plus grands pourvoyeurs de handicap et décès. Dès 2018, la Haute Autorité de Santé avait alerté sur l'urgence de déployer les thérapeutiques de phase aiguë de l'IC. Le pronostic des patients est notamment lié à la rapidité et qualité de la recanalisation. Malgré des taux élevés de recanalisation de l'ordre de 90%, plus de 50% des patients traités resteront dépendants à 3 mois. Parmi les mécanismes identifiés les phénomènes de "no-reflow" (une reperfusion incomplète malgré une recanalisation) consécutifs à des processus thrombo-inflammatoires sont responsables de l'occlusion de la microcirculation, de lésions de la barrière hémato-encéphalique, et de transformation hémorragique (TH).

En effet, les mécanismes sous-jacents aux TH et une reperfusion incomplète sont hautement entremêlés. Ces phénomènes thrombo-inflammatoires sont associés à la croissance de l'IC, responsable d'un pronostic défavorable. Plus précisément, les TH surviennent dans plus de 40% des cas, une situation fréquente qui obère le bénéfice de la recanalisation et retarde l'introduction des traitements anti-thrombotiques à l'origine d'une prévention secondaire inadéquate. Nous avons démontré récemment que les formes les plus sévères de TH (c'est à dire les hémorragies parenchymateuses), qui touchent 35% des patients, sont associées à moins de 30% d'autonomie fonctionnelle à 3 mois, ce qui souligne l'importance de ces événements. L'identification et la réduction de l'impact négatif de la thrombo-inflammation survenant immédiatement au moment de la recanalisation est une cible thérapeutique innovante dans la prise en charge de l'AVC. Dans ce contexte, il y a une nécessité d'identifier et valider des biomarqueurs des processus thrombo-inflammatoires pour guider et individualiser les traitements pour optimiser leur rapports bénéfice-risque.

Objectifs :

L'objectif principal de SAVE BRAIN est d'identifier et valider les acteurs impliqués dans les mécanismes sous-jacents de la thrombo-inflammation à la phase aiguë de l'IC comme la TH en utilisant des cohortes biologiques et neuro-imagerie hautement phénotypées. Les objectifs secondaires sont d'évaluer de nouvelles stratégies pharmacologiques pour réduire la thrombo-inflammation et améliorer le pronostic fonctionnel ; et de développer des algorithmes intégrant des données cliniques, biologiques et de neuro-imagerie pour une médecine de précision dans la prédiction et la prévention des TH dans les IC.

Méthodes :

Le projet SAVE BRAIN s'appuie sur un consortium de 5 partenaires avec une unité INSERM pré-clinique (INSERM 1144), quatre hôpitaux universitaires : l'hôpital Fondation de Rothschild (HFAR), les CHU de Toulouse, Lille et Nancy. Ce consortium permet de regrouper des expertises complémentaires : l'HFAR (partenaire 1) coordonne les collections biologiques, dont un réseau national de caillots cérébraux (COMPOCLOT avec >4500 caillots); le CHU Toulouse (partenaire 2) qui a l'expertise des biomarqueurs de neuro-imagerie de la TH ; le CHU Lille (partenaire 3) qui dirige le réseau de recherche clinique F-CRIN STROKELINK dédié aux AVC ; le CIC-IT de Nancy (partenaire 4) qui pilote la plateforme de neuro-imagerie nationale ARCHIMED avec plus de 5000 imageries à la phase aiguë de l'IC ; et enfin l'unité INSERM 1144 (partenaire 5)

qui réalise les analyses biologiques et la caractérisation immuno-histologiques des tissus humains. Le projet SAVEBRAIN s'appuiera sur des collections biologiques existantes (IMPRESS pour le sang, COMPOCLOT pour les caillots, SWI-SURGERY pour le tissu cérébral), des données de cytométrie de masse, des études de neuro-imagerie hautement phénotypées (FRAME-terminée et MR REPERFUSION en cours) et des données d'études randomisées évaluant des thérapeutiques ciblant les acteurs de la thrombo-inflammation (GREEN et REPERFUSE en cours, IA SUCCESS à venir). Les résultats obtenus grâce à ces différentes bases de données seront utilisés pour construire des algorithmes de prédiction de la TH.

Perspectives :

Le projet SAVEBRAIN représente une opportunité unique de pérennisation et valorisation de collections biologiques et de neuro-imagerie existantes pour développer des stratégies innovantes de prise en charge des IC reposant sur des données multi-omics avec le développement d'algorithmes d'IA.



24. Etude de l'association entre soins Palliatifs et Risque Suicidaire : Une approche mixte quantitative et qualitative | PARIS

Porteur : Catherine QUANTIN

Année : 2023

Disciplines représentées : Soins palliatifs ; psychiatrie ; sociologie ; statistiques ; Santé Publique

Résumé :

Contexte :

En France, l'espérance de vie a considérablement augmenté grâce à l'amélioration des conditions de vie et aux progrès médicaux conduisant à une réduction de la létalité précoce de certaines pathologies sévères, et par conséquent, à une augmentation du nombre de personnes en phase chronique ou terminale. Les prises en charge liées à ces maladies se sont allongées, de même que la période de fin de vie qui nécessite un accompagnement spécifique et adapté. Les unités de soins palliatifs (SP), déployées largement à partir des années 1990, comprennent une prise en charge globale, pluridisciplinaire pour des patients atteints de pathologies graves, évolutives et/ou terminales. Si les SP n'ont pas vocation à guérir la maladie des patients, les professionnels organisent une prise en charge orientée autour du confort, physique mais aussi psychique, des personnes malades. De nombreuses études ont montré qu'être atteint d'une pathologie somatique chronique, handicapante, douloureuse ou à pronostic défavorable augmente le risque de suicide. La maladie mentale est également un facteur majeur de risque suicidaire et la douleur psychique fait le lit des idées suicidaires. La population prise en charge en soins palliatifs inclut donc des patients à haut risque suicidaire. A notre connaissance, de très rares études ont étudié l'impact des SP sur la réduction du suicide.

Objectifs :

L'étude présentée a un double objectif. Il s'agira tout d'abord de préciser l'association entre prise en charge en SP et risque ultérieur de gestes auto-infligés (GAI) et de mortalité par suicide (MS) en France. Pour cela, nous bénéficierons des données du Système National des Données de Santé (SNDS) permettant d'examiner cette question à l'échelle nationale. Nous compléterons cette approche quantitative par une approche qualitative basée sur une série d'interviews avec des patients et des soignants afin de préciser les mécanismes en jeu.

Méthodes :

Ce projet sera basé sur une approche mixte combinant une étude quantitative et une étude qualitative.

L'étude quantitative sera basée sur une étude de cohorte longitudinale à partir des données du SNDS pour toute la France métropolitaine permettant d'étudier l'impact des SP sur le risque de GAI et de MS dans des populations souffrant de pathologies somatiques sévères. Dans un premier temps, nous procéderons à une description sociodémographique et clinique de la population prise en charge en SP entre 2010 et 2022. Cela permettra d'identifier les troubles les plus fréquents qui serviront à constituer un ou plusieurs groupes de cas par pathologie, ainsi que des population-témoins selon ces pathologies, en ayant une puissance statistique suffisante pour les comparaisons. Afin d'étudier l'effet des SP sur le risque de GAI/MS à un an après l'inclusion dans chacune des populations étudiées, nous utiliserons un modèle de survie (e.g. modèle de Fine & Gray qui prend en compte les effets compétitifs comme les décès), en ajustant sur les caractéristiques démographiques (âge, sexe) et médicales du patients (comorbidités, traitement délivrés, consultations réalisées).

L'étude qualitative sera menée à partir d'entretiens individuels auprès de 4 populations distinctes : des professionnels de santé en SP, des professionnels de santé hospitaliers de spécialités identifiées par l'investigation quantitative, des patients pris en charge en SP et des patients atteints de pathologies similaires, non pris en charge en SP. Chaque entretien individuel sera analysé selon un guide d'analyse thématique. A la suite de cette première étape, une analyse transversale des verbatims sera réalisée, par groupe populationnel en recherchant au sein des discours, les éléments communs et singuliers, les dynamiques explicatives des expériences et points de vue, les facteurs de individuels et collectifs contribuant aux événements. Une attention particulière sera donc

portée, aux parcours de soins, pathologies, données socio-démographiques et épidémiologiques (âge, sexe, CSP, réseau familial et social, pathologie(s), territoires, offre et acteurs de soins et d'accompagnement, etc.).

Perspectives :

Cette étude permettra de confirmer ou non l'hypothèse que les SP représentent un moyen de réduire le risque suicidaire de personnes souffrant de pathologies somatiques sévères en stade terminal. Notre étude qualitative permettra en outre de suggérer des mécanismes à l'œuvre pour expliquer une éventuelle association.

D'autre part, dans le cadre des débats nationaux sur la fin de vie, la question que la légalisation de l'euthanasie et du suicide assisté puisse venir heurter la prévention du suicide s'est posée : certaines demandes de fin de vie active pourraient masquer une crise suicidaire. Comme l'ont souligné le Comité consultatif national d'éthique (2022) et la Convention Citoyenne sur la fin de vie (2023), le développement des SP doit être un préalable à une légalisation de l'euthanasie et du suicide assisté. Les résultats de notre étude pourraient donner des arguments nouveaux à ce point essentiel de l'organisation des soins.

Nos résultats pourront également éclairer les débats sur la prise en charge des patients présentant des pathologies psychiatriques sévères et résistantes. L'étude des caractéristiques des patients admis en SP nous permettra de décrire la place de ces patients dans la prise en charge palliative, et d'ouvrir la réflexion sur leurs éventuels besoins.

25. **Modèle de prédiction de la réponse au traitement à l'aide d'une analyse intégrative de données cliniques, moléculaires et d'imagerie dans une large cohorte de lymphome folliculaire | Data-Fol**

Porteur : Clémentine SARKOZY

Année : 2023

Disciplines représentées : Intelligence artificielle ; hémato-oncologie ; biologie moléculaire

Résumé :

Contexte :

Le lymphome folliculaire (LF) est le lymphome indolent le plus fréquent, et se caractérise par une histoire naturelle très hétérogène d'un patient à l'autre. Plus particulièrement, les patients qui progressent dans les 24 mois après l'initiation du traitement de chimiothérapie première ligne (situation appelée la POD24) présentent un risque de décès du lymphome bien supérieur, avec une survie à 5 ans de 50% versus 90% pour les autres patients. Prédire cet évènement de POD24 est donc un enjeu majeur, actuellement non atteint. En effet, les scores actuellement disponibles ont été développés à l'aide de petites séries et avec des variables n'intégrant qu'une ou deux modalités (ie clinique et moléculaire, ou clinique et d'imagerie) et manquent de sensibilité et/ou de reproductibilité. Notre hypothèse est que l'analyse d'un seul type de donnée n'est pas suffisante pour pouvoir caractériser et comprendre l'hétérogénéité du LF et que l'intégration de différents types (moléculaire, clinique, d'imagerie radiologique et anatomopathologique) est nécessaire pour aboutir à une classification du LF permettant d'améliorer notre compréhension de l'hétérogénéité biologique et clinique et ainsi guider la stratégie thérapeutique. L'intelligence artificielle nous apporte maintenant les outils nécessaires pour répondre à ce besoin en développant des stratégies d'intégration multimodale à partir de données annotées.

Objectifs :

- 1. Intégrer des données cliniques, biologiques, moléculaires, radiomiques, et anatomopathologiques pour développer un modèle de prédiction de la POD24 dans le LF ;
- 2. comprendre l'hétérogénéité du LF grâce à une classification théranostique non supervisée au diagnostic, à partir de données multi-modales ;
- 3. identifier de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles.

Méthodes :

Nous allons exploiter une base de données unique en son genre, rassemblant tous les patients inclus dans des essais clinique du groupe coopérateur de recherche contre le lymphome, le LYSA (Lymphoma Study Association), depuis 15 ans, pour générer et analyser à l'aide d'algorithmes d'IA des données moléculaires (exome, transcriptome, ADN tumoral circulant), de radiomique (TEP/TDM), de lames d'anatomopathologie scannées en lien avec la clinique et le devenir des patients. Les données cliniques et de TEP/TDM ont déjà été rassemblées en une base unique, et les éléments moléculaires ou de scan de lames sont en train d'être générés.

Dans le projet proposé, au sein de chaque jeu de données, les éléments clés associés avec la POD24 seront sélectionnés pour ensuite être intégrés. Au temps M0, les données préliminaires serviront pour entrainer les modèles d'intégration multimodale. Le jeu complet de données, y compris sa mise en forme, sera disponible à M3, et les corrélations unimodales avec la sélection des éléments d'intérêt à M12. Des outils d'analyse et de travail sont en train d'être déployés dans un espace sécurisé et déclaré à la CNIL, le « lymphoma data-hub », plateforme Microsoft Azure permettant le partage des données et une interaction optimale entre les équipes. Nous allons tout d'abord tenter d'identifier des corrélations entre les différents jeux de données, afin de mettre en lumière les éléments les plus appropriés pour la création du modèle pronostique multi-omique.

Les modèles pouvant gérer les données manquantes seront construits avec des approches classiques (régression logistique, forêts aléatoires, réseaux de neurones), et plus originales développées dans notre laboratoire (par exemple le modèle ICARE (Individual Coefficient Approximation for Risk Estimation) utilisant une approche de fusion précoce et ayant démontré son efficacité pour la prédiction de la survie tout en s'accommodant des données manquantes, en étant interprétable et résilient au sur-ajustement (overfitting).

