

N° 26 - JUIN 2021

LE MAGAZINE

DES CHERCHEURS EN SANTÉ
DU CHU DE RENNES





SOMMAIRE

ÉDITORIAL

P.03 Les ambitions du programme d'investissement d'avenir (PIA4)

ILS FONT LA RECHERCHE DU CHU

P.04 Des troubles du langage à la maladie d'Alzheimer

PANORAMA RECHERCHE SUR LA COVID-19

P.07 ECMO SARS pour comprendre les poses d'ECMO chez les patients COVID-19

P.09 Des briques pour comprendre les mécanismes d'immunodépression en réanimation

P.12 Des premiers résultats pour le projet REMPAR EHPAD au CHU de Rennes

FOCUS

P.20 Philips devient partenaire privilégié du CHU de Rennes

SUR LE VIF

P.24 Actualités

Directeurs de la publication

Véronique Anatole Touzet, directrice générale du CHU
Pr Jean-Yves Gauvrit, président de la CME
Pr Karim Boudjema, vice-président recherche du directoire
Pr Bruno Laviolle, coordonnateur médical de la DRI

Rédacteur en chef

Nicolas Mével, directeur de la recherche et de l'innovation du CHU de Rennes

Comité de rédaction

Violaine Benoît, Nelly Besnard, Kevin Charras, Kristell Coat, Aline Corvol, Stéphanie Dumont, Camille Farrando, Cécile Ferragu, Elodie Guillon, Pierre-Yves Jonin, Fabien Lemoine, Alexandre Mansour, Nicolas Nesseler, Céline Parc, Florian Reizine, Jean-François Viel, Valérie Visseiche

Comité de relecture

Nelly Besnard, Loïc Fin, Isabelle Jounot-Bitault

Coordination

celine.beauchamp@chu-rennes.fr
Version électronique : site Intranet du CHU

Création et maquetage graphique

OCTOLUM Design Graphique.com
studio.graphique@chu-rennes.fr

Impression

TPI

ÉDITORIAL

LES AMBITIONS DU PROGRAMME D'INVESTISSEMENT D'AVENIR (PIA4)

Le quatrième PIA a été officiellement lancé par le Premier ministre le 8 janvier 2021.

Depuis le premier PIA (2010), ces programmes ont vocation à financer des investissements prometteurs des secteurs stratégiques pour la France. « De l'émergence d'une idée jusqu'à la diffusion sur le marché d'un produit ou service nouveau, le PIA intervient sur tout le cycle de vie de l'innovation et fait le lien entre la recherche publique et le monde de l'entreprise. »¹

Près de 850 projets ont déjà été financés dans tous les domaines ainsi que de nombreuses structures permettant d'appuyer la recherche et l'innovation : SATT, IRT, IHU...

Le PIA4 est doté de 20 milliards d'euros et poursuit 3 objectifs : la compétitivité des entreprises, la transition écologique, la résilience et la souveraineté.

La nouveauté du PIA4 consiste en l'existence, à côté d'un volet "structurel" (7,5 M€) qui prolonge certains dispositifs connus des PIA précédents (RHU, aide à l'innovation, labex...), d'un nouveau volet "dirigé" (12,5 M€) dont l'objectif est de financer des investissements exceptionnels sur quelques filières industrielles ou technologies d'avenir pour soutenir des secteurs, marchés ou technologies prioritaires sélectionnés dans le cadre de stratégies pilotées au niveau national.

La recherche et l'innovation en santé occupent une place importante dans le PIA, à la fois dans le volet structurel avec la campagne des RHU (recherche hospitalo-universitaire en santé) mais également par le biais du volet dirigé qui prévoit la mise en place de programmes et équipements prioritaires de recherche (PEPR) sur la santé des populations et exposome, par exemple, ou de stratégies d'accélération : "santé numérique", "maladies infectieuses et émergentes"...

Le CHU de Rennes, au côté de ses partenaires académiques et industriels² s'engage dans cette dynamique. Deux projets de RHU, PRIMUS³ et NUTRILIV⁴, sont en cours de dépôt, les appels à manifestation d'intérêt (AMI) ont également été l'occasion de valoriser les expertises du site en technologie de santé, anatomopathologie numérique, et monitoring intelligent. À suivre...

Nicolas Mével, directeur de la recherche et de l'innovation du CHU de Rennes

1. <https://www.gouvernement.fr/le-programme-d-investissements-d-avenir>

2. Voir partenariat Philips p.20

3. Projection In Multiple Sclerosis

4. Personalized nutrition in liver transplantation



Pierre Yves Jonin recevant le prix Harmonie Mutuelles, le 17 septembre 2020

DES TROUBLES DU LANGAGE À LA MALADIE D'ALZHEIMER

Pierre-Yves Jonin, neuropsychologue, a reçu le prix Harmonie Mutuelles - fondation de l'avenir pour son projet ANeRAVIMM sur l'apprentissage néocortical. En quoi consistent les recherches en neuropsychologie ?

LA NEUROPSYCHOLOGIE : UNE APPROCHE SCIENTIFIQUE DU LIEN ENTRE ÉTIOLOGIE ET ANALYSE SYNDROMIQUE

Le lien entre un symptôme spécifique (atteinte de l'expression orale) et une lésion cérébrale a été décrit pour la première fois en 1861. Ainsi il a été établi qu'une région cérébrale bien précise (appelée "aire de Broca", dans l'hémisphère gauche) est nécessaire pour produire un langage articulé.

Cette découverte marque classiquement le début de l'étude des liens entre le cerveau et le comportement, c'est-à-dire de la neuropsychologie. Elle a ouvert la perspective de l'étude du cerveau compris comme un ensemble de régions différenciées avec leurs propres fonctions, et non plus comme une "masse homogène". L'observation du comportement d'un patient permet alors non seulement de mieux comprendre ses symptômes mais aussi de faire progresser les connaissances sur le cerveau.

Les applications de cette découverte sont multiples en pratique clinique. Par exemple, l'examen clinique rigoureux des patients a évolué. Il est alors possible de déduire si leur cerveau est touché, et parfois quelle zone précisément, avant la disponibilité des techniques d'imagerie (scanner, IRM). De même, avant toute intervention chirurgicale sur le cerveau (par exemple résection d'une tumeur cérébrale

ou épilepsie résistante aux médicaments), les équipes soignantes peuvent intégrer l'examen neuropsychologique pour améliorer le pronostic et parfois moduler le type d'acte chirurgical à réaliser.

Depuis cette période, les zones du cerveau sont une source inépuisable d'intérêt et de recherche.

QUELLES CONSÉQUENCES D'UN TROUBLE DE LA MÉMOIRE ?