D'autres approches seront aussi étudiées, comme la fusion tardive (agrégant des modèles ou scores unimodaux) ou intermédiaire (avec un espace de représentation multi-modal, émanant des espaces monomodaux). Nos approches privilégieront systématiquement les modèles interprétables sur le plan biologique, capables de gérer les données manquantes, pour simplifier le déploiement futur. La performance du modèle sera évaluée avec une approche de validation croisée ou « leave-one-site/trial-out », avant la validation externe (déjà anticipée). Enfin, pour développer une classification théranostique, des méthodes comme « iclusterPlus », l'agrégation consensuelle NMF ou « genClass » seront utilisées pour une agrégation multi-niveau afin d'identifier les sous-groupes de LF avec des altérations moléculaires, un micro-environnement tumoral, ou un profil radiomique communs, et qui seraient ainsi susceptibles de répondre à un même traitement donné.

Perspectives :

Valider les modèles obtenus dans une cohorte externe est une étape indispensable pour démontrer leur capacité à fournir des résultats fiables sur d'autres données. Cette étape est déjà planifiée et sera mise en œuvre grâce à une base de données, REALYSA, issue d'un grand essai observationnel incluant les patients au diagnostic d'un lymphome en France depuis 2018 (6000 patients inclus, dont 700 LF). Dans le contexte de DATA-FOL, cette cohorte constitue une excellente base pour la validation des scores prédictifs qui seront développés. Les échantillons et les images de cette cohorte seront collectés en 2024-5, pour être disponibles à la fin du projet DATA-FOL.

Enfin, nous envisageons de déployer une stratégie de traitement adaptée au risque dans un essai clinique de phase III, pour transférer le modèle prédictif développé dans le soin en routine. Cet essai pourra être mené au sein du groupe coopérateur LYSA et avec ses collaborateurs afin (1) de mettre en place une stratégie d'escalade des traitements pour les patients à haut risque de POD24 et (2) de proposer une désescalade pour les patients à très bas risque.

26. Endotyper la sclérodémie systémique avec une analyse intégrative multidimensionnelle : des données de santé aux mécanismes pathogéniques | PathOmics-SSc

Porteur : Vincent SOBANSKI

Année : 2023

Disciplines représentées : Immunologie et technologies de santé

Résumé :

Contexte :

Les maladies auto-immunes systémiques sont responsables d'une morbi-mortalité importante et peuvent toucher des individus jeunes, causant un impact socio-professionnel significatif. La sclérodémie systémique (SSc) en est la plus sévère. Les mécanismes physiopathologiques sont mal connus mais impliquent probablement une atteinte microvasculaire, une inflammation / auto-immunité et une fibrose excessive au niveau de la peau et des différents organes viscéraux. Il n'existe pas de traitement curatif à ce jour, et les résultats des essais cliniques récents ont été décevants probablement en raison de l'hétérogénéité importante de la maladie qui explique une grande variété de présentations cliniques et atteintes d'organes.

Objectifs :

Mettre en évidence des endotypes (groupes de patients similaires) de SSc en réalisant une analyse intégrative multidimensionnelle combinant des données de santé de sources variées avec des données omiques et d'imagerie. Valider ces endotypes (profils moléculaires, validation à l'aide d'une cohorte externe) puis les sélectionner pour explorer de façon ciblée les mécanismes physiopathologiques.

Méthodes :

La cohorte clinico-biologique du FHU PRECISE (Service de Médecine interne du CHU de Lille) contient 500 patients sclérodermiques hautement phénotypés et pour lesquels les sérums sont disponibles dans une biobanque à 0, 1 et 2 ans. Cette cohorte est enrichie des données de soin issues de l'entrepôt de données de santé du CHU de Lille (INCLUDE), des profils protéomiques en cours de réalisation (plateforme MSAP du CNRS en collaboration avec unité INSERM INFINITE, analyse par plateforme Bilille) et des images d'immunofluorescence indirecte lors du dépistage des anticorps anti-nucléaires (Institut d'Immunologie du CHU de Lille). La cohorte et biobanque du CHU de Rennes sera utilisée comme cohorte de validation externe. Toutes les autorisations éthiques et réglementaires sont déjà disponibles, permettant un lancement immédiat du projet.

Le projet consiste à réaliser des analyses non supervisées de type clustering sur la population de 500 patients en intégrant progressivement des données de santé de faible dimension (données cliniques et biologiques) et de haute dimension (profils protéomiques et images d'immunofluorescence indirecte des anticorps anti-nucléaires) afin de mettre en évidence des endotypes. Nous proposons une approche originale de validation des endotypes comprenant pertinence clinique et biologique, aspect visuel et stabilité temporelle puis profils de chimiokines et médiateurs inflammatoires et validation externe avant de les sélectionner pour explorer les mécanismes physiopathologiques en jeu (microscopie confocale, modèle cellulaire et transfert passif d'immunoglobulines sur modèles animaux).

Perspectives :

PathOmics-SSc est un projet multidisciplinaire intégrant des équipes cliniques et de recherche de différentes expertises (immunologie, protéomique, statistique, intelligence artificielle), qui permettra de mieux caractériser la SSc en tant que pathologie hétérogène grâce au concept des endotypes. De plus, cette démarche permettra le développement de méthodologies innovantes d'intégration et d'analyse de données de santé complexes. Ces apports pourront être réutilisés et appliqués à de nombreuses autres pathologies humaines, contribuant à la dynamique de médecine personnalisée.

27. Phénotypage cellulaire et moléculaire de formes graves d'allergies médicamenteuses (toxidermies sévères) : vers la création d'une première plateforme de données -omiques française | SCARFACE

Porteur : Marie TAUBER

Année : 2023

Disciplines représentées : Allergology ; dermatology ; biological resources ; anatomopathology ; fundamental immunology ; bioinformatics ; tissue imaging

Résumé :

Contexte :

Les toxidermies (ou allergies cutanées retardées aux médicaments) sont fréquentes, elles surviennent par exemple chez 1 à 3 % des patients hospitalisés. Alors qu'elles se manifestent le plus souvent sous la forme d'exanthème maculo-papuleux bénin (EMP), d'évolution rapidement favorable, certains patients développent des formes beaucoup plus agressives appelées toxidermies sévères. Parmi elles, Le DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) se caractérise par une atteinte d'organes internes (hépatique, rénale) à l'origine d'un taux de mortalité allant jusqu'à 10 %, tandis que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET) se manifestent par un décollement cutané pouvant être très étendu, mimant les tableaux de patients grands-brûlés admis en réanimation associé à une atteinte érosive des muqueuses. Le SSJ et la NET correspondent à une même entité mais de sévérité différente en fonction de la surface cutanée décollée. La NET, considéré comme la forme la plus grave a un taux de mortalité dépassant les 40 % et des séquelles constantes chez les patients survivants, responsables d'une profonde altération de la qualité de vie. À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement spécifique du SSJ/NET. La prise en charge implique l'arrêt du ou des médicaments incriminés et la réalisation de soins de support de la peau et des muqueuses atteintes. Les coûts économiques associés aux toxidermies sévères sont majeurs, comprenant notamment les frais liés à l'hospitalisation prolongée, le traitement des séquelles à long terme, la perte d'emploi touchant parfois les patients et le retrait possible du médicament. En France, les patients atteints de toxidermies sévères sont pris en charge au sein des centres de référence maladies rares, comme celui de Lyon où se déroulera cette étude (CRMR dermatoses bulleuses toxiques et toxidermies graves).

Les toxidermies sévères peuvent être déclenchées par n'importe quel médicament, mais des découvertes récentes ont mis en évidence le rôle de certaines molécules HLA (Human Leucocyte Antigen). Ces associations sont cependant souvent spécifiques à certains groupes ethniques. La physiopathologie des SSJ/NET n'est aujourd'hui que peu comprise. Il a été démontré, y compris par notre groupe de recherche (Équipe Inserm Marc Vocanson, U1111-CIRI), que le SSJ/NET impliquait l'expansion des cellules T polyclonotoxiques CD8+ de la peau producteurs de granulysine, un médiateur puissant contribuant à la destruction des tissus cutanés et muqueux. Cette expansion est corrélée de manière significative à la gravité de la maladie.

Objectifs :

Pour garantir son succès, le projet SCARFACE ambitionne de réunir un consortium multidisciplinaire composé de spécialistes en allergologie, dermatologie, immunologie fondamentale, bioinformatique approfondie et imagerie tissulaire. Le projet s'appuie sur la valorisation de deux biobanques indépendantes : Allergobiothèque, qui a permis la collection des échantillons de 200 patients atteints de toxidermies sévères entre 2008 et 2017, et Immunopeau, une biobanque prospective créée en 2023 et certifiée selon la norme européenne en vigueur. Ce projet permettra d'aborder des questions scientifiques clés sur la physiopathologie des toxidermies sévères, décryptera leur environnement immunitaire respectif et permettra la construction d'une base de données des acteurs cellulaires et moléculaires mis en jeu, ouvrant la voie à des traitements innovants et à des outils de prévention.

Des technologies de pointe seront utilisées telles que le séquençage total de l'ARN cutané, le séquençage de l'ARN à l'échelle de la cellule unique (single cell RNA seq) couplé au séquençage du récepteur des cellules T (répertoire TCR), des essais cellulaires in vitro, ainsi que des méthodes automatisées pour quantifier à la fois les modifications histologiques et l'infiltrat immunitaire.

les modifications histologiques et l'infiltrat immunitaire.

Le projet SCARFACE se structurera autour de trois objectifs majeurs :

- Objectif 1 : Caractériser les signatures transcriptomiques et morphologiques cutanées des toxidermies (EMP, DRESS, SSJ/NET), étudier le paysage immunitaire à l'échelle de la cellule unique, analyser la spécificité, la fonction et les interactions des cellules T cytotoxiques CD8+ spécifiques des médicaments avec les autres cellules immunitaires environnantes.
- Objectif 2 : Explorer l'implication de la neuroinflammation dans le SSJ/NET en comparaison aux autres toxidermies (en raison des douleurs cutanées spécifiques précédant le décollement épidermique chez les patients atteints de SSJ/NET), en se concentrant sur les interactions possibles entre neurones sensoriels et cellules immunitaires, les clusters neuro-immunitaires potentiels dans la peau et la signature neuro-inflammatoire dans le sérum des patients.
- Objectif 3 : Créer et entretenir une plateforme publiquement accessible pour héberger l'ensemble des données -omiques générées par le projet, facilitant ainsi la collaboration au sein de la communauté scientifique dédiée à la recherche sur les toxidermies.

Méthodes :

Concernant la faisabilité du projet, l'accès à plusieurs centaines d'échantillons de patients bien conservés (peau inclus en RNAlater ou en paraffine, cellules de bulles, PBMC et sérum par exemple) ainsi qu'aux données cliniques associés, est garanti. Les technologies utilisées sont entièrement maîtrisées par nos équipes de recherche et l'environnement scientifique est excellent. Le projet SCARFACE est un effort collaboratif qui permettra d'aborder de manière globale et non biaisée la complexité des toxidermies sévères.

Perspectives :

Cette initiative devrait permettre de progresser sur la compréhension des mécanismes sous-tendant chaque toxidermie. Avant tout, nous croyons qu'il contribuera à développer des traitements efficaces pour freiner ces complications potentiellement mortelles et débilantes. Enfin, ce travail aboutira très certainement à des publications scientifiques de haut niveau et au dépôt de brevets.

28. Un pipeline intégré augmenté par l'IA pour l'exploitation des entrepôts de données de santé en imagerie cardiaque avec méta-analyse vivante pour le pronostic des lésions myocardiques | INTELLIGENCIA

Porteur : Pierre CROISILLE

Année : 2024

Disciplines représentées : Radiology ; cardiology ; MR physics ; computer science ; public health

Résumé :

Contexte :

L'IRM cardiaque avec injection de gadolinium et imagerie du réhaussement tardif (DE-CMR) est considérée comme une approche unique pour évaluer les lésions myocardiques et la fibrose de remplacement du myocarde. La DE-CMR se distingue par sa capacité à estimer la charge cicatricielle, une prouesse qui n'est égalee par aucune autre technique. La DE-CMR a d'abord été développée dans les cardiomyopathies ischémiques pour permettre la caractérisation des lésions myocardiques. La taille de la lésion de l'infarctus mesurée par DE-CMR est un indicateur pronostique clé et un prédicteur indépendant de la mortalité post-infarctus et du risque d'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque.

Depuis, la DE-CMR a été évaluée dans la plupart des cardiomyopathies non ischémiques. Les recommandations les plus récentes de l'ESC considèrent désormais la DE-CMR comme un outil de première ligne dans les bilans diagnostiques en termes d'évaluation pronostique et de prise de décision thérapeutique.

La quantification DE-CMR reste un processus fastidieux, chronophage et hétérogène en raison de la nécessité de disposer d'outils plus adaptés pour la quantification automatique, fiable et reproductible des lésions DE-CMR myocardiques. Alors que la plupart des recherches et des CMR cardiaques cliniques incluent l'injection de gadolinium et la DE-CMR en France, l'analyse DE-CMR n'est estimée que visuellement à l'aide d'une échelle binaire (présence/absence) ou semi-quantitative. Il y a objectivement une perte d'information dans les bases de données existantes et acquises contenant des données DE-CMR, ainsi que dans l'évaluation clinique et les routines cliniques.

Objectifs et méthodes :

Le projet INTELLIGENCIA vise à déterminer la valeur pronostique de la charge cicatricielle quantifiée à partir d'images DE-CMR pour les événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) et l'insuffisance cardiaque (HF) sur une base de données de référence nationale unifiée de cardiomyopathies ischémiques et non ischémiques. Il a l'ambition de résoudre le problème de longue date du manque de traitement rapide et fiable de la DE-CMR en fournissant un pipeline de quantification automatique, standardisé, open-source et reproductible piloté par l'IA pour analyser les lésions myocardiques de la DE-CMR.

Les principales étapes sont les suivantes :

- Construire une grande base de données de cardiomyopathies représentatives à partir de cohortes multicentriques françaises préexistantes, qui contiendra un plus grand nombre d'ensembles de caractéristiques, qui servira à entraîner et à valider la segmentation des lésions DE-CMR basée sur l'IA de pointe (nnUnet)
- Le modèle proposé mettra en œuvre des méthodes visant à garantir son explicabilité, son interprétabilité et son niveau de confiance
- Mettre en œuvre une architecture d'apprentissage continu prospective de pointe pour garantir la résilience de la solution proposée face à l'obsolescence des techniques et améliorer les performances du pipeline
- Fournir une plateforme interactive de visualisation et d'analyse sécurisée et open-source, permettant aux

chercheurs et aux cliniciens d’extraire des informations significatives à l’aide de statistiques vivantes et de méta-analyses

- L’algorithme proposé, alimenté par l’IA, sera facilement déployé et mis à la disposition des sites cliniques, soit en utilisant la fonction Open-Recon de containerisation d’un nombre croissant de scanners MR, soit sur n’importe quel poste de travail (multiOS) en utilisant la version libre et gratuite de DICOM 3D-Slicer personnalisée développée par CREATIS.

Le projet INTELLEGENCIA favorisera et encouragera la collaboration de la communauté des chercheurs tout en répondant à l’exigence d’une science explicable et reproductible, en particulier lorsqu’il s’agit d’algorithmes basés sur l’IA. Le respect des principes de gestion des données FAIR permettra une collaboration étroite entre les cliniciens, l’IRM et les chercheurs en IA.

Retombées et perspectives :

Pour la première fois, nous avons l’intention d’appliquer une analyse unifiée et fiable des principales cohortes françaises récentes de cardiomyopathies contenant des données d’imagerie DE-CMR. Notre étude apportera un nouvel éclairage sur la valeur pronostique de la charge cicatricielle pour le MACE et l’HF, en améliorant nos connaissances sur d’autres caractéristiques au-delà de la taille, en prenant en compte les sous-types de cardiomyopathie, les comorbidités et les facteurs de risque, sur les principaux échantillons de population française de cardiomyopathies. À notre connaissance, il s’agira de la plus grande base de données compilée avec des données DE-CMR. Afin de rendre les résultats accessibles à un public plus large, nous avons intégré le projet à un portail web interactif qui permet d’explorer les résultats au niveau de l’individu ou de la population, depuis les fonctions de base jusqu’aux fonctions d’analyse visuelle interactives avancées.

Ce projet aura un impact significatif sur la santé publique :

1. le projet aidera les cliniciens à exploiter plus efficacement les données DE-CMR nouvellement acquises pour la recherche clinique et les soins aux patients en fournissant des résultats en cours de travail.
2. d’un point de vue économique, modifier les pratiques et aider les cliniciens à obtenir automatiquement la charge cicatricielle extraite de la DE-CMR (pour le même coût) est un processus très efficace pour les prestataires de soins de santé et les soins aux patients.
3. Du point de vue populationnel, INTELLEGENCIA mettra à disposition des outils qui faciliteront le développement de profils cliniques, qui peuvent conduire à l’amélioration ou au maintien de l’état de santé. La valeur éducative et illustrative du portail pour être un élément clé de la chaîne d’information du patient.

29. Identification de nouveaux biomarqueurs sériques maternels associés à la chorioamniotite après une rupture prématurée des membranes fœtales à l’aide d’une approche protéomique ciblée | PROTEOCHORIO

Porteur : Denis GALLOT

Année : 2024

Disciplines représentées : Obstétrique ; biochimie ; biostatistiques

Résumé :

Contexte :

En cas de rupture prématuré des membranes avant terme (RPMAT), la prise en charge privilégie une attitude d’expectative sauf si une chorioamniotite survient. Le choix de mettre fin à l’expectative est difficile à ce jour compte tenu de la difficulté à diagnostiquer la chorioamniotite histologique (CAH) à un stade précoce et de l’intérêt d’éviter une prématurité injustifiée en cas de diagnostic par excès.

Objectifs et méthodes :

Dans le cadre d’un projet collaboratif, nous disposons d’une collection biologique de sérums de patientes présentant une RPMAT. Parmi ces patientes, 169 ne présentaient pas de CAH, 53 présentaient une CAH uniquement maternelle et 70 une CAH materno-fœtale.

Nous souhaitons utiliser une approche protéomique ciblée sur 117 protéines impliquées dans les phénomènes inflammatoires et infectieux afin d’identifier de nouveaux biomarqueurs sériques pertinents permettant le diagnostic précoce d’une CAH. Les biomarqueurs retenus comme les plus pertinents seront validés et des cinétiques seront réalisée grâce aux échantillons collectés toutes les 48h depuis le diagnostic de la RPMAT jusqu’à l’accouchement.

Perspectives :

L’étude cinétique permettra de déterminer la capacité des biomarqueurs candidats à prédire la survenue d’une CAH avec au moins 24 heures d’avance.

30. Identification des biomarqueurs des maladies du foie dans l’immunodéficienc variable commune | BIOLIV

Porteur : Lejla IMAMOVIC
Année : 2024

Disciplines représentées : Microbiology ; immunology ; medicine ; computational biology

Résumé :

Contexte :

La maladie du foie est une complication grave sous-diagnostiquée qui met en péril la survie des patients atteints d’un déficit immunitaire commun variable (DICV). BIOLIV examinera comment les facteurs microbiens et hôtes circulants varient selon le degré de gravité des lésions hépatiques dans le DICV. Cette concentration est essentielle étant donné que la translocation de l’ADN microbien le long de l’axe intestin-foie alimente le développement d’anomalies cellulaires hépatiques.

Objectifs :

L’objectif de ce projet est 1) de stratifier les patients DICV en fonction des changements dans les signatures microbiennes et hôtes en circulation et 2) de développer un modèle de prédiction dynamique de la progression de la maladie hépatique.

Ce projet rassemble une équipe académique et une équipe clinique possédant des compétences complémentaires en médecine, immunologie, microbiologie et biologie computationnelle.

Méthodes :

BIOLIV exploite les éléments suivants des équipes :

1. l’accès à la base de données et à une collection de plusieurs décennies de spécimens de biobanques permettant une analyse longitudinale approfondie des facteurs épigénétiques microbiens et de l’hôte,
2. des compétences dans des cadres analytiques avancés pour traiter de manière exhaustive plusieurs types d’ensembles de données omiques performants. grandes approches de biologie systémique
3. expérience dans la découverte d’une interférence conjointe entre les facteurs circulants microbiens et hôtes dans la biologie sous-jacente et sa traduction en biomarqueurs prédictifs et diagnostiques.

Ce projet est composé de quatre Work Packages (WP) interconnectés. Le WP1 se concentre sur l’élucidation de la relation entre l’ADN microbien circulant dans le sang et les maladies hépatiques. Le WP2 se concentre sur l’utilisation d’un ADN acellulaire circulant (cfDNA) pour détecter les complications hépatiques en invoquant la principale caractéristique pathologique des lésions hépatiques (c’est-à-dire la mort des cellules hépatocytaires dans la circulation sanguine). WP3 effectue une analyse protéomique, une analyse des protéines immunitaires et pro-inflammatoires associées aux phénotypes cliniques. Le WP4 effectuera une analyse intégrée des données sur les facteurs circulants microbiens et de l’hôte pour identifier les marqueurs prédictifs et les signatures de la maladie du foie.

Nous nous sommes particulièrement intéressés aux premiers biomarqueurs avant que des lésions hépatiques irréversibles ne surviennent. Les biomarqueurs prédictifs identifiés et les signatures de la maladie du foie seront évalués dans une cohorte de validation analytiquement indépendante.

31. Analyses des trajectoires développementales pour prédire l’évolution des troubles psychiatriques | TRAJECTOME

Porteur : Marie-Odile KREBS
Année : 2024

Disciplines représentées : Psychiatry - mental health ; neurosciences ; data sciences

Résumé :

Contexte :

Les troubles psychiatriques, issus d’interactions entre des facteurs génétiques et environnementaux, sont une cause majeure de handicap. Les cadres diagnostiques traditionnels comme le DSM et la CIM, qui catégorisent les maladies mentales en fonction des symptômes présent à un temps donné, présentent des limitations importantes, notamment pour rendre compte des limites imprécises entre les troubles, de l’hétérogénéité au sein des catégories et de l’évolution des troubles au cours de la vie. Cette approche catégorielle masque l’émergence progressive des troubles ou l’intervention de facteurs de risque. Pour répondre cela, des stratégies transdiagnostiques dimensionnelles, telles que les Research Domain Criteria, considèrent la maladie mentale en termes de déviations par rapport aux fonctions fondamentales normales. De plus, la caractérisation des troubles devrait prendre en compte les interactions dynamiques tout au long du développement et de la maturation cérébrale plutôt que des critères statiques et pour mieux refléter la nature évolutive des troubles psychiatriques et rendre compte de l’apparition retardée de troubles bipolaires et schizophréniques associés à des altérations neurodéveloppementales précoces.

Des études longitudinales à grande échelle, telles que l’étude Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD) et la cohorte IMAGEN, ainsi que des initiatives nationales comme les cohortes RHU PsyCARE et le PEPR Propy, ou les données non structurées provenant des entrepôts de données de santé (HDW) fournissent des données inestimables pour analyser ces trajectoires. Cependant, l’intégration de données cliniques complexes en psychiatrie reste un défi.

Objectifs :

Les troubles psychiatriques émergent souvent pendant l’adolescence ou au début de l’âge adulte, avec une charge neurodéveloppementale plus ou moins marquée associée à des déficiences cognitives, une résistance au traitement et un pronostic plus sombre. En analysant des données longitudinales étendues, TRAJECTOME vise à reconstruire les trajectoires de développement pour identifier des marqueurs prédictifs de l’apparition et de la progression des troubles psychiatriques. Notre hypothèse est que les déviations développementales entraînent des profils symptomatiques et pronostiques spécifiques qui pourraient aider à définir des stratégies personnalisées et préventives, dès les premiers symptômes psychiatriques.

Le flux de travail comprendra 3 tâches :

1. Développement de modèles de données
Objectif : Faciliter l’intégration des données à travers divers ensembles de données en utilisant des cadres interopérables. Pour ce faire, nous (i) Compléterons les ontologies existantes avec des concepts neurodéveloppementaux. (ii) Développerons un Modèle de Données Commun (MDC) pour l’interopérabilité entre les référentiels. (iii) Mettrons en œuvre des outils de prétraitement pour garantir la conformité au RGPD et la qualité des données. La plateforme s’appuiera sur la plateforme PsyCARE, en utilisant des ontologies multi-niveaux pour assurer l’interopérabilité sémantique des différentes bases.
2. Annotation sémantique des données non structurées
Objectif : Créer des outils pour annoter les textes psychiatriques afin de fournir des données longitudinales structurées. (i) développement d’outils de traitement de langage naturel pour la reconnaissance d’entités nommées, la désambiguïsation et l’extraction de relations. (ii) reconstruction longitudinale des données sur les sections narratives des dossiers cliniques (iii) complément de l’outils SemOntoMap par des adaptations

contextuelles spécifiques concernant le neurodéveloppement et l'évolution des symptômes.

3. Prédiction des résultats des troubles psychiatriques

Objectif : Utiliser les profils de développement pour prédire les trajectoires et les résultats des troubles psychiatriques. (i) Construction des profils neurodéveloppementaux. (ii) Entraînement de modèles d'apprentissage pour prédire les profils neurodéveloppementaux en utilisant des données IRM et EEG. (iii) clustering non supervisé pour identifier des sous-phénotypes et des modèles supervisés pour prédire les résultats individuels. Les données seront issues de cohortes établies et conformes aux exigences éthiques: cohortes internationales ABCD, IMAGEN en population de générale et cohortes cliniques françaises de PsyCARE 4.0 et les entrepôts de données de santé du GHU Paris. Les protocoles d'accès et de transfert des données sont en place, assurant la progression rapide du projet.

Le projet TRAJECTOME regroupe quatre équipes d'experts complémentaires en sciences des données et psychiatrie, ayant déjà des collaborations réussies : Inserm - PMP : physiopathologie des troubles psychiatriques émergents ; Equipe d'épidémiologie du GHU : statistiques, collecte de données cliniques en conditions réelles ; SU-LIMICS : modélisation et annotation des données ; CEA NeuroSpin : intégration et analyse de grands ensembles de données en neurosciences.

Résultats attendus

Le projet permettra d'identifier précocement les individus à haut risque de maladie mentale grave et ceux avec de mauvais pronostic. Il fournira aux cliniciens des algorithmes prédictifs pour guider leurs stratégies thérapeutiques préventives et personnalisées. Il comblera le fossé entre la psychiatrie de l'enfant et l'adolescent et la psychiatrie adulte, notamment dans le cas de troubles du neurodéveloppement offrant une compréhension complète des déterminants des troubles psychiatriques et des cibles thérapeutiques potentielles. Dans l'ensemble, TRAJECTOME fera progresser significativement la compréhension des troubles psychiatriques et améliorera les stratégies de traitement préventives et personnalisées. Tous les modèles et outils développés seront disponibles, contribuant à une grande base de données française multimodale sur les principaux troubles psychiatriques et neurodéveloppementaux, améliorant la recherche future.

32. Prédiction des complications après revascularisation des membres inférieurs grâce à l'intelligence artificielle et les données du système national des données de santé | AI-PAD

Porteur : Nolwenn LE MEUR

Année : 2024

Disciplines représentées : Public health ; statistics ; epidemiology ; vascular medicine

Résumé :

Contexte :

En France, les artériopathies oblitérantes des membres inférieurs (AOMI) sont à l'origine de 10 500 années vécues avec une incapacité, 25 % des cas graves ayant recours à une amputation (~500/an). Les AOMI critiques nécessitent une revascularisation par chirurgie ouverte et/ou intervention endovasculaire mais, quel que soit le traitement, des événements indésirables majeurs (e.g. amputation, décès) peuvent survenir pendant les phases opératoires ou post-opératoires. A partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS), nous avons notamment montré que les patients atteints d'AOMI pris en charge en ambulatoire ou en hospitalisation complète pour revascularisation avaient une probabilité similaire d'événements indésirables dans les 30 jours suivant l'intervention. Lors du choix des traitements de revascularisation, les caractéristiques cliniques sont priorisées par les cliniciens. Cependant, de nombreuses études ont montré le poids des inégalité sociales et territoriales de santé (e.g. stabilité économique, éducation, accès aux soins de santé) dans l'évolution et la prise en charge de l'AOMI.