On distingue en fait plusieurs systèmes de mémoire.

La première grande distinction sépare d'un côté les mémoires dites "à court terme" des mémoires dites "à long terme". Au sein des mémoires à long terme, on va essentiellement distinguer, depuis les années 1980 et grâce à l'apport de la neuropsychologie, les mémoires "déclaratives", qui sont des mémoires accessibles à la conscience, des mémoires "non déclaratives", qui ne le sont pas.

Les patients neurologiques peuvent souffrir d'atteintes parfois très sélectives d'un seul type de mémoire, les autres étant préservées, entraînant un accompagnement et une prise en soins totalement différents. Mais d'autres formes de mémoire sont également décrites, et étudiées dans la mesure où elles peuvent être sélectivement affectées par des maladies.

Par exemple, pour se repérer dans l'espace, on utilise la mémoire topographique. Cette forme de mémoire des lieux permet de s'orienter et de se déplacer en tenant compte de l'environnement. Des troubles de mémoire topographique peuvent perdurer chez des patients par exemple après un AVC, même s'ils ont par ailleurs bien récupéré, et se révéler très handicapants lors du retour à domicile, entraînant une perte d'autonomie. Dans ce cas, il est possible pour l'équipe de neuropsychologues d'intervenir, en proposant notamment la construction d'une prothèse d'aide à la navigation spatiale. Il s'agit d'un outil numérique (de type GPS) qui indique à la personne les étapes de son parcours, ce qui lui permettra de se déplacer d'un point A à un point B. Différentes étapes seront affichées sur son GPS, sous forme de photos qui permettront au patient de visualiser les jalons de son parcours.

Pierre-Yves Jonin et son équipe s'intéressent spécifiquement aux mémoires déclaratives (par exemple, le souvenir d'un mariage, du repas de la veille, ou encore nos connaissances générales sur le monde et sur nous-mêmes).

La mémoire consciente ou déclarative est une forme de mémoire fréquemment touchée après lésion cérébrale. Il s'agit d'une mémoire fondamentalement associative : elle permet d'apprendre et de se remémorer non seulement des informations isolées (par exemple, savoir que l'on a déjà rencontré telle personne) mais également des associations entre des informations (par exemple se rappeler où, dans quel contexte et quand l'on a rencontré cette personne la dernière fois). Une atteinte de cette

mémoire est très invalidante dans la vie quotidienne, au point que, lorsque l'atteinte est sévère, les patients ne peuvent vivre de façon autonome. En outre, ce genre de handicap est souvent qualifié "d'invisible" : il est difficile à diagnostiquer en dehors d'un examen neuropsychologique, il ne "se voit pas", et est souvent difficile à comprendre pour l'entourage.

Un enjeu important est de pouvoir diagnostiquer précisément ce type de difficultés, à la fois pour améliorer le pronostic mais surtout pour pouvoir proposer un accompagnement personnalisé au patient.

Pierre Yves Jonin, neuropsychologue au CHU de Rennes

Arrivé au CHU en 2007 et fort d'un doctorat en neuropsychologie, ses axes de recherche s'orientent sur les aspects cliniques et fondamentaux de la mémoire. Pour les aspects cliniques, l'objectif est de trouver de nouveaux moyens diagnostiques et thérapeutiques (par remédiation, par rééducation suite à un traumatisme ou un AVC par exemple) concernant les nombreuses maladies du cerveau responsables de handicaps de mémoire. Pour les aspects fondamentaux, les questions d'intérêt concernent les interactions entre nos mémoires existantes (par exemple, nos connaissances) et la formation de nouveaux souvenirs. Un objectif transversal de ses recherches est de mieux comprendre les réseaux cérébraux qui supportent nos mémoires conscientes...

Son activité clinique porte sur l'évaluation et la prise en soins de patients présentant des perturbations cognitives, c'est-à-dire des difficultés de mémoire, d'attention, de langage... dans le cadre du centre mémoire de ressources et de recherches du CHU (CMRR), au sein du service de neurologie (9^e étage du grand bloc à Pontchaillou). Le service est spécialisé dans les troubles de la mémoire et de la cognition. Il prend en charge les patients avec ou sans symptômes neurologiques causés par les maladies neurodégénératives, dont la maladie d'Alzheimer.

Il est chercheur associé à l'équipe EMPENN (unité de recherche U1228 associant l'INSERM, l'INRIA, l'Université Rennes 1, l'IRISA, et l'UMR CNRS 6074), et travaille en lien étroit avec les neurologues, les radiologues et l'équipe de la plateforme d'imagerie Neurinfo du CHU de Rennes.

Il travaille avec le laboratoire de psychologie expérimentale de l'Université de Rennes 2, et plus récemment collabore avec des équipes belges et allemandes dans le champ de la mémoire humaine.



Illustration de l'hippocampe dans la région du lobe temporal interne du cerveau.

LES SPÉCIFICITÉS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

La maladie d'Alzheimer est probablement la maladie affectant la mémoire qui est la plus connue, touchant plus de 1 million de personnes en France. Mais de nombreuses autres pathologies neurologiques sont responsables de handicaps de mémoire : traumatismes crâniens, AVC, sclérose en plaques, épilepsie par exemple. Lorsque la mémoire déclarative est touchée comme dans la maladie d'Alzheimer, la cause en est l'atteinte dans le cerveau d'une région appelée le lobe temporal interne, qui contient notamment les hippocampes.

Mieux comprendre les dysfonctionnements du lobe temporal interne est ainsi essentiel pour mieux appréhender la maladie d'Alzheimer, et c'est l'un des objectifs des travaux de recherche menés au CMRR en neuropsychologie.

Une difficulté majeure dans l'exemple de la maladie d'Alzheimer est de détecter les troubles précocement car l'on sait aujourd'hui que la maladie préexiste dans le cerveau de nombreuses années avant l'apparition des symptômes. On a pu déterminer que différer de 5 ans le stade de la perte d'autonomie pourrait diviser par deux la prévalence de la maladie. On comprend donc combien la capacité à détecter les anomalies inaugurales de mémoire le plus tôt possible est un enjeu de taille.

Aujourd'hui, les anomalies cérébrales identifiées comme responsables des symptômes de la maladie d'Alzheimer sont le métabolisme anormal de deux protéines, appelées Tau et Amyloïde.