Dans ce contexte, des algorithmes d'apprentissage automatique (machine Learning - ML) entrainer sur des entrepôts des données médicales incluant des variables socio-démographiques ont été proposés pour aider les cliniciens dans leur choix de traitements. Les résultats sont prometteurs mais l'estimation de l'impact des erreurs dans les données (entrée de données, inadéquation, ...) ou de l'impact des biais de sélection des populations (fairness) sur ces modèles ont à étudier. En effet, comme dans de nombreux domaines d'application de l'intelligence artificielle, il faut veiller à l'équité de l'utilisation de ces algorithmes de ML. Dans le parcours de soins de l'AOMI, où les disparités de soins sont déjà documentées, les algorithmes de ML doivent tenir compte des caractéristiques sociodémographiques des patients afin d'éviter les modèles qui ignoreraient les populations défavorisées ou en discriminaient certaines.

Objectifs :

Ce projet de recherche explorer comment les méthodes d'apprentissage automatique et les données massives en santé (incluant consommation de soins et données socio-démographiques) peuvent aider les chirurgiens vasculaires et endovasculaires à choisir un traitement efficace, raisonnable, et équitable pour de meilleurs résultats dans la prise en charge de l'AOMI.

Pour répondre à cette question, nous suivrons trois objectifs :

- proposer une stratégie et les outils ML associés pour prédire le risque de complications après revascularisation pour AOMI afin d'aider les chirurgiens vasculaires et endovasculaires dans leur choix de protocole de traitement
- proposer une amélioration d'un algorithme de ML pour prédire la probabilité brute de décès par AOMI ou autres causes chez les patients atteints d'AOMI en tenant compte du risque compétitif de décès
- évaluer la performance de nos outils en utilisant des données externes dans le but de généraliser nos méthodes et stratégies pour aider les chirurgiens vasculaires et endovasculaires dans leur choix de traitement de la AOMI.

Méthodes :

Nous identifierons les parcours de soins des patients ayant bénéficiés d'une revascularisation d'un membre pour AOMI à partir les données de vie réelle recueillies dans le SNDS sur la période 2014-2024. Ces données seront ensuite réparties en jeux de données d'apprentissage et jeux de données de test pour développer et valider nos algorithmes.

Pour notre premier objectif, nous comparerons les performances (précision, sensibilité, spécificité...) des modèles d'apprentissage automatique existants (forêt aléatoires, réseaux de neurones...) aux modèles traditionnels (régression logistique). Nous testerons également les indicateurs d'équité existants (fairness) et les adapterons, cas échéant, aux données du SNDS. L'impact des erreurs dans les données sera évalué par simulation. Pour notre second objectif, nous utiliserons les données du SNDS et des données simulées pour prendre en compte les risques compétitifs de décès dans l'estimation de la probabilité brute de décès par algorithmes de ML.

Pour notre troisième objectif, nous testerons nos développements sur des entrepôts de données externes. Nous proposons ainsi de réaliser une étude ancillaire au projet EMC2, dans lequel le Groupe Hospitalier Paris Saint Joseph est partenaire. Le projet EMC2 est un entrepôt de données cliniques appariées au SNDS, porté par le Health data Hub et financé par l'agence européenne du médicament, fédérant actuellement avec 4 centres hospitaliers français. Parallèlement, nous appliquerons nos stratégies et modèles à des données issues de entrepôts de données américains et japonais. Ces nouvelles données seront l'occasion d'évaluer la valeur ajoutée des données cliniques sur la performance de nos algorithmes et de tester la généralisation de nos méthodes.

Perspectives :

Les résultats de ce projet fourniront des stratégies et des algorithmes pour la prédiction des complications après revascularisation pour AOMI grâce à l'utilisation secondaire de données de vie réelle. Ces outils donneront des éléments d'aide à la décision pour les cliniciens dans le choix des protocoles de traitement de l'AOMI.

Ainsi, leurs décisions pourront s'appuyer sur des paramètres médicaux, cliniques et socio-démographiques au regard des parcours de soins des patients AOMI. Enfin, le partage de nos méthodes et stratégies d'analyse par apprentissage automatique (Machine Learning) sur des données de vie réelle constituera une base importante pour de futures recherches qui pourront s'étendre à d'autres pathologies chroniques que l'AOMI.

33. Approches Efficaces d'Apprentissage Profond pour la Détection Rapide et Interprétable des Arythmies Mortelles dans les Données ECG | ELDORA

Porteur : Edi PRIFTI

Année : 2024

Disciplines représentées : Artificial intelligence ; cardiovascular diseases ; electrophysiology ; health data and biobanks; personalized medicine

Résumé :

Contexte :

La mort suite, résultant principalement d'arythmies cardiaques telle que le syndrome du QT long conduisant à des torsades de pointes (TdP), est un problème de société important. De nombreux facteurs de risque, notamment la prise de médicaments, le statut hormonal et les troubles cardio-métaboliques sous-jacents comme l'obésité et le diabète, sont associés aux TdP. L'électrocardiogramme (ECG) reste le principal outil de diagnostic pour détecter les anomalies cardiaques potentiellement mortelles et recèle un immense potentiel pour le développement de modèles diagnostiques et prédictifs. Cependant, les diverses techniques dans les modalités de son acquisition et les variations physiologiques au cours du temps, limite l'utilisation de l'ECG pour l'entraînement d'algorithmes utilisant l'intelligence artificielle (IA) et notamment le deep learning.

Objectifs :

Le projet ELDORA vise à surmonter ces défis en créant des outils automatiques et fiables pour standardiser les données ECG, facilitant ainsi le développement de modèles d'IA robustes. Certains modèles prédiront le risque de développer des TdP, plus fréquentes chez les femmes, notamment en intégrant les empreintes hormonales spécifiques ; et d'autres modèles aideront à la gestion de maladies émergentes potentiellement mortelles telles que la myocardite induite par les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire chez les patients atteints de cancer.

Méthodes :

Pour y parvenir, nous prévoyons de mettre en œuvre ECGInsight, une base de données incluant 49 cohortes bien phénotypées avec leurs données ECG associées provenant de diverses maladies cardiovasculaires et états de santé. Notre consortium est doté d'une expertise dans la validation clinique des innovations en cardiologie et d'expérience dans le développement d'algorithme d'IA fiables.

Ainsi, ELDORA a pour objectif de faire avancer l'application de l'IA dans la gestion des maladies cardiovasculaires, notamment en apportant une prise en charge plus précise et personnalisés des patients pour aboutir à une meilleure qualité de vie et à une société globalement plus saine. Il est attendu une réduction des dépenses de santé liées à une prise en charge tardive de maladies morbides, à la perte de production secondaire aux morts subites mais aussi des économies en réduisant le besoin d'analyse manuelle des ECG en augmentant la productivité. Il est important de noter que les individus cibles couvrent tous les groupes et tous les âges de la société.

Perspectives :

En prédisant précocement les maladies potentiellement mortelles, ELDORA réduira les coûts associés aux traitements et aux hospitalisations à un stade avancé. Enfin, la base de données ECGInsight constitué sera unique, et servira également de référentiel pour d'autres études au-delà d'ELDORA. Avec près de 10 millions d'ECG collectés sur plus de 127 000 patients via une plateforme sécurisée, pensée pour être viable à long terme et harmonisée, ECGInsight sera un héritage pour la communauté des chercheurs français et internationaux.

34. Améliorer les résultats de la greffe pulmonaire | PLUTO

Porteur : Antoine ROUX

Année : 2024

Disciplines représentées : Pneumologie ; immunologie ; biologie ; intelligence artificielle ; bioinformatique

Résumé :

Contexte :

Les maladies respiratoires chroniques constituent l’une des principales causes de mortalité mondiale, représentant un défi majeur en santé publique. La transplantation pulmonaire est souvent la seule option thérapeutique pour les patients en phase terminale, permettant d’améliorer leur survie et leur qualité de vie. Cependant, malgré les avancées médicales, cette intervention reste associée à un pronostic défavorable, avec une survie médiane de 6,7 ans. La principale cause de ce mauvais pronostic est la Dysfonction Pulmonaire Chronique du Greffon (CLAD), une complication sévère caractérisée par une diminution irréversible du volume expiratoire forcé en une seconde (FEV1). Actuellement, les recherches utilisant le CLAD comme critère de jugement nécessitent de longues périodes d’observation avant d’identifier cette complication, retardant ainsi les interventions thérapeutiques potentielles. Ce contexte souligne l’urgence de développer des outils permettant de prédire précocement le risque de CLAD et d’autres complications post-transplantation.

Méthodes :

Le projet PLUTO se propose de répondre à ces défis en créant une base de données fédérée associée à une biocollection, intégrant des informations cliniques, biologiques, fonctionnelles, histologiques et immunologiques de patients greffés pulmonaires provenant de quatre centres de transplantation en France (Hôpital Foch, Hôpital Marie Lannelongue, APHP Hôpital Bichat et CHU Nantes). Cette base de données rassemblera des informations détaillées et standardisées, assurant ainsi leur cohérence, leur interopérabilité et leur pérennité pour des recherches futures. La collecte et le stockage des données suivront des méthodes standardisées, incluant l’utilisation de standards internationaux et la mise en place d’un plan de gestion des données.

En complément, PLUTO développera des outils innovants basés sur l’intelligence artificielle (IA) et le deep learning pour le traitement des données multimodales. Par exemple, le logiciel AVIEW sera utilisé pour segmenter automatiquement les poumons, les lobes, les voies respiratoires et les vaisseaux pulmonaires sur les images de tomodensitométrie (CT). Simultanément, les réseaux de neurones convolutifs permettront de détecter des lésions pathologiques importantes dans les biopsies transbronchiques (TBB) avec une sensibilité et une reproductibilité accrues. Ces technologies permettront une analyse intégrative et précise des données multimodales, fournissant des informations essentielles pour la prédiction et la gestion des risques post-transplantation.

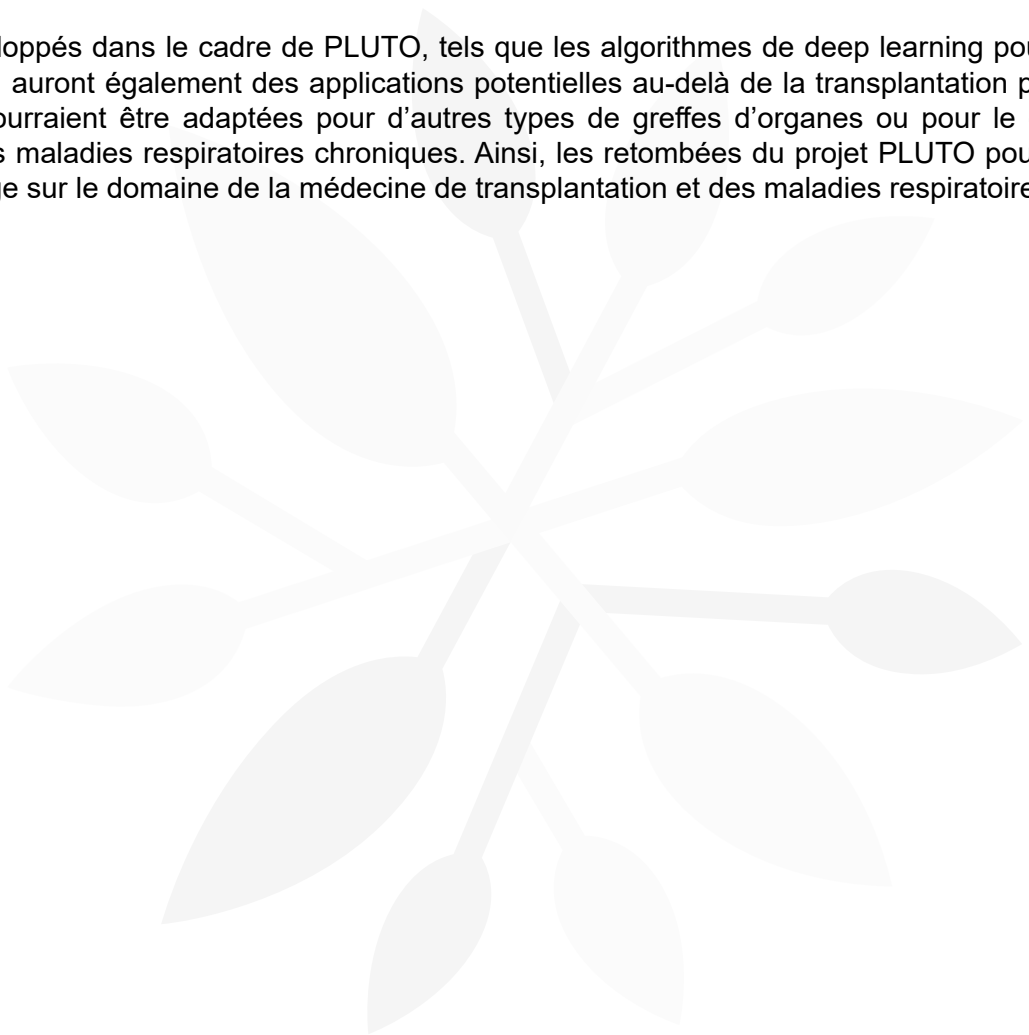
PLUTO s’engagera également dans la recherche et l’identification de biomarqueurs numériques à partir des données multimodales. Les techniques de deep learning seront appliquées pour identifier des motifs et des caractéristiques spécifiques sur les images CT et les échantillons de biopsies, pouvant servir de biomarqueurs prédictifs pour le développement de la CLAD et d’autres complications. Ces biomarqueurs permettront de stratifier les patients en fonction de leur risque, d’ajuster les protocoles de traitement et de surveiller plus efficacement la progression de la maladie. La découverte et la validation de ces biomarqueurs numériques amélioreront considérablement la capacité à prédire les résultats cliniques et à personnaliser les interventions thérapeutiques. Les biomarqueurs identifiés seront intégrés dans les modèles de prédiction clinique, augmentant ainsi la précision et la robustesse de ces modèles.