DÉTECTER PRÉCOCEMENT LA MALADIE

L'un des enjeux majeurs est donc de disposer de marqueurs fiables, précoces et non invasifs permettant de faire le diagnostic. Ainsi, dans la phase de latence de la maladie, avant l'apparition de symptômes invalidants, deux phénomènes pathologiques sont à l'œuvre dans le cerveau :

- l'agrégation du peptide β -amyloïde sous la forme de plaques dites "séniles", toxiques pour les neurones ;
- l'hyperphosphorylation de la protéine tau, qui entraîne les dégénérescences neurofibrillaires, une sorte de désagrégation du "squelette" des neurones.

La conséquence in fine est d'abord une série d'anomalies dans la connectivité fonctionnelle du cerveau, qui assure les fonctions cognitives (mémoire, attention, langage, perception...) puis la mort de neurones, entraînant une atrophie progressive du tissu cérébral.

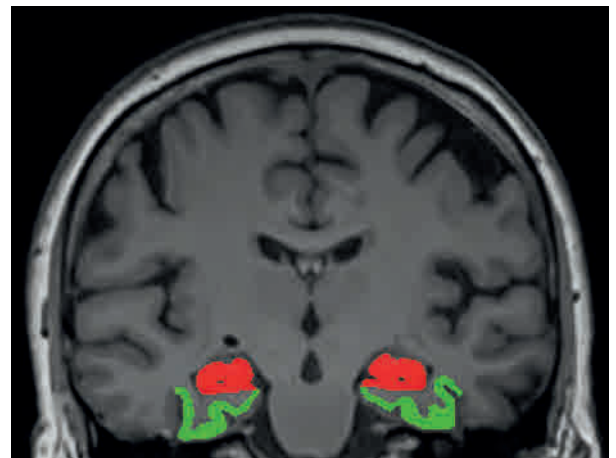
Les biomarqueurs existant pour cette maladie sont actuellement onéreux et très invasifs. Il peut s'agir de PET scanner avec injection de produits capables de marquer les protéines Tau ou Amyloïde, ou du dosage de ces protéines dans le liquide cérébro-spinal, impliquant la réalisation d'une ponction lombaire. Ces examens ne peuvent être réalisés en routine, et ne sont pas fiables à 100 % mais ils permettent lorsqu'ils peuvent être réalisés d'améliorer le diagnostic de manière très significative.

DÉVELOPPEMENT D'UN DÉPISTAGE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER PLUS ABORDABLE

En routine clinique, les indicateurs privilégiés sont donc essentiellement l'examen neuropsychologique (entretien clinique et tests psychométriques), neurologique et l'IRM cérébrale. Les recherches de Pierre-Yves Jonin visent à développer des outils neuropsychologiques et de neuroimagerie peu onéreux, faciles à partager et non invasifs.

LE PROJET ANERAVIMM – APPRENTISSAGE NÉOCORTICAL RAPIDE DANS LE VIEILLISSEMENT ET LES PATHOLOGIES DE LA MÉMOIRE

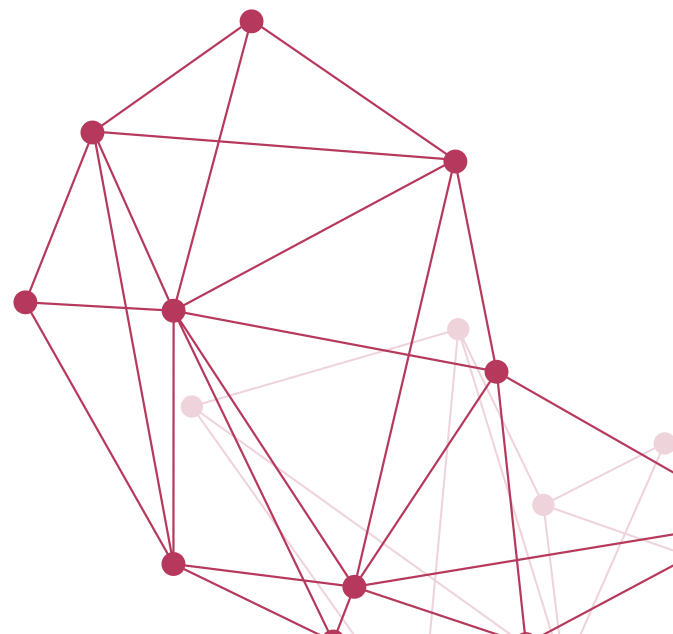
L'objectif de ce projet est de montrer que l'apprentissage de nouvelles associations en mémoire déclarative peut résister aux effets de l'âge et aux lésions des lobes temporaux médians d'une part, et de montrer que cet apprentissage dépend de l'intégrité structurelle et fonctionnelle des structures sous-hippocampiques antérieures (SSHA) d'autre part (cortex entorhinal et cortex périrhinal).



Sur l'image ci-dessus les SSHA sont en vert et l'hippocampe en rouge.

Dans un premier temps, cette étude va mettre en compétition deux méthodes d'apprentissage en mémoire déclarative auprès de volontaires jeunes et âgés. Sachant que l'âge s'accompagne d'une altération fonctionnelle et structurelle du circuit hippocampique, tandis que les SSHA sont peu affectées par l'âge, il s'agira de déterminer quelle méthode résiste le mieux aux effets de l'âge. Des images structurales (classiques et de diffusion) et fonctionnelles seront également acquises dans l'IRM chez ces participants, afin de vérifier si ces méthodes d'apprentissage peuvent bel et bien opérer indépendamment du circuit hippocampique.

Dans un second temps, la méthode "gagnante" sera proposée à des malades présentant tous des lésions du lobe temporal interne, soit limitées au circuit hippocampique, soit plus étendues jusqu'aux SSHA. Cette étude devrait permettre d'aboutir d'une part à de nouvelles pistes thérapeutiques pour limiter le handicap de mémoire chez certains patients, d'autre part de révéler de nouveaux marqueurs non invasifs et peu coûteux pour la maladie d'Alzheimer, mais aussi de diagnostic du handicap mnésique dans l'épilepsie, et dans d'autres maladies neurodégénératives ou auto-immunes qui touchent le lobe temporal interne.



ECMO SARS POUR COMPRENDRE LES POSES D'ECMO CHEZ LES PATIENTS COVID-19

LA POSE D'ECMO CHEZ LES PATIENTS COVID-19

Le projet ECMO SARS a obtenu un financement d'environ 25 000 €, dans le cadre de l'appel à projets CFTR², financement interne accordé par le CHU de Rennes pour soutenir des projets dans le champ de la COVID. En complément, il a obtenu un financement complémentaire de la société française de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (5 000 €).

« À l'époque de la rédaction du protocole du projet ECMO SARS, peu de données probantes étaient disponibles sur l'utilisation de l'ECMO dans le cadre du COVID-19. Les données concernaient un faible nombre de patients issus des premières études chinoises. Le support par ECMO avait été très utilisé au cours de l'épidémie de grippe H1N1 avec de bons résultats », détaille le docteur Nicolas Nesseler.

L'ECMO peut être indiquée en cas de défaillance respiratoire et/ou cardiaque pour les patients COVID-19, si la prise en charge conventionnelle ne suffit pas. Il s'agit d'une "procédure de sauvetage".

UN PROJET ORIGINAL

« Au début de la 1^{re} vague de la pandémie, l'efficacité de l'ECMO dans la prise en charge des patients atteints de COVID-19 et nécessitant une aide respiratoire n'était pas connue », poursuit le Dr Nesseler, « c'est pourquoi nous avons profité de l'opportunité de l'appel à projets interne qui finançait rapidement des projets dans ce champ, pour proposer une étude recensant l'ensemble des ECMO posés en France. Le centre rennais s'est logiquement imposé comme coordonnateur, grâce à l'expertise des chirurgiens cardio thoraciques du CHU de Rennes d'une part, et en lien avec le professeur Vincentelli (CHU de Lille), qui dispose d'une forte expérience sur le sujet d'autre part. Nous avons pu associer les principaux centres nationaux que nous connaissons très bien, et notamment grâce au soutien de nos sociétés savantes (l'association des Anesthésistes-réanimateurs en chirurgie cardio-vasculaire et thoracique, la société française d'anesthésie réanimation, la société française de chirurgie vasculaire et thoracique) ». Claire Fougerou a coordonné la méthodologie de l'étude.

Le projet "ECMO SARS - Place de l'ECMO dans la prise en charge des défaillances respiratoires et/ou myocardiques associées au SARS-CoV 2 : étude de cohorte multicentrique

nationale" a pour objectif principal d'évaluer la mortalité hospitalière des patients COVID-19 qui bénéficient d'une thérapeutique de type ECMO veino-veineuse dite ECMO-VV ou ECMO veine-artérielle dite ECMO-VA. Il a aussi pour objectif de décrire la place de l'ECMO dans la prise en charge des défaillances respiratoires et/ou myocardiques associées au SARS Cov2.

« Ce projet fait intervenir plusieurs spécialités : anesthésistes-réanimateurs, chirurgiens cardiaques et thoraciques, réanimateurs médicaux dans tous les centres en capacité de proposer un support par ECMO. Soutenu par les sociétés savantes et régulièrement discuté lors de conférences entre pairs, le projet a été mis en place rapidement et les accords obtenus par les diverses instances de manière accélérée », poursuit Dr Nesseler.

Qu'est-ce qu'un ECMO ?

L'assistance par Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) permet la suppléance de la défaillance cardiaque sévère, de la défaillance pulmonaire sévère, ou des deux. L'ECMO veino-veineuse (VV) permet de suppléer les échanges gazeux pulmonaires, l'ECMO veino-artérielle (VA) permet d'assurer un support circulatoire et d'assurer les échanges gazeux (Brodie et al, JAMA 2019). Cette thérapeutique de sauvetage est une option thérapeutique reconnue en période d'épidémie virale avec atteinte respiratoire.



UNE MISE EN ŒUVRE DU PROJET RAPIDE

Une fois retenu et financé à l'appel à projets interne CFTR², le projet a été pris en charge par la cellule "recherche non interventionnelle (RNI)" de la direction de la recherche et de l'innovation.

Le projet ECMO SARS, porte sur la réutilisation de données dans le respect de la méthodologie de référence MR004³ homologuée par la CNIL sur le traitement des données. Cette méthodologie, lorsqu'elle est respectée, permet de mettre en œuvre ce type d'étude sans obtention d'une autorisation CNIL.

Le projet a fait l'objet d'un dépôt au comité d'éthique de Rennes, qui a émis un avis favorable. Cet avis n'est pas obligatoire mais recommandé en cas de publications, certaines revues l'exigeant.

Le budget obtenu a permis le financement d'un e-CRF et du temps personnel de recherche pour la saisie et l'organisation de l'étude dans les centres favorisant ainsi leur adhésion au projet. « Un e-CRF a été proposé, nous avons beaucoup été aidé en cela par le Dr Alexandre Mansour qui a activement participé à sa conception », précise le Dr Nessler.

La saisie était assurée dans chaque centre par du personnel dédié financé par le budget, ce pouvait être des TECs, des internes ou des investigateurs selon les centres. Véronique Desriac assurait ce travail au niveau du CHU de Rennes.

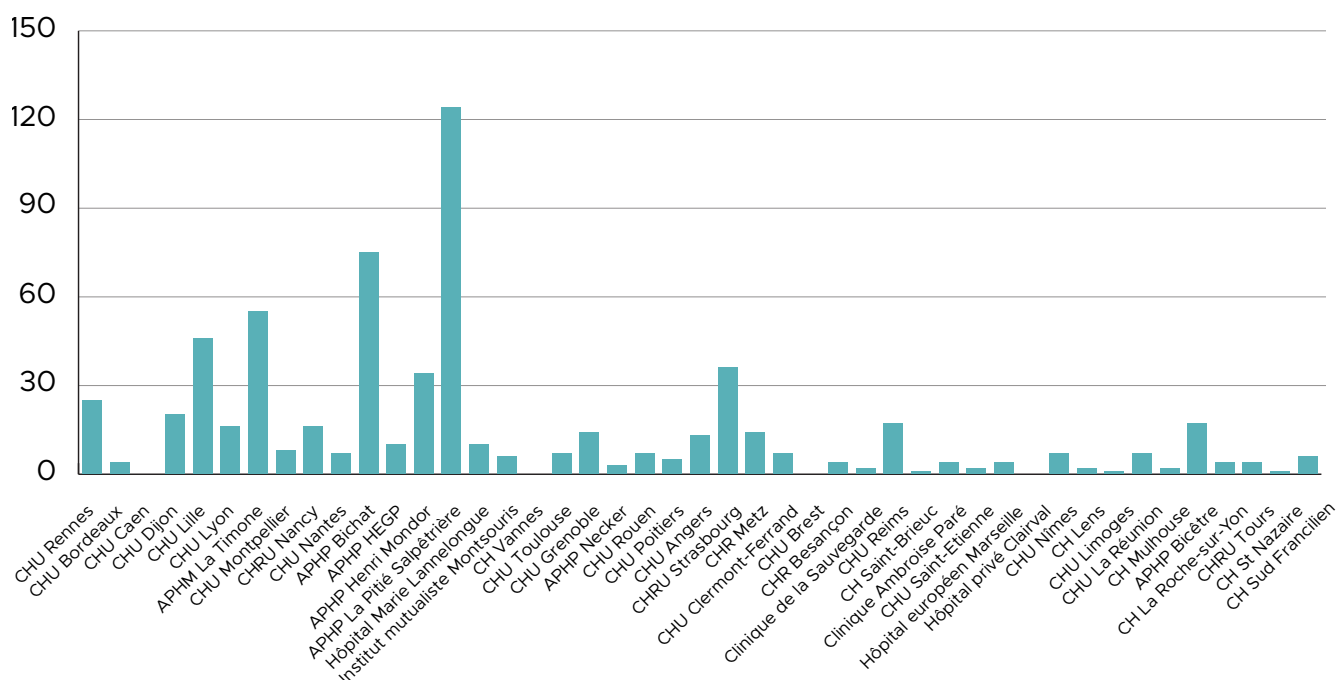
La situation inédite du début de l'épidémie et du confinement a conduit à une adaptation des organisations dans les établissements de santé, aussi au niveau de la recherche. « Les activités étaient focalisées sur les études COVID avec une volonté collective d'agir rapidement. L'étude ECMO SARS a ainsi bénéficié d'organisations transitoires exceptionnelles avec une priorisation des études COVID au niveau du CHU et des centres associés ce qui a permis une mise en œuvre accélérée du projet (validation du protocole, élaboration et mise en exploitation de l'e-CRF, ouvertures administratives des centres associés....) », rappelle Cécile Ferragu. « Ceci a été possible grâce à la mobilisation exceptionnelle de toutes les équipes du CHU de Rennes mais aussi des centres participants, dans un contexte exceptionnel. », souligne-t-elle.