Perspectives :

Les perspectives du projet PLUTO sont vastes et prometteuses. En améliorant la précision des diagnostics et en personnalisant les interventions thérapeutiques, PLUTO vise à transformer la prise en charge des patients transplantés pulmonaires. Les biomarqueurs numériques identifiés grâce aux analyses multimodales permettront une stratification plus fine des patients en fonction de leur risque de complications, facilitant ainsi des interventions plus précoces et mieux ciblées. Par exemple, un patient présentant des biomarqueurs prédictifs de CLAD pourrait bénéficier d’une surveillance plus rapprochée et d’ajustements thérapeutiques spécifiques pour prévenir l’apparition de la maladie.

La base de données fédérée et les outils développés favoriseront le partage et la réutilisation des données, renforçant la collaboration entre chercheurs et cliniciens. En rendant les données accessibles et utilisables par d’autres chercheurs, PLUTO maximisera l’impact des informations collectées et encouragera la réalisation de nouveaux projets de recherche et d’innovation dans le domaine de la transplantation pulmonaire. Cette approche collaborative contribuera à la création d’une communauté de pratique autour de la transplantation pulmonaire, facilitant le partage des meilleures pratiques et des découvertes scientifiques.

Les outils développés dans le cadre de PLUTO, tels que les algorithmes de deep learning pour l’analyse des CT et des TBB, auront également des applications potentielles au-delà de la transplantation pulmonaire. Ces technologies pourraient être adaptées pour d’autres types de greffes d’organes ou pour le diagnostic et la gestion d’autres maladies respiratoires chroniques. Ainsi, les retombées du projet PLUTO pourraient avoir un impact plus large sur le domaine de la médecine de transplantation et des maladies respiratoires.



35. Investigation mutidimensioNnelle de l’Inflammation mICrovasculaire sans anticorps anti-HLA dans la transplantation rénale | MUNIFICIENT

Porteur : Claire TINEL

Année : 2024

Disciplines représentées : Kidney transplantation ; biostatistics ; bioinformatics ; personalized medicine ; allogenic ; immunology

Résumé :

Contexte :

En transplantation rénale, une nouvelle catégorie de rejet a été récemment définie: l’inflammation microvasculaire (MVI) sans HLA-DSA (MVI+HLA DSA-). Ces cas de MVI+ HLA-DSA- représentent entre 17 et 66% des rejets et deux hypothèses non exclusives ont été proposées pour expliquer leur survenue : (1) la présence de DSA dirigés contre des antigènes du donneur autres que les HLA (DSA non-HLA), et (2) la reconnaissance directe du non-soi par d’autres effecteurs cellulaires, notamment les cellules de l’immunité innée, via leurs récepteurs appariés (PIR).

Objectif principal :

L’objectif de ce projet est de découvrir dans les 3 ans, de nouveaux mécanismes immunologiques impliqués dans l’immunopathologie des rejets MVI+ HLA-DSA-. Notre approche translationnelle repose sur nos expertises complémentaires, l’usage de biobanques et de bases de données multicentriques françaises, des stratégies allogénomiques de pointe et des validations in vitro.

Méthodes :

WP1 Établir une méta-biobanque/base de données moléculaire de MVI+ HLA-DSA-

Nous nous appuierons sur des cohortes préexistantes ainsi que des biobanques et de bases de données de plusieurs centres de transplantation rénale français pour établir une méta-cohorte homogène et unique dédiée à l’étude des MVI+ HLA-DSA-. Notre cohorte MUNIFICIENT inclura des patients des hôpitaux universitaires de Dijon, Lyon, Nantes et Paris Necker. Nous souhaitons ainsi établir une biocollection des ADN de 150 paires donneur-receveur pour lesquelles au moins une biopsie de greffon a montré la présence de MVI+ HLA-DSA- (cas), et de 150 paires donneur-receveur contrôles à partir notamment de la base de données DIVAT rassemblant les données cliniques, biologiques et histologiques de patients transplantés de plusieurs centres cliniques français. Le partenaire 3 a récemment enrichi DIVAT en collectant des données de type Genome-Wide Association Studies (GWAS) de 1978 paires donneur-receveur , constituant ainsi l’une des plus grandes cohortes génétiques de transplantation rénale comprenant des données longitudinales (suivi médian = 6,7 ans). Parmi ces paires, 225 paires potentielles de MVI+ HLA-DSA- ont déjà été identifiées pour ce projet. Nous utiliserons une stratégie d’analyse du séquençage (ADN sanguin et ARN tissulaire) développée par le Partenaire 5 sur la plateforme IGenSeq (Institut du Cerveau) pour chaque paire donneur/receveur. Cette technologie sera capable de mettre en évidence des variants d’un seul nucléotide, de courtes insertions-délétions, des variations de niveau d’expression dans l’allogreffe, ainsi que des haplotypes plus complexes jouant un rôle essentiel dans le développement des réponses immunitaires relatives aux gènes HLA et PIR. Au-delà de corrélations, ce projet MUNIFICIENT vise à mettre en lumière des mécanismes moléculaires responsables de la production de DSA non-HLA et/ou des rejets induits par les cellules de l’immunité innée.

WP2 La MVI+ HLA-DSA- via des anticorps ciblant des antigènes non-HLA

Les antigènes polymorphes non-HLA sont des cibles potentielles des réponses immunitaires humores qui pourraient contribuer à la MVI. Cependant, l’identification claire de ces antigènes fait défaut. Nous commencerons par déterminer l’occurrence des incompatibilités des gènes non HLA chez les paires donneurs/receveurs présentant de la MVI. Nous nous concentrerons sur les variants qui pourraient représenter des antigènes

candidats non-HLA immunogènes.

Le partenaire 4 a déjà procédé à l’édition du génome d’une lignée de cellules endothéliales glomérulaires humaines conditionnellement immortalisées (CiGenC) afin d’obtenir des cellules CiGenCΔHLA pouvant être utilisées pour détecter les DSA non-HLA. Celles-ci nous permettront de valider les antigènes candidats non-HLA précédemment prédits. En effet, nous confirmerons les antigènes candidats après incubation des cellules CiGenCΔHLA avec les sérums correspondants de notre biocollection MUNIFICIENT après immunoprécipitation des complexes antigènes/anticorps non-HLA et spectrométrie de masse en tandem par chromatographie liquide (plateforme protéomique interne, partenaire 4).

WP3 - La MVI+ HLA-DSA- en tant que conséquence de réponses cellulaires innées

Des analyses biostatistiques seront menées sur la base des résultats du WP1 afin de déterminer la force et l’indépendance de l’association entre les conflits moléculaires des gènes HLA et de la famille PIR (englobant le groupe KIR, le groupe NKG2 et le groupe des récepteurs d’immunoglobine comme les leucocytes [LILR]). L’évolution des lésions histologiques sur les biopsies de greffon et la survie des greffons seront également étudiées en présence de ces conflits. Le partenaire 2 se concentrera sur le mécanisme de rejet induit par les NK tandis que le partenaire 1 étudiera le mécanisme de rejet induit par les monocytes. En bref, des cellules NK ou des monocytes humains exprimant le profil sélectionné de PIR seront triés à partir de PBMC de volontaires sains. Ces derniers seront cultivés avec les CiGenC et l’activation des cellules immunitaires innées sera suivie en temps réel par cytométrie, technologie Xcelligence et dosage ELISA des chimiokines sécrétées. L’édition par CRISPR-Cas9, déjà utilisée avec succès pour générer les CiGenCΔHLA par le Partenaire 4, servira à reproduire les conflits moléculaires identifiés dans le WP1.

Résultats :

La découverte de nouveaux mécanismes d’incompatibilité donneur-receveur indépendants des HLA-DSA est essentielle pour mieux comprendre les phénomènes de rejet de greffe rénale. Elle est un préalable nécessaire à une personnalisation de la prise en charge clinique et l’amélioration des résultats de la greffe rénale. Notre projet utilisera les dernières technologies génomiques et se basera sur les biobanques et des bases de données multicentriques pour étudier de nouveaux mécanismes immunologiques de reconnaissance allogénique, dont la découverte pourrait dépasser le cadre de la transplantation rénale.

36. Neurogénétique et multi-omique des pathologies neuroinflammatoires chez des familles multiplex pour améliorer la santé des patients | NeuroDIP

Porteur : Nicolas VINCE

Année : 2024

Disciplines représentées : Neurology ; genomics ; functional genomics ; immunogenetics

Résumé :

Contexte :

Le projet NeuroDIP vise à faire progresser la recherche sur les maladies neuroinflammatoires en intégrant et en standardisant les données de plusieurs biobanques, en mettant l’accent sur les analyses génétiques, épigénétiques et transcriptomiques. Cet effort collaboratif s’aligne avec les objectifs de MESSIDORE 2024. Il implique plusieurs institutions académiques et de santé, notamment le CR2TI UMR1064 Inserm à Nantes, le CESP U1018 à Villejuif, le GGB UMR 1078 à Brest, et les CHU de Nantes, Rennes, Paris, Nice et Lyon. Le projet vise à améliorer la reproductibilité et le partage des données dans la recherche sur les maladies neuroinflammatoires, en s’appuyant sur des biobanques existantes, notamment la biocollection RefGenSEP.

Objectifs :

Le projet NeuroDIP vise à :

- Intégration et standardisation des données : développer des méthodologies pour intégrer les ensembles de données de RefGenSEP et OFSEP.
- Recrutement familial et analyses omiques : recruter de nouveaux individus apparentés aux patients atteints de neuroinflammation et mener des analyses génomiques, épigénomiques et transcriptomiques.
- Immuno-omique : développer et mettre en œuvre de nouvelles méthodes pour explorer ces données immuno-omiques et les interactions complexes dans ces maladies neuroinflammatoires.
- Développement d’outils innovants : créer des outils de traitement multimodal des données omiques pour améliorer leur partage et réutilisation.

En s’appuyant sur les infrastructures existantes (biobanques RefGenSEP et OFSEP), NeuroDIP maximise l’utilisation des données et échantillons collectés auparavant, assurant ainsi une utilisation efficace des ressources et évitant les duplications d’efforts. Cela correspond à l’objectif de MESSIDORE sur l’utilisation et la pérennisation des bases de données existantes pour améliorer la recherche.

État de l’art et importance

Les maladies neuroinflammatoires, en particulier la sclérose en plaques (SEP), présentent des défis complexes. En France, la SEP constitue un problème de santé publique majeur, avec 5000 nouveaux cas par an. Le projet s’appuie sur les progrès récents de GWAS qui ont identifié plus de 200 associations génétiques avec la SEP et le NMOSD. Cependant, ces associations nécessitent souvent des investigations plus approfondies, que le projet NeuroDIP veut aborder par le biais d’études familiales et omiques supplémentaires telles que la méthylation de l’ADN et le séquençage de l’ARN.

Plan méthodologique court :

Aim 1 : renforcer RefGenSEP

- * Task 1.1. Mise à jour des aspects réglementaires et éthiques.
- * Task 1.2. Mise en œuvre d’une étude RIPH2.
- * Task 1.3. Création d’une base de données harmonisée.

* Task 1.4. Recruter des individus issus des familles affectées.

Aim 2. Explorer l’immuno-omiques de la neuroinflammation

- * Task 2.1. Séquençage.
- * Task 2.2. Exploration génétique familiale de la SEP.
- * Task 2.3. Modélisation du risque de neuroinflammation.
- * Task 2.4. Immuno-Omiques.
- * Task 2.5. Outil de visualisation pour les ensembles de données scRNAseq.

Résultats attendus et impact :

L’initiative NeuroDIP vise à réaliser des découvertes transformantes sur les bases génétiques des troubles neuroinflammatoires. En mettant en place le protocole RIPH2 et en recrutant des familles complètes, le projet pourra découvrir de nouveaux marqueurs génétiques et voies critiques pour la neuroinflammation. Cette base de données génotype-phénotype complète deviendra un outil inestimable pour les chercheurs du monde entier, améliorant les recherches sur la susceptibilité et la progression des maladies. Les connaissances acquises enrichiront également les pratiques de conseil génétique, amélioreront la précision diagnostique et identifieront de nouvelles cibles thérapeutiques, améliorant ainsi les soins et les résultats des patients.

37. Amélioration d'un algorithme d'IA pour la prédiction du diagnostic et de la gravité des allergies sur la base des données cliniques et d'un profil complexe d'IgE spécifiques | PRODIGE

Porteur : Pascal DEMOLY

Année : 2025

Disciplines représentées : Machine learning ; mathématiques appliquées et fondamentales ; données manquantes ; allergie ; immunologie

Résumé :

Contexte :

Aujourd'hui, plus de 150 millions d'Européens souffrent d'allergies chroniques respiratoires et alimentaires, incluant des formes cliniques graves (choc anaphylactique). Cette épidémie nécessite d'améliorer le diagnostic des patients. Les puces à allergène sont utilisées pour l'évaluation simultanée de centaines de spécificités allergéniques sur un faible échantillon de sérum et permettent de définir un profil d'immunoglobuline IgE. Leur facilité d'utilisation est contrebalancée par les difficultés liées à leur interprétation. La Société Française d'Allergologie et le Health Data Hub ont créé un data challenge pour développer un algorithme de prédiction des allergies à partir du profil IgE en utilisant l'intelligence artificielle et le Machine Learning. Pour ce faire, les données cliniques et d'IgE spécifiques obtenues par puces de 4271 patients ont été recueillies dans 12 centre hospitalo-universitaires en France. La collecte et la préparation de la base de données ont été réalisées en collaboration avec l'Université de Montpellier et le réseau AllergoBioNet. La base de données est en libre accès. Au total, 292 challengers du monde entier ont soumis 3135 algorithmes : le meilleur avait un F score élevé (0,786) surtout pour les allergies respiratoires mais surestimait la gravité des allergies et identifier mal les allergies alimentaires. Ces résultats sont dépendants des données d'entrée : près de 1300 patients avaient des valeurs cliniques partielles.

Objectifs :

Nous émettons l'hypothèse qu'un enrichissement de la base de données améliorerait les performances de l'algorithme notamment pour toutes les populations allergiques. Notre objectif est d'améliorer l'ensemble des données en complétant les données manquantes via l'utilisation d'outils mathématiques innovants (arbres de régression) et la modélisation d'une collecte exhaustive et prospective en vie réelle via un entrepôt de données de santé. Nous proposons de développer des méthodes originales pour compléter, collecter, extraire, gérer, sécuriser, réconcilier et exploiter des données hétérogènes massives en utilisant un entrepôt de données de santé. Le projet favorise la collaboration interdisciplinaire entre deux domaines clés, les mathématiques et les sciences numériques d'une part, et la biologie et l'allergologie d'autre part, pour générer une base de données originale qui n'a pas d'équivalent dans la littérature.

Méthodes :

Pour ce faire, nous nous concentrerons sur les objectifs principaux suivants : 1. Utiliser l'imputation multiple et des méthodes innovantes pour compléter les données manquantes et évaluer leur impact et leur utilité. 2. Augmenter les données en développant un modèle de collecte automatique de données prospectives (rétrospectives immédiates) à l'aide d'un entrepôt de données. 3. Établir la performance de l'algorithme amélioré dans des catégories de patients en situation réelle (asthme, rhinite, allergies alimentaires, allergie au pollen, syndrome pollen-aliment, dermatite atopique, urticaire et anaphylaxie). 4. Créer une biobanque avec des sérums de patients inclus dans l'ACC et des sérums de patients inclus prospectivement afin d'explorer de nouveaux profils, de détecter de nouveaux allergènes pertinents et de permettre d'autres études.

Perspectives :

La proposition servira à renforcer les recommandations sur les méthodes les plus appropriées à utiliser pour compléter les données. Nous améliorerons la base de données initiale de l'ACC (avec des données manquantes implémentées, avec une collecte prospective et des données massives) et nous améliorerons l'algorithme dérivé qui prédit les réactions allergiques à partir des profils d'IgE. La base de données finale sera en open access et mise à la disposition de la communauté scientifique pour la recherche.

38. Surveillance des dispositifs implantables en vie réelle et sécurité des patients | MORDICUS

Porteur : Leslie GRAMMATICO-GUILLON

Année : 2025

Disciplines représentées : Epidémiologie et surveillance sanitaire ; orthopédie ; cardiologie ; santé publique ; informatique médicale ; entrepôt données de santé

Résumé :

Contexte :

Les principaux objectifs de la surveillance des dispositifs médicaux implantables (DMI) visent à renforcer le système de matériovigilance et sa réactivité en consolidant l’organisation des réseaux de vigilance, mais aussi en favorisant la remontée et la qualité des signalements. A l’ère du numérique en santé, la place des données massives pour accompagner ces évolutions se pose. L’exploitation des données de santé ouvre des possibilités de surveillance dynamique en vie réelle des patients et des DMI, des risques encourus selon les matériaux implantés, les techniques opératoires et le profil des patients. Ainsi, dans le champ des prothèses orthopédiques, la surveillance des infections du site opératoire est déjà semi-automatisée sur les données médico-administratives PMSI (indicateur ISO-ORTHO). Le réseau national de surveillance des infections associées aux soins (SPICMI) cible également la surveillance après implantation de matériel cardiologique (Pacemaker/défibrillateur), autres DMI prévalents dans notre population vieillissante.

Le réseau d’entrepôts de données de santé (EDS) du Grand Ouest (HUGO) est l’un des premiers modèles de réseau d’entrepôts eHOP®, déployé sur les 5 CHU du Grand Ouest. Il s’adosse à une plateforme interrégionale, le Ouest data Hub, d’expertise et compétences mutualisées en données de santé. Les EDS contiennent les données médico-administratives (PMSI), clinico-biologiques, pharmaceutiques, structurées pour être directement utilisables pour la recherche dépassant ainsi les limites des registres existants. A travers la France, les EDS se développent progressivement, comme dans le Grand Est (réseau PAIsAGE). Une étude pilote de création d’une e-cohorte de DMI en orthopédie (projet STUDIO) a démontré l’intérêt des EDS et outils issus de l’intelligence artificielle (IA) en santé pour une surveillance automatisée, suivant les exigences récentes de matériovigilance.

Objectifs :

L’objectif du projet MORDICUS est de développer des algorithmes d’IA pour le suivi, la détection et la prédiction d’évènements d’intérêt dans le cycle de vie d’un DMI (infections du site opératoire, complication, réadmission, décès), dans une cohorte automatisée de patients avec matériel orthopédique ou cardiologique implanté.

Méthodes :

Cohorte automatisée (e-cohorte 2014-2024; WP1) à partir du dossier de soins des EDS participants apparié aux données médico-administratives du SNDS, en utilisant les cas d’usage orthopédique (suite STUDIO) et cardio-vasculaire (pacemaker, défibrillateurs). Dans cette cohorte de plus de 150 000 patients attendus, il est prévu de développer des outils de détection des évènements indésirables/complications (indicateurs de morbidité) (WP2), puis de modèles prédictifs de survenue de ces évènements par machine learning ou deep learning (forêts aléatoires, réseau de neurones, régression logistiques), avec sélection de modèles optimaux selon sensibilité, exactitude, aire sous la courbe (AUC) (WP3). Finalement, un tableau de bord interactif (dashboard) proposant les outils de surveillance sanitaire des DMI sera créé pour visualisation, alerte pour les parties prenantes locales voire nationales, avec évaluation de l’acceptabilité de cette approche numérique de surveillance par les outils d’IA (WP4). La transférabilité sera évaluée par la participation du réseau PAIsAGE (potentiel de 6 établissements de santé partenaires).

Le consortium constitué pour répondre aux défis de l’automatisation de la détection, l’alerte et la prédiction des évènements indésirables/complications après DMI dispose de l’expertise translationnelle pour répondre aux enjeux, aux freins et leviers de cette approche automatisée de la surveillance en France, à partir de la réutilisation

des données de santé informatisées. Les experts seront à même d’évaluer la pertinence de l’appariement des bases et l’acceptabilité de l’approche innovante pour les parties prenantes. Il est composé de 3 équipes INSERM (LTSI ; ISCHEMIA ; EA 7505 Education, Ethique, Santé), Institut Pierre Louis d’épidémiologie et santé publique, supportant la mission nationale SPICMI (Surveillance et prévention du risque infectieux lié aux actes de chirurgie et de médecine interventionnelle); 2 départements universitaires de santé du CHU de Tours (Centre de données cliniques, pôle santé publique prévention; Cardiologie), 2 réseaux interrégionaux d’EDS hospitaliers (ODH et PAIsAGE), du réseau inter-régional en chirurgie orthopédique et traumatologique (HUGORTHO) et le réseau HUGOPHARM.

Perspectives :

Ces outils permettront à terme d’assurer le suivi réactif systématique des DMI dans la e-cohorte et de mesurer toute réintervention, complications (ISO, thrombose, dysfonction de pacemaker ...), quelle que soit la structure où le malade aura été pris en charge, détectant au plus vite les évènements indésirables. L’automatisation et le développement d’outils d’IA permettront d’apporter des réponses sur des évènements indésirables plus nombreux et variés, de donner l’alerte dans des délais raccourcis, comme demandé par les régulateurs européens et nationaux. Cela permettra d’apporter des réponses concrètes et dynamiques aux praticiens sur le suivi des implants afin de guider leurs choix thérapeutiques, ainsi qu’aux décideurs en santé publique/vigilance, avec évaluation de l’acceptabilité de cette approche numérique de surveillance. L’intérêt de fusionner les données des EDS avec les données médico-administratives de l’Assurance Maladie (SNDS) pour l’étude du parcours ville hôpital pourra être évalué grâce au consortium d’experts. Ainsi, ce consortium ambitieux permettra, en rassemblant les acteurs d’importance sur le sujet (cliniciens, expert métier, informatique, épidémiologiste), de progresser dans une action commune et coordonnée vers la surveillance sanitaire de demain, automatisée à partir de la réutilisation de données de santé de vie réelle.

39. Etude des facteurs génétiques modificateurs du risque de cancer dans le syndrome de Lynch à partir du registre national OFELY | MARILYN (Modifiers cAncer RIsk Lynch sYNdrome)

Porteur : Christine LASSET

Année : 2025

Disciplines représentées : Epidemiology ; cancer genetics ; biostatistics ; pathology

Résumé :

Contexte :

Le syndrome de Lynch (SL) de transmission autosomique dominante, est lié à la présence d'un variant pathogène (VP) dans un gène MMR (mismatch repair), impliqué dans la réparation des mésappariements de l'ADN. Ces VP confèrent des risques de cancer majorés pour un large spectre de sites tumoraux dont le colon-rectum et l'endomètre. Les tableaux cliniques des familles atteintes du SL sont particulièrement hétérogènes, ce qui suggère l'implication de facteurs modificateurs du risque, qui pourraient être 1/ les caractéristiques des VP des gènes MMR (gène muté, type de VP, etc.) ; 2/ les SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) associés à un risque augmenté de cancer, dans la population générale ou spécifiques au SL, identifiés par les études d'association pangénomiques (GWAS) ; 3/ des facteurs environnementaux. Une hypothèse probable est que les SNPs impliqués comme variants modificateurs de risque pour les «cas familiaux» soient spécifiques au SL, or à ce jour aucune GWAS n'a été menée pour identifier de tels SNPs.

Objectifs et méthodes :

L'objectif principal du projet est d'identifier les facteurs génétiques modificateurs du risque de cancer dans le SL en utilisant la base de données française OFELY, qui rassemble à ce jour des données cliniques rétrospectives détaillées sur 2396 familles atteintes du SL, et le référencement des échantillons biologiques associés disponibles (ADN constitutionnel et échantillons tumoraux).

Les facteurs génétiques modificateurs du risque de cancer dans le SL seront étudiés en utilisant plusieurs approches : analyses de pénétrance selon les caractéristiques du VP familial en intégrant l'histoire familiale à l'aide de modèles à variables latentes, tests des SNPs précédemment identifiés dans les études de susceptibilité génétique au cancer colorectal (contexte non familial), réalisation d'une étude d'association génétique « génome entier » GWAS afin d'identifier des SNPs spécifiques au SL, étude de la robustesse des résultats et leur transférabilité dans des populations européennes (Cohortes anglaise, allemande et espagnole).

Résultats attendus :

L'identification et la prise en compte des facteurs modificateurs du Syndrome de Lynch permettra de stratifier le risque de cancer en fonction du profil génétique de chaque individu et de son histoire familiale et ainsi, proposer une prise en charge thérapeutique personnalisée.

40. Etude de l'utilisation sub-optimale des mesures de Prévention et Promotion de la santé durant la Grossesse à partir de la base appariée ENP2021-SNDS | PPG-2021

Porteur : Camille LE RAY

Année : 2025

Disciplines représentées : Epidémiologie ; obstétrique ; biostatistiques

Résumé :

Contexte :

En France, les soins prénataux comprennent une série de consultations recommandées, d'échographies et de cours prénataux, ainsi que des mesures préventives telles que la prise d'acide folique et la vaccination contre la grippe. Malgré ces recommandations, l'Enquête Nationale Périnatale (ENP 2021) révèle une adhésion suboptimale à certaines mesures, indiquant à la fois une sous-utilisation et une surutilisation. Les enquêtes régulières de l'ENP, menées tous les cinq ans, ont été cruciales pour surveiller les indicateurs de la grossesse et de l'accouchement, mais ne permettent pas une surveillance continue. Ainsi, le Système National des Données de Santé (SNDS) est de plus en plus exploité pour suivre des indicateurs\$mais les algorithmes permettant d'identifier ces indicateurs dans le SNDS ne sont pas toujours validés, voire développés. La base de données appariée ENP 2021-SNDS offre une opportunité unique de valider ces algorithmes, d'évaluer la mise en œuvre des mesures préventives et d'explorer les déterminants de leur sous-utilisation et de leur surutilisation.

Objectifs :

Notre projet se propose donc de répondre à plusieurs préoccupations des pouvoirs publics, des sociétés savantes et des professionnels de santé : 1- de pouvoir développer et valider des indicateurs de suivi de grossesse qui pourraient être exploités en continu à partir des données du SNDS, 2- étudier les déterminants de la sous-utilisation des mesures et actions de prévention et promotion de la santé, recommandés, et 3- étudier les déterminants de la surutilisation de certaines mesures.

Méthodes :

Pour ce projet, la base de données de l'ENP 2021 appariée au SNDS sera utilisée. La base ENP2021 inclut 12088 femmes avec un nouveau-né vivant. Environ 85% des femmes ne sont pas opposées à l'appariement de leurs données.

Partie 1 : Validation des indicateurs du SNDS : la faisabilité de l'utilisation du SNDS pour surveiller les indicateurs de la grossesse sera évaluée. Les mesures étudiées seront : prise d'acide folique en préconceptionnel et durant le 1er trimestre, vaccination contre la grippe, dépistage du diabète gestationnel, réalisation de l'entretien prénatal précoce (EPP), suivi de séances de préparation à la naissance et à la parentalité (PNP), nombre d'échographie prénatale. Puis nous analyserons les facteurs contribuant aux divergences entre les données de l'ENP 2021 et celles du SNDS, l'aide d'analyses uni et multivariés, avec des modèles de régression logistique multiniveau.