Chaque centre associé a donc été contacté rapidement pour signer les documents administratifs et commencer les inclusions dans les plus brefs délais.

UNE FORTE MOBILISATION (INCLUSIONS, CENTRES...)

À ce jour, plus de 600 patients ont été inclus dans 47 centres, il s'agit de la plus importante étude sur le sujet en France. L'analyse statistique avec clôture en octobre 2020 est en cours pour les 462 premiers patients inclus dans l'étude ECMO SARS.

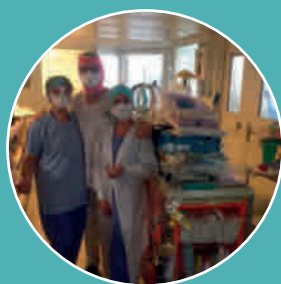
ECMO-SARS : inclusions par centre au 14/05/21



RECHERCHE SUR LA COVID

DES RÉSULTATS EN COURS D'EXPLOITATION INTÉRESSANTS

Ce projet ECMO SARS a permis aux équipes du CHU de Rennes de monter une étude nationale et de conforter sa position reconnue dans le domaine.



L'équipe projet

Nicolas Nesseler – Investigateur coordonnateur, anesthésiste réanimateur, service d'anesthésie-réanimation 3, réanimation cardiothoracique et vasculaire

Alexandre Mansour – Anesthésiste réanimateur, service d'anesthésie-réanimation 3, réanimation cardiothoracique et vasculaire