Partie 2 : Déterminants de la sous-utilisation : les mesures identifiées comme étant sous-utilisées sont la prise d'acide folique en préconceptionnel et durant le 1er trimestre, la vaccination contre la grippe et la réalisation de l'entretien prénatal précoce. Nous analyserons les facteurs individuels et organisationnels associés à la sous-utilisation en utilisant la base de données appariée ENP 2021-SNDS. Les facteurs étudiés seront liés aux caractéristiques socio-démographiques des femmes, liés au professionnel de suivi, liés au lieu de résidence, liés aux caractéristiques de la maternité d'accouchement. Les analyses réalisées seront des analyses uni et multivariés, avec des modèles de régression logistique multiniveau.

Partie 3 : Déterminants de la surutilisation : les mesures identifiées comme étant sur-utilisées sont le dépistage du diabète gestationnel et nombre d'échographie prénatale. Nous analyserons les facteurs individuels et organisationnels associés à la sur-utilisation en utilisant la base de données appariée ENP 2021-SNDS. Les facteurs étudiés seront liés aux caractéristiques socio-démographiques des femmes, liés au professionnel de

suivi, liés au lieu de résidence, liés aux caractéristiques de la maternité d'accouchement. Les analyses réalisées seront des analyses uni et multivariées, avec des modèles de régression logistique multiniveau. Nous explorerons la nature de la surutilisation pour les échographies, en distinguant les types d'échographies et leur chronologie pendant la grossesse.

Perspectives :

Pour la 1ère fois la base de données de l'ENP 2021 va être appariée aux données du Système National des Données de Santé (SNDS). Cet appariement est une formidable opportunité de développer et valider ces indicateurs pour pouvoir par la suite mettre en place un suivi continu de ces indicateurs dans le temps à l'échelle nationale.

Les résultats obtenus permettront dans un 1er temps d'établir si le SNDS peut être exploité de façon fiable pour les indicateurs étudiés. Si les algorithmes s'avéraient valides, cela permettrait de suivre de façon continue ces indicateurs sans être contraints par les intervalles de temps entre les différentes enquêtes nationales périnatales. L'efficacité des programmes de sensibilisation et les campagnes de santé publique, par exemple pour la vaccination contre la grippe ou encore la prise d'acide folique, pourrait être évaluée, ce qui permettrait d'éclairer les politiques publiques.

De plus, les déterminants mis en évidence dans l'étude de la sous et surutilisation des mesures et actions de prévention et promotion de la santé étudiés dans ce projet, permettront d'adapter et de mieux cibler les futures campagnes de prévention. L'analyse de ces déterminants permettra aussi de mieux comprendre et expliquer les discordances entre les résultats obtenus et les ceux espérés dans le cadre de recommandations.

Un certain nombre de pays européens, notamment les pays scandinaves, disposent de registres des naissances qui permettent d'évaluer en continu les principaux indicateurs de santé et les pratiques médicales pour l'ensemble des femmes et des nouveau-nés. A l'heure où les pouvoirs publics, sous la pression des sociétés savantes et des chercheurs, envisagent de mettre en place un tel registre national en France, il semble important de pouvoir évaluer si les données déjà disponibles dans la SNDS sont valides et utilisables.

41. Analyse exhaustive du génome et du méthylome par séquençage long-read HiFi pour mieux diagnostiquer les maladies rares du développement | LR2D

Porteur : François LECOQUIERRE

Année : 2025

Disciplines représentées : Genomics ; bioinformatics ; biostatistics ; epigenetics ; translational research

Résumé :

Contexte :

Les troubles du neurodéveloppement et syndromes malformatifs présentent une forte hétérogénéité génétique, pouvant être causées par des mutations dans des milliers de gènes et par une diversité mécanismes. Pour arriver à un diagnostic génétique, étape clé dans le parcours médical de ces patients et de leurs familles, une analyse génomique exhaustive et précise est indispensable. Le séquençage short-read (SR, molécules courtes de 75 à 150 nucléotides) du génome entier est communément réalisé dans le parcours de soin, en France sous l'égide du Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG). Ces approches mènent à un diagnostic chez un peu moins de 50% des patients avec maladie pédiatrique sévère, laissant plus de la moitié des patients en impasse diagnostique.

Le séquençage HiFi, une technologie émergente stratégiqueLes technologies de séquençage long-read (LR), capables de lire des molécules d'environ 15 000 nucléotides, ont récemment été optimisées et surpassent désormais les performances du séquençage SR. Elles détectent avec précision tous les types de variations génétiques, y compris celles inaccessibles au SR, parfois impliquées en pathologie. Elles offrent aussi un accès à des données supplémentaires précieuses comme le phasage en haplotypes ou la détection du statut de méthylation, dit « épigénome », avec une haute résolution. La technologie PacBio HiFi, reconnue pour sa sensibilité, sa spécificité et sa robustesse, permet aujourd'hui d'obtenir les génomes individuels les plus fiables. Des projets pilotes ont montré l'intérêt du séquençage LR dans le diagnostic des maladies rares, avec un gain diagnostique de 10 à 20 % chez les patients non diagnostiqués. Cependant, ces études reposaient souvent sur la technologie Oxford Nanopore, présentant certaines limites, ou se concentraient sur un type de variation, n'exploitant pas tout le potentiel du séquençage LR.

Objectifs :

Le projet LR2D vise à évaluer la faisabilité et les avantages médicaux de l'analyse génomique et épigénomique combinée par le biais du séquençage du génome HiFi chez les patients atteints de troubles du développement, en vue de son utilisation future comme test unique de première intention, après étude médico-économique. Plus spécifiquement, nous souhaitons évaluer à la fois les bénéfices en termes d'analyse génomique et épigénomique, faisant l'objet des deux work-packages (WP) analytiques présentés ici. Un3ème WP vise à développer et disséminer cette technologie pour favoriser son adoption par la communauté.

Production des génomesCette étude est rétrospective, sur prélèvements stockés, et cible des patients ayant donné leur consentement pour utilisation des reliquats pour la recherche. Les prélèvements seront issus de 3 sources : le laboratoire SeqOIA, qui centralise la production des données de génomes pour le PFMG sur la moitié nord-ouest de la France, et les laboratoires de génétique des CHU de Lille et Rouen. La qualification des prélèvements, la préparation des échantillons, le séquençage sur PacBio Revio et les analyses bioinformatiques primaires seront réalisées par l'équipe 2 (Inserm UMR1245, Rouen).

WP1 : patients sans diagnosticCent patients avec maladie du développement sévère non élucidée, seront inclus et séquencés en trio. Les variations génomiques de tous types seront détectées, annotées et interprétées par des experts, selon tous les modes de transmission génétiques. Le nombre de nouveaux diagnostics sera monitoré. Ce WP1 ouvre également la voie à l'identification de nouveaux gènes, loci et mécanismes impliqués dans les maladies du développement. L'analyse des données sera réalisée par l'ensemble du consortium, à l'aide notamment de la ressource gLeaves, qui sera développée plus avant dans ce projet pour pouvoir

présenter les données long-read.

WP2 : épigénomique Les épisignatures correspondent à des profils de méthylation du génome spécifiques chez les patients avec certains syndromes génétiques, comparativement aux témoins. Environ 70 épisignatures ont été récemment détectées par microarray, avec un changement de méthylation sur quelques dizaines à centaines de positions (CpGs). Utilisées comme biomarqueurs pour la reclassification de variations de signification incertaine, elles nécessitent une grande quantité d'épigénomes, tant chez des patients avec maladie confirmée que chez des contrôles sains, ainsi que des approches statistiques complexes, limitant leur accessibilité. Bien que la technologie HiFi permette de détecter le statut de méthylation du génome, la preuve de principe d'extraction des épisignatures par séquençage HiFi n'a pas encore été réalisée, ce qui constituerait une avancée majeure pour une génération systématique d'épigénomes et leur intégration dans le parcours diagnostique. Dans ce WP2, nous proposons de séquencer des patients avec variation pathogène dans 8 syndromes avec épisignature connue, afin d'évaluer à la fois la faisabilité, les conditions, et les caractéristiques des épisignatures dérivées de données HiFi.

WP3 : dissémination Un axe majeur est de LR2D est d'accroître la visibilité et l'accessibilité de cette technologie en France. Dans cette optique, le WP3 inclut : (i) le développement et la diffusion d'outils, notamment avec le développement de la partie long-read pour le logiciel gLeaves, (ii) le partage des données génomiques long-read générées, et (iii) des retours d'expériences, communications et formations dans la communauté génétique.

Perspectives :

Dans une discipline où les avancées scientifiques reposent souvent sur l'innovation technologique, le séquençage HiFi s'impose comme un levier clé pour les découvertes futures. Notre projet LR2D vise à proposer une approche novatrice et à la pointe de la technologie pour le diagnostic des maladies rares du développement en exploitant pleinement le potentiel du séquençage HiFi, tant sur le plan génomique qu'épigénomique.

42. Exploiter les données génomiques du CAD pour améliorer le diagnostic des patients atteints de microcéphalie | MICROC

Porteur : Anne-Louise LEUTENEGGER

Année : 2025

Disciplines représentées : Genomic ; genetic epidemiology ; bioinformatics ; physiopathology ; neuroscience

Résumé :

Contexte :

La médecine génomique est en train de transformer les soins aux patients, en permettant un diagnostic et un traitement personnalisés grâce au séquençage du génome en routine. MICROC exploite ce potentiel en analysant des séquences de génomes entiers générées dans le cadre des soins hospitaliers par les laboratoires de biologie médicale (LBM-FMG) du «Plan France Médecine Génomique 2025» (PFMG) et accessibles via le «Collecteur Analyseur de données» (CAD) à l'aide d'outils analytiques et fonctionnels novateurs. Le projet implique un consortium interdisciplinaire de cliniciens, de généticiens moléculaires, de généticiens statisticiens, de bioinformaticiens et de neuroscientifiques.

Objectifs et méthodes:

MICROC vise à améliorer le diagnostic moléculaire de la microcéphalie primaire génétique (MP), un défaut de croissance du cerveau qui commence pendant la période fœtale et a pour conséquence une déficience intellectuelle et une épilepsie toute la vie durant. Malgré des recherches approfondies, la cause génétique n'est connue que dans 30 % des cas. Nous avons identifié au moins 2 000 patients atteints de la MP dans PFMG/CAD, dont les données seront étudiées à l'aide de nouveaux outils bioinformatiques et approches statistiques. Les gènes candidats et les variants identifiés seront validés sur la base d'évaluations biologiques et cliniques et les mécanismes physiopathologiques seront étudiés de manière plus approfondie à l'aide d'organoïdes corticaux.

Perspectives :

MICROC permettra d'identifier de nouveaux gènes impliqués dans des voies potentiellement nouvelles, essentielles au développement cortical, et de mettre en place des modèles basés sur les organoïdes pour de futures recherches et criblages thérapeutiques. Les résultats du projet bénéficieront directement aux soins des patients grâce à l'implication des cliniciens dans le projet.

43. Combinaison de marqueurs cliniques et biologiques pour optimiser la stratification et la prédiction personnalisée de la progression de l'atrophie multisystématisée | MSAPROG

Porteur : Wassilios MEISSNER

Année : 2025

Disciplines représentées : Clinical neuroscience (establishment of the FMSA cohort and related ancillary biomarker cohorts) ; neuroimaging (analysis and segmentation techniques used to extract quantitative measurements) ; biostatistics (statistical modelling of multimodal longitudinal data)

Résumé :

Contexte :

L'atrophie multisystématisée (AMS) est une maladie neurodégénérative rare appartenant aux synucléinopathies. Cliniquement, la dysautonomie associée à un syndrome parkinsonien et/ou cérébelleux définit deux formes cliniques, à savoir l'AMS avec parkinsonisme prédominant (AMS-P) et l'AMS avec atteinte cérébelleuse prédominante (AMS-C). L'AMS est de mauvais pronostic, et les symptômes moteurs et la dysautonomie conduisent rapidement à un handicap sévère. Il n'existe aucun traitement pour ralentir la progression inévitable, et les patients meurent généralement alités après une survie médiane entre 6 et 10 ans. Comme pour les maladies neurodégénératives fréquentes (par exemple, la maladie de Parkinson), la progression de la maladie est hétérogène, ce qui met les cliniciens au défi de fournir des conseils de pronostic aux patients/aidants et constitue un obstacle important au développement de thérapies neuroprotectrices.

La cohorte française AMS (FMSA) est unique au monde en termes de nombre de patients AMS et de leur caractérisation approfondie. Elle a été lancée en 2008 suite à la création du Centre de Référence Maladies Rares AMS (CHU Bordeaux (partenaire #1) et CHU Toulouse (partenaire #4)). Des données cliniques détaillées, y compris des échelles d'évaluation (UMSARS, MoCA, COMPASS31/SCOPA-AUT, MSA-QoL), sont collectées une fois par an dans le cadre des évaluations cliniques de routine. La cohorte FMSA comprend actuellement plus de 800 patients atteints de MSA. En outre, plusieurs études ancillaires (BIOAMS (NCT01485549), BIOPARK (NCT02114242), MultiPAMS (NCT02428816), ASPIRE (NCT04229173) et IRAMS (NCT04250493)) ont permis d'enrichir, dans un large sous-ensemble de patients AMS, la cohorte FMSA avec des données de haute-qualité et multimodales IRM (transversale/longitudinale=239/102 AMS) et des marqueurs biofluides reflétant le processus neurodégénératif (transversale/longitudinale, sang=139/75 AMS, liquide céphalo-rachidien=96/38 AMS).
Objectifs

MSAPROG poursuit quatre objectifs spécifiques pour lever les obstacles critiques au conseil personnalisé des patients atteints d'AMS et de leurs aidants, ainsi qu'au développement thérapeutique : 1) Développer des outils spécifiques basés sur l'IRM pour soutenir le diagnostic de l'AMS et identifier les caractéristiques IRM sensibles à la progression de la maladie, 2) Améliorer la compréhension de l'histoire naturelle de l'AMS et le suivi de sa progression depuis les altérations précoces des biomarqueurs d'imagerie par IRM jusqu'aux altérations tardives de la qualité de vie liée à la santé, 3) Définir des sous-phénotypes latents de l'AMS à partir de multiples trajectoires cliniques et de biomarqueurs (IRM et biofluides) avec des modèles de progression distincts et sélectionner les biomarqueurs les plus pertinents pour la discrimination de l'endophénotype, et 4) Développer des critères d'évaluation pertinents pour les patients en vue de futurs essais cliniques en identifiant les étapes cliniques, morphologiques et biologiques.