Equipe CTCV

Véronique Desriac – TEC CTCV

Claire Fougerou-Leurent – Méthodologiste, CIC

Cécile Ferragu – Cheffe de projet études non interventionnelles, DRI

Mathilde Ouvrard – Cheffe de projet montage, DRI

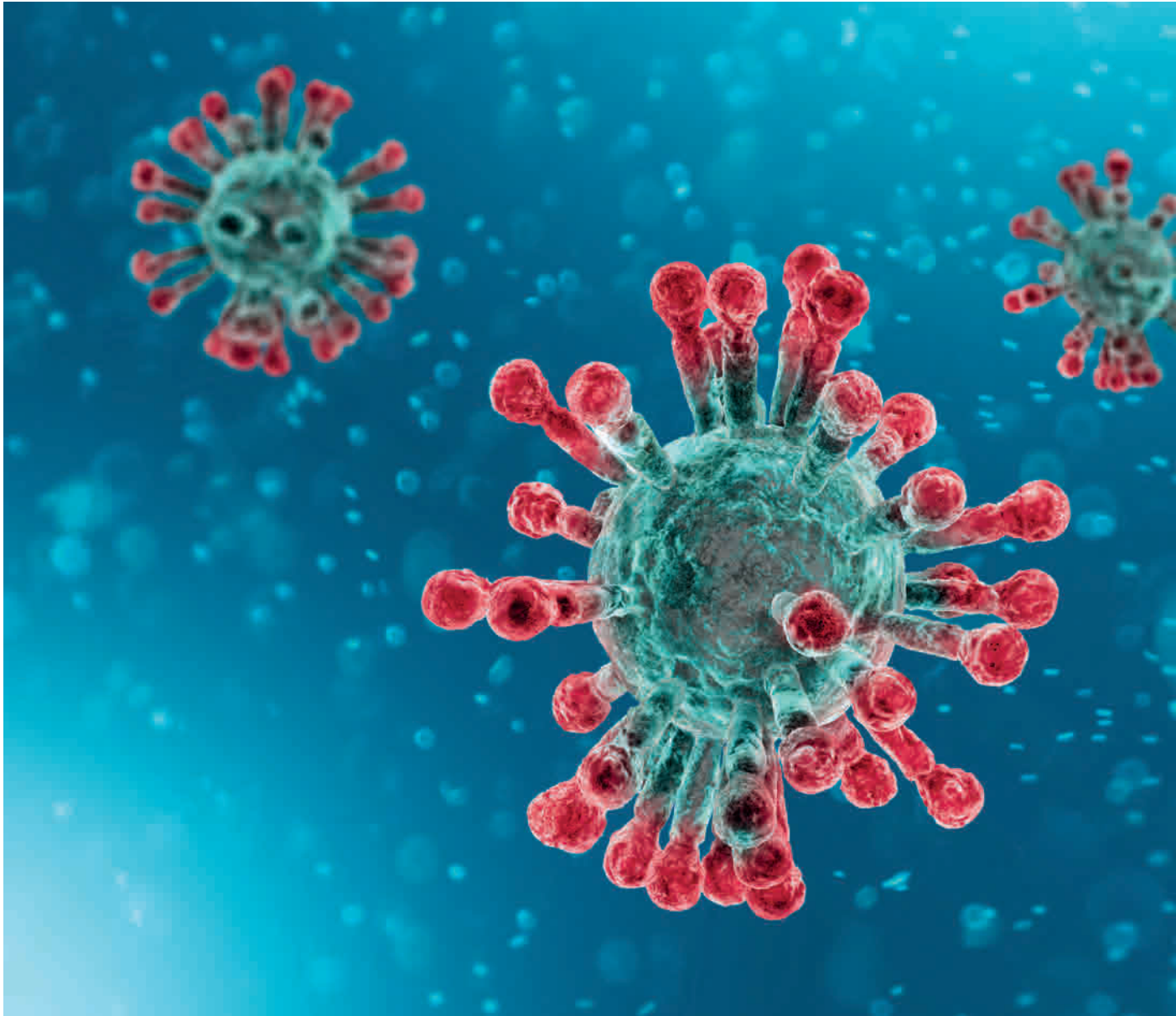
Maxime Esvan – Biostatisticien, CIC

Audrey Bonnaire – Assistante chef de projets, DRI

Neila Bouchard – Attachée de recherche clinique, DRI

Audrey Fradin et Enora Marion – Gestionnaires, DRI

3. La méthodologie de référence MR-004 encadre les traitements de données à caractère personnel à des fins d'étude, évaluation ou recherche n'impliquant pas la personne humaine. Il s'agit plus précisément des études ne répondant pas à la définition d'une recherche impliquant la personne humaine, en particulier les études portant sur la réutilisation de données. La recherche doit présenter un caractère d'intérêt public. Le responsable de traitement s'engage à ne collecter que les données strictement nécessaires et pertinentes au regard des objectifs de la recherche. (source CNIL.fr).



DES BRIQUES POUR COMPRENDRE LES MÉCANISMES D'IMMUNODÉPRESSION EN RÉANIMATION

L'une des thématiques de recherche du service de réanimation médicale est l'immunodépression acquise lors des états infectieux sévères.

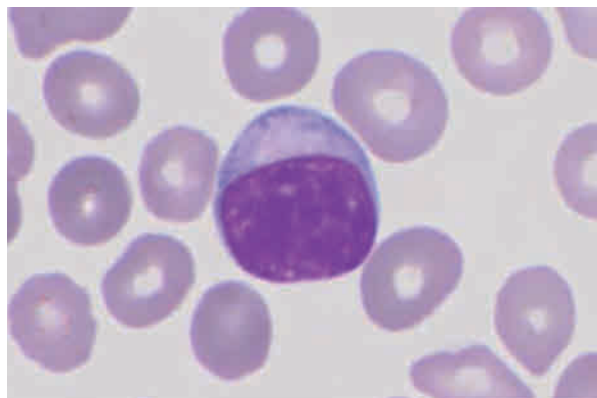
« Le début de l'épidémie de SARS COV2 a été l'occasion de prendre en charge une cohorte importante de patients relativement homogènes dans leurs symptômes, ce qui est peu fréquent en réanimation », souligne le Dr Reizine, responsable du projet COAL, qui a obtenu un financement dans le cadre de l'appel à projets interne CFTR² lancé en 2020 par la DRI.



LE PROJET COAL POUR DÉTERMINER LE RÔLE DE L'ARGININE

Lors d'états infectieux graves nécessitant une hospitalisation en réanimation, les défenses immunitaires des patients vont connaître d'importantes modifications comportant notamment la survenue d'une lymphopénie. Cette lymphopénie est en partie expliquée par différents mécanismes incluant une augmentation de l'apoptose lymphocytaire ainsi qu'une diminution des capacités des cellules à proliférer. Ces phénomènes aboutissent à un état d'immunodépression, entraînant une majoration du risque d'acquisition d'infections nosocomiales. Ces phénomènes sont associés à l'émergence de cellules myéloïdes suppressives, les MDSC (MDSC : myeloids

derived suppressor cells). Les MDSC exercent leur action immunosuppressive par différents mécanismes incluant l'expression de récepteurs membranaires, de facteurs solubles et d'enzymes catabolisant les acides aminés. **La baisse de l'argininémie pourrait ainsi constituer un marqueur de défaillance immunitaire et un facteur de risque d'infection nosocomiale.**



Lymphocyte sanguin observé après coloration au MGG (grossissement x 600)

L'objectif du projet COAL était de caractériser les modifications immunologiques de patients admis pour pneumopathie COVID-19 et d'identifier les mécanismes responsables des dysfonctions lymphocytaires au cours de ces états infectieux graves. Le projet prévoyait de recruter 50 patients, en deux groupes : le premier groupe constitué de patients atteints d'un SDRA sévère ou modéré secondaire au COVID-19, le second groupe constitué de patients ayant une atteinte respiratoire sans nécessité de ventilation mécanique liée également au COVID-19.

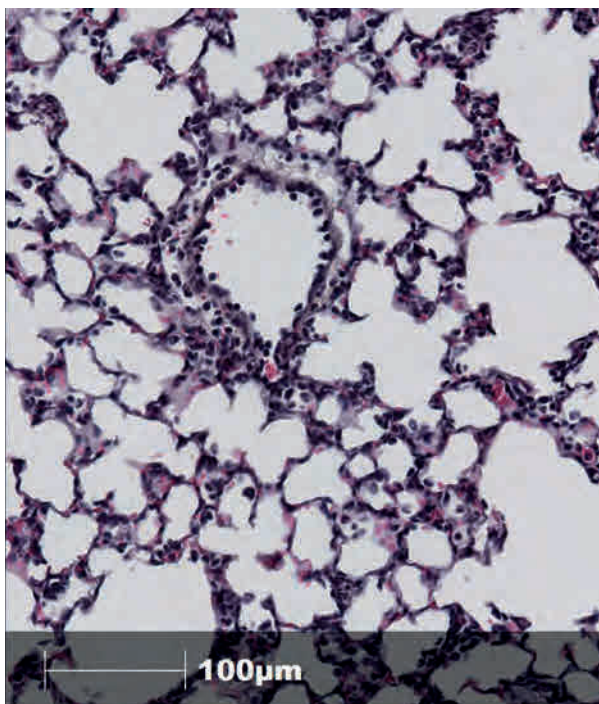
Les premiers résultats sur 26 patients⁴ ont montré que les infections nosocomiales étaient corrélées au niveau d'arginine et les premières analyses immunologiques réalisées chez les patients ont permis de mettre en évidence les résultats suivants :

- une lymphopénie marquée et prolongée chez les patients admis en réanimation pour pneumopathie COVID-19 ;
- une diminution de l'argininémie plasmatique et une activité arginase augmentée chez les patients de réanimation ;
- une expansion des MDSC significativement plus élevée dans les formes graves de pneumopathies COVID-19 ;
- une expression lymphocytaire de PD1 augmentée, témoignant de la présence de mécanisme d'épuisement lymphocytaire chez les patients admis en réanimation pour pneumopathie COVID-19.