Méthodes :

MSAPROG repose sur un consortium multidisciplinaire de cinq partenaires, dont deux unités de recherche de l'INSERM (BPH UMR1219 et ToNIC UMR1214), deux centres hospitaliers universitaires (CHU Bordeaux et Toulouse), et le LaBRI UMR5800. Le consortium regroupe des expertises complémentaires : Le CHU Bordeaux (partenaire #1) et le CHU Toulouse (partenaire #4), experts en neurologie clinique, ont mis en place la cohorte FMSA et les cohortes de biomarqueurs associées, BPH UMR1219 (partenaire #2) a une expertise en biostatistique et ToNIC UMR1214 (partenaire #3) et LaBRI UMR5800 (partenaire #5) en neuro-imagerie.

Cinq Work Packages (WP) interdépendants ont été conçus en suivant les phases logiques de la mise en œuvre du projet. ToNIC UMR1214 (Partenaire #3) et LaBRI UMR5800 (Partenaire #5) extrairont dans le WP#1 (Imagerie) des caractéristiques IRM multimodales à partir d'images existantes pour mettre en place une base de données multimodale qui servira à BPH UMR1219 (Partenaire #2) et au CHU Bordeaux (Partenaire #1) pour mener les analyses statistiques du WP#2 (Histoire naturelle et progression), WP#3 (Stratification des patients) et WP#4 (Développement thérapeutique).

S'appuyant sur les travaux antérieurs des partenaires et les résultats du WP#1, le WP#2 établira une signature de biomarqueur précoce de l'AMS, estimera les temps de séjour moyens des patients aux stades cliniques clés et développera des outils dynamiques de prédiction individuelle de la progression de l'AMS. Le WP#2 s'attaquera également à l'incertitude entourant l'apparition de l'AMS en recalibrant dans le temps l'histoire naturelle de la progression de l'AMS. Le WP#3 s'appuiera sur les résultats des WP#1 et WP#2, ainsi que sur les résultats préliminaires des partenaires.

seront des analyses uni et multivariées, avec des modèles de régression logistique multiniveau. Nous explorerons la nature de la surutilisation pour les échographies, en distinguant les types d'échographies et leur chronologie pendant la grossesse.

Perspectives :

MSAPROG est une occasion unique d'exploiter les cohortes FMSA et de biomarqueurs associés pour lever les obstacles critiques au conseil personnalisé des patients AMS et de leurs aidants, ainsi qu'au développement thérapeutique. L'AMS est considérée comme une synucléinopathie prototypique pour le développement thérapeutique. En tant que tels, les résultats serviront de référence pour les synucléinopathies fréquentes comme la maladie de Parkinson et potentiellement aussi pour d'autres maladies neurodégénératives. D'un point de vue méthodologique, le MSAPROG fournira une série de méthodes sophistiquées et de solutions logicielles ouvertes pour analyser les données longitudinales multimodales qui s'attaquent aux défis fréquemment rencontrés dans toutes les maladies neurodégénératives et dans d'autres contextes de santé publique.

44. Prévention des infections pneumococciques de l'enfant par le nirsevimab | PREVENIR

Porteur : Naïm OULDALI

Année : 2025

Disciplines représentées : Epidémiologie ; clinique ; biostatistiques

Résumé :

Contexte, hypothèses et objectifs :

Le pneumocoque est une bactérie exclusivement humaine, composée d'une centaine de sérotypes, dont la niche écologique est le nasopharynx du jeune enfant. Ce pathogène entraînait chaque année le décès de plus de 800 000 enfants < 5 ans dans le monde en 2000. Cette bactérie peut entraîner une infection non-invasive, telle qu'une otite ou une pneumonie, ou une infection invasive à pneumocoque (IIP) telle qu'une bactériémie ou une méningite.

Pour lutter contre ce fardeau, plusieurs vaccins pneumococciques conjugués ont été implémentés. Cependant, après une baisse majeure des IIP, ces vaccins ont entraîné une modification importante de la niche écologique, avec l'apparition de nouvelles souches non vaccinales engendrant un échappement vaccinal se traduisant par une réaugmentation majeure de l'incidence des IIP, mettant en exergue les limites de la vaccination pneumococcique conjuguée.

Le VRS est un virus suspecté d'être un facteur déclenchant clé d'une IIP. Le nirsevimab est un anticorps monoclonal anti-VRS récemment développé. La France a été un des tous premiers pays au monde à l'implémenter chez l'enfant.

Ainsi, nous faisons l'hypothèse que la prévention des infections à VRS à travers une immunisation telle que le nirsevimab pourrait prévenir la survenue des infections à pneumocoque. Nous faisons également l'hypothèse que cette prévention pourrait varier de façon substantielle selon le sérotype pneumococcique et le complexe clonal du pneumocoque.

Enfin, nous faisons l'hypothèse que la combinaison de données cliniques et génomiques permettra de décrypter la relation complexe entre le VRS et les différentes souches pneumococciques, permettant de guider les futures stratégies de santé publique visant à réduire le fardeau de ces pathogènes chez l'enfant. Le premier objectif sera d'analyser l'efficacité de l'immunisation par nirsevimab dans la prévention des différents types d'infections pneumococciques. Une étude médico-économique de cette intervention sera également conduite.

Le second objectif sera de chaîner différentes bases de données cliniques et médico-administratives avec la biobanque du Centre National de Référence des Pneumocoques (CNRP) afin de construire un jeu de données multimodales pérenne permettant une analyse fine de l'interaction VRS-pneumocoques. Le troisième objectif sera d'utiliser les données issues de l'objectif n°2 pour analyser l'influence du sérotype pneumococcique et du complexe clonal sous-jacent sur l'efficacité du nirsevimab dans la prévention des infections pneumococciques.

Méthodes :

Pour analyser l'efficacité du nirsevimab sur les IIP de l'enfant (objectif 1), les données du SNDS (système national des données de santé) seront exploitées, à travers la création d'une cohorte de naissance d'enfants éligibles au nirsevimab (nés entre 2023 et 2024), avec un suivi durant un an.

L'efficacité du nirsevimab sur les otites moyennes aiguës (objectif 1) sera évaluée à travers un observatoire ambulatoire (PARI) regroupant 110 pédiatres de ville.

Ensuite, les données du SNDS et de l'observatoire PARI seront chaînées par appariement probabiliste à la biobanque de souches pneumococciques du CNRP et leur caractéristiques génomiques (objectif 2).

Enfin, en exploitant ces données chaînées, nous analyserons l'influence du sérotype pneumococcique et de son complexe clonal sur l'efficacité du nirsevimab dans la prévention des infections pneumococciques (objectif 3). L'analyse de l'efficacité du nirsevimab sur les IIP aura recours au score de propension afin de prendre en compte les biais de sélection. Des modèles de Cox basés le score de propension seront construits.

L'analyse de l'efficacité du nirsevimab sur les otites sera basée sur des modèles de régressions logistiques multivariées ajustées sur les caractéristiques des enfants inclus.

Faisabilité :

Les équipes impliquées couvrent les différents domaines d'expertise nécessaire à la réalisation du projet : épidémiologie et biostatistique (équipes 1, 2), clinique (équipes 1, 3, 5), microbiologie (équipes 4, 5), bioinformatique (équipe 1). Les nombreux travaux antérieurs impliquant l'ensemble de ces équipes publiés dans des revues de premier plan (New England Journal of Medicine, JAMA, Lancet Infectious Disease, JAMA pediatrics, etc.) témoignent de la qualité et de la complémentarité historique de ce consortium. En particulier, l'équipe 2 dispose d'une expertise de longue date dans l'analyse des données du SNDS.

Le coordinateur de ce projet vient de créer une équipe de recherche Inserm dédiée à la thématique de la prévention des infections pneumococciques de l'enfant.

Sur le plan financier, en dehors du budget demandé à l'AAP Messidore, tous les autres financements nécessaires au projet ont été obtenus.

Sur le plan réglementaire, toutes les autorisations requises ont déjà été obtenues, y compris l'accès permanent au SNDS et le matching des différentes bases de données, dont la faisabilité a été validée par une étude pilote.

Impact attendu :

Ce projet fournira des données nouvelles sur le rôle préventif du nirsevimab sur l'ensemble des infections pneumococciques. Étant donné le risque d'échappement vaccinal lié aux vaccins conjugués, cela ouvrira la voie à de nouvelles stratégies de santé publique afin de lutter contre l'émergence des IIP liées à des sérotypes non vaccinaux.

En outre, le fait de mettre en lumière la complexité de l'association VRS-pneumocoques, en fonction des caractéristiques génétiques des souches, permettra de guider le choix des sérotypes à cibler par les futurs vaccins pneumococciques conjugués, qui seraient préférentiellement les sérotypes dont l'invasivité serait moins affectée par une immunisation anti-VRS.

Enfin, le chaînage pérenne de plusieurs bases de données nationales multimodales permettra notamment d'évaluer finement l'impact de santé publique de futures interventions ciblant les infections pneumococciques.

45 Optimisation des stratégies thérapeutiques pour les adénocarcinomes œso-gastriques oligométastatiques : de la recherche translationnelle vers une médecine personnalisée | OLIGOPTIM

Porteur : Guillaume PIESSEN

Année : 2025

Disciplines représentées : Digestive and oncological surgery ; clinical oncology ; tumour biology ; biotechnology and cellular engineering

Résumé :

Contexte et justification :

Les adénocarcinomes œso-gastriques figurent parmi les cancers digestifs les plus mortels. Le concept de maladie oligométastatique, défini par un nombre limité de métastases, est désormais reconnu comme une entité clinique distincte pouvant bénéficier de traitements intensifiés combinant approches systémiques et locales. Toutefois, l'hétérogénéité tumorale et l'absence de biomarqueurs fiables compliquent la sélection des patients éligibles. De plus, la multiplicité croissante des options thérapeutiques (immunothérapie, anti-HER2, Claudin 18.2) complique les décisions en cas de co-expression de cibles.

OLIGOPTIM propose une approche translationnelle intégrée, s'appuyant sur la cohorte FREGAT, l'analyse dynamique de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) et les organoïdes dérivés de tumeurs pour guider les stratégies thérapeutiques.

Objectifs :

Principal : Identifier des facteurs pronostiques et prédictifs en intégrant données cliniques, moléculaires et fonctionnelles.

Secondaires :

- Étudier les facteurs cliniques/moléculaires associés à la survie (population 1)
- Analyser la dynamique de l'ADNtc à différents temps (population 2)
- Développer des organoïdes tumoraux pour tester la sensibilité aux traitements (population 3)

Hypothèses :

- La combinaison des données cliniques, ADNtc et organoïdes permettra une stratification robuste.
- L'ADNtc pourra servir de biomarqueur précoce de réponse ou de rechute.
- Les tests ex vivo sur organoïdes révéleront les sensibilités/résistances individuelles.
- Méthodologie : Étude observationnelle prospective et rétrospective intégrée à la cohorte FREGAT.
- Population 1 : Patients avec adénocarcinome œso-gastrique oligométastatique (critères OMEC).
- Population 2 : Sous-groupe de la population 1 avec échantillons sanguins disponibles.
- Population 3 : Patients localement avancés ou métastatiques, avec échantillons tumoraux disponibles.

Critères de jugement principaux :

- Survie globale à 2 et 5 ans (populations 1 et 2).
- Réponse thérapeutique des organoïdes aux traitements (population 3).

Critères secondaires :

- Survie sans progression, réponse clinique/moléculaire.
- Corrélation ADNtc/réponse et rechute.
- Étude des mécanismes de résistance et comparaison des organoïdes primaires vs métastatiques.

Analyses biologiques et données :

- Données cliniques : extraites de FREGAT (stade, traitement, suivi).
- ADNtc : 5 temps de prélèvements (T1 à T5), analysés par Natera (Signatera).
- Organoïdes : cultures à partir de biopsies ou pièces opératoires, testés avec chimiothérapies, immunothérapie, ciblées ; corrélation avec profils HER2, MSI, Claudin 18.2 et réponse clinique.

Aspects statistiques : 150–200 patients inclus, modèles multivariés (Cox), algorithmes supervisés (Arbre décisionnel (random forest), régression logistique). Taux de succès des organoïdes estimé à 50–70 % (objectif : 100 patients, 50–75 cultures réussies).

Faisabilité : Infrastructure robuste (FREGAT, Natera, ORGARES, SEED), conformité réglementaire (CNIL, RGPD), partenariat interdisciplinaire établi.

Retombées attendues

- Scientifiques : Identification de biomarqueurs précoces et mécanismes de résistance.
- Cliniques : Décision thérapeutique personnalisée, amélioration de la survie et qualité de vie.
- Santé publique : Optimisation des ressources, réduction des traitements inutiles, soutien à l'élaboration de recommandations.

OLIGOPTIM représente un modèle reproductible pour intégrer médecine de précision et outils innovants dans la prise en charge des cancers complexes.





I R e S P

Institut pour la Recherche
en Santé Publique