De ces résultats, il est possible d'émettre les hypothèses suivantes :

- la dysfonction lymphocytaire persistante au-delà de J7 est probablement responsable de la grande susceptibilité des SDRA sur pneumopathies COVID-19 aux infections nosocomiales ;

- cette dysfonction lymphocytaire persistante est en partie liée au recrutement des MDSC dans les formes les plus sévères de pneumopathies COVID-19 ;
- cette dysfonction lymphocytaire pourrait être à l'origine de la persistance du virus dans l'arbre respiratoire des formes les plus sévères de pneumopathies COVID-19 et elle peut être responsable de la réactivation des virus de la classe des herpes⁵.



Poumon de souris obtenu après fixation par de la PFA et coloration HE mettant en évidence un infiltrat neutrophilique et des épaississements alvéolaires témoignant d'une atteinte pulmonaire

En parallèle, un modèle murin mené au laboratoire de suivi immunologique des thérapies innovantes (SITI⁶) a démontré les effets bénéfiques de la correction de l'hypoargininémie induite par une agression septique. Au cours de ce modèle, la correction de l'hypoargininémie grâce à l'apport de citrulline (précurseur de l'arginine) permettait tout d'abord de neutraliser les mécanismes immunosuppresseurs induits par le sepsis mais aussi et surtout de diminuer la susceptibilité aux infections secondaires.

LE PROJET CACOLAC POUR ÉTABLIR LES EFFETS DE LA CITRULLINE CHEZ LE PATIENT SDRA LIÉ AU COVID-19

Pour le projet CACOLAC incluant 32 patients avec SDRA liés au COVID-19, deux groupes de patients étaient prévus, l'un des groupes recevant la citrulline (groupe traitement), et l'autre groupe ne la recevant pas (groupe contrôle).

Pourquoi administrer de la citrulline aux patients ?

L'arginine (ARG) est un acide aminé semi essentiel impliqué dans de nombreux mécanismes immunologiques. Elle est synthétisée en quantité suffisante en condition normale mais elle devient rapidement insuffisante en condition catabolique comme lors d'un sepsis sévère. L'arginine est non seulement le précurseur du monoxyde d'azote (NO) mais aussi un substrat essentiel à de nombreuses réactions enzymatiques qui participent au maintien de l'homéostasie immunitaire, en particulier la fonction lymphocytaire T. Une déplétion du milieu cellulaire en arginine va induire une anomalie du métabolisme des cellules immunitaires responsable d'une dysfonction de ces cellules (lymphopénie liée à une apoptose précoce et à une diminution de la capacité de ces cellules à proliférer) et exposer ainsi les patients aux défaillances d'organes et aux infections nosocomiales. Afin de corriger cet état d'hypoargininémie, en raison d'une meilleure biodisponibilité, la L-citrulline (précurseur endogène de l'ARG), constitue une alternative intéressante.

Notre hypothèse est donc que la supplémentation par Citrulline est plus efficace que l'administration d'arginine pour corriger l'hypoargininémie, diminuer la dysfonction lymphocytaire, corriger l'immunosuppression, diminuer les dysfonctions d'organes et enfin réduire la susceptibilité aux infections nosocomiales chez les patients septiques admis en réanimation.

« L'objectif principal de ce projet est de montrer que chez des patients SDRA lié au COVID-19 recevant de la citrulline pendant 7 jours, le score de défaillance d'organes était significativement diminué par rapport aux patients recevant le placebo », indique le Dr Reizine.

Ce projet est complété par une partie immunomonitoring, grâce à une collaboration étroite avec le SITI. Ainsi, une prise de sang était réalisée avant et après administration de la citrulline, afin d'explorer les mécanismes impliqués et les effets directs sur les populations cellulaires de la supplémentation en citrulline.

RECHERCHE SUR LA COVID

« Il s'agit d'une étude monocentrique, randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle, sur deux groupes parallèles : après randomisation, les patients admis en réanimation pour SDRA secondaire à une pneumopathie COVID-19, recevaient par voie entérale durant 7 jours, soit de la citrulline, soit du placebo (eau pour préparation injectable). », précise Violaine Benoit, cheffe de ce projet à la DRI. « Les patients étaient suivis jusqu'à leur sortie d'hospitalisation ou pendant 28 jours maximum. Le dernier patient a été inclus le 26/02/2021 et son suivi s'est terminé le 25/03/2021. »

DES ANALYSES BIOLOGIQUES EN PARALLÈLE

Etant donné ces perturbations biologiques détectées, des techniques plus précises de biologie, de type cytométrie de masse de haute dimension pourraient être utilisées pour caractériser plus précisément les perturbations immunitaires chez les patients immunodéprimés. Le projet HARMONICOV a ainsi pour objectif de caractériser la cinétique de la réponse immunitaire et de déterminer la signature immunologique des patients en SDRA. Cette étude biologique est réalisée en collaboration avec le SITI, qui met à disposition son laboratoire pour l'étude.

Pour ce projet, il est prévu d'inclure 75 patients en trois groupes :

- 25 patients COVID avec syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ;
- 25 patients COVID sans SDRA ;
- 25 patients avec SDRA non lié au COVID.

Dans un premier temps, l'objectif est de caractériser cliniquement les 3 groupes, de décrire leurs caractéristiques immunologiques descriptive et comparative, puis comparées aux éléments d'évolution clinique tels que la mortalité et l'acquisition d'infections secondaires.

Valérie Visseiche, cheffe de ce projet à la DRI, précise : « il s'agit d'une étude prospective, monocentrique mise en place en mai 2020, 55 patients ont participé à ce projet et les inclusions sont toujours en cours »

Un article sur les premiers résultats de ce projet, coordonné par le Dr Mikaël Roussel, a déjà été publié⁷ et un brevet pourrait être déposé.

L'équipe projet

Dr Florian Reizine – IP, service des maladies infectieuses et réanimation médicale

Pr Jean-Marc Tadié - service des maladies infectieuses et réanimation médicale

Laboratoire SITI

Violaine Benoit – Cheffe de projet, DRI

Valérie Visseiche – Cheffe de projet, DRI

Céline Parc – Cheffe de projet montage, DRI

Barbara Lefeuvre – TEC, UIC

Claire Rouaud – TEC, UIC

Enora Marion – Gestionnaire, DRI

Audrey Fradin – Gestionnaire, DRI

4. Reizine F, Lesouhaitier M, Gregoire M, Pinceaux K, Gacouin A, Maamar A, Painvin B, Camus C, Le Tulzo Y, Tattevin P, Revest M, Le Bot A, Ballerie A, Cador-Rousseau B, Lederlin M, Lebouvier T, Launey Y, Latour M, Verdy C, Rossille D, Le Gallou S, Dulong J, Moreau C, Bendavid C, Roussel M, Cogne M, Tarte K, Tadié JM. SARS-CoV-2-Induced ARDS Associates with MDSC Expansion, Lymphocyte Dysfunction, and Arginine Shortage. J Clin Immunol. 2021 Apr;41(3):515-525. doi: 10.1007/s10875-020-00920-5. Epub 2021 Jan 2. PMID: 33387156; PMCID: PMC7775842.

5. Le Balch P, Pinceaux K, Pronier C, Seguin P, Tadié JM, Reizine F. Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients. Crit Care. 2020 Aug 28;24(1):530. doi: 10.1186/s13054-020-03252-3. PMID: 32859241; PMCID: PMC7453668.

6. Cf. Lettre Recherche et Santé N23 – Connaissez-vous le SITI ?

7. M. Roussel, J. Ferrant, F. Reizine, S. Le Gallou, J. Dulong, S. Carl, M. Lesouhaitier, M. Gregoire, N. Bescher, C. Verdy, M. Latour, I. Bézier, M. Cornic, A. Vinit, C. Monvoisin, B. Sawitzki, S. Leonard, S. Paul, J. Feuillard, R. Jeannet, T. Daix, V.K. Tiwari, J.M. Tadié, M. Cogne, K. Tarte, Comparative immune profiling of acute respiratory distress syndrome patients with or without SARS-CoV2 infection, Cell Reports Medicine

DES PREMIERS RÉSULTATS POUR LE PROJET REMPAR EHPAD AU CHU DE RENNES

La crise de la COVID-19 a particulièrement touché la population des personnes âgées (trois quart des patients décédés ont 75 ans ou plus⁸). Pour les EHPAD, les mesures mises en œuvre pour limiter la propagation de l'épidémie ont pu aller jusqu'à un confinement en chambre de l'ensemble des résidents.

Les EHPAD ont réagi en fonction de caractéristiques organisationnelles, humaines et structurelles propres, pour appliquer les directives gouvernementales tout en préservant autant que possible le lien social et la possibilité de circuler, comme le préconisait le comité consultatif

national d'éthique. Mais c'est aussi la disponibilité de certains équipements et les choix de l'équipe de direction qui ont conditionné leur réaction.

Alors qu'on ne disposait que de très peu de données sur le risque épidémique dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes et les moyens de le prévenir, le Dr Corvol a répondu en avril 2020 à un appel à projets de la DGOS. Ainsi, le projet REMPAR EHPAD "Risque environnemental et managérial en situation de pandémie respiratoire en EHPAD" a été coordonné au niveau du service de gériatrie du CHU de Rennes lors du premier confinement, en lien avec plus de 200 établissements participants.



Dr Aline Corvol,
MCU-PH,
coordinatrice du projet REMPAR EHPAD

Le Dr Corvol travaille dans le service de médecine gériatrique du CHU de Rennes, dans l'équipe du Pr Somme. Ses recherches portent sur les soins centrés sur la personne.

Médecin spécialiste en médecine interne, gériatre, formée à l'APHP (HEGP), elle a obtenu une bourse d'excellence de la Fondation Médéric Alzheimer pour les maladies neurodégénératives lors de son doctorat en Allemagne (2011-2013). Elle exerce depuis 2013 au CHU de Rennes, avec une valence universitaire (MCU-PH) depuis 2019.

Elle est chercheur associé au laboratoire ARENES, UMR 6051, depuis 2014, responsable de l'équipe "santé et Territoire", soins paramédicaux, CIC 1414. Avec Serge Belliard, neurologue, elle est co-responsable du centre de mémoire, de ressources et de recherche (CMRR). Elle travaille en lien avec l'équipe de neuropsychologie⁹.

RECHERCHE SUR LA COVID

L'étude s'est déroulée en deux temps.

Dans un premier temps, une enquête quantitative s'est attachée à recenser le nombre de cas et a eu pour objectif d'expliquer la présence ou l'absence d'au moins un résident infecté par le COVID-19 dans l'établissement entre le 01/03/2020 et le 31/05/2020.

Plusieurs facteurs étaient en effet susceptibles d'impacter la survenue d'un cas de COVID au sein de l'établissement :

- les facteurs structuraux (architecture, implantation géographique, environnement, profil des résidents...) ;
- les facteurs organisationnels (principes de management, modalités de gestion de crise, modalités de confinement des résidents...) ;
- les facteurs humains (présence d'une infirmière hygiéniste, d'un médecin coordonnateur dans l'établissement...) ;

Ces données ont été recueillies dans chaque établissement de manière rétrospective, et les variables ont été introduites dans un modèle de régression logistique pour expliquer la présence ou l'absence de résident infecté.

Dans un second temps, des entretiens semi directifs concernant le phénomène de la modification organisationnelle induite par l'épidémie ont été proposés à des directeurs d'établissement, afin de mieux comprendre ce qui a aidé ou à l'inverse gêné la gestion de cette crise.

Fabien Lemoine, chercheur en psychologie sociale, s'est déplacé dans 21 établissements distincts de la région représentatifs de l'ensemble des établissements.

Il a mené des entretiens avec les directeurs de ces EHPAD. Le recueil s'est effectué entre fin juin et fin août.

Le projet a été retenu à l'appel à projets DGOS COVID (seconde vague de sélection) et a bénéficié d'un financement de 60 K€ pour financer essentiellement des frais de personnel (TEC, sociologue, statisticien).

DES EHPAD TRÈS IMPLIQUÉS

Environ 500 questionnaires ont été adressés aux EHPAD bretons : le taux de retour est de 47 % (231). (voir graphique ci-contre)

Ce fort taux de réponse peut notamment s'expliquer par leur participation aux webconférences mises en place dans la région dès le début de la crise sanitaire en 2020, à l'échelle de chaque territoire de santé. Elles étaient organisées et animées en collaboration par les équipes de gériatrie, d'inféctiologie, de soins palliatifs... des établissements de référence et par le CPIAS (Centre d'appui pour la prévention des infections associées aux soins), l'EREB (l'espace de réflexion éthique de Bretagne), le CRPV et la structure régionale d'appui à la qualité des soins et la sécurité des patients, CAPPS Bretagne¹⁰.



Ces conférences permettaient d'aborder des points spécifiques de la prise en charge des patients et des pratiques et organisations des professionnels avec ces experts¹¹. Elles étaient organisées en 45 minutes de présentation d'un point précis (réglementation...) et 45 minutes de partage d'expérience. Une centaine de participants étaient réunis.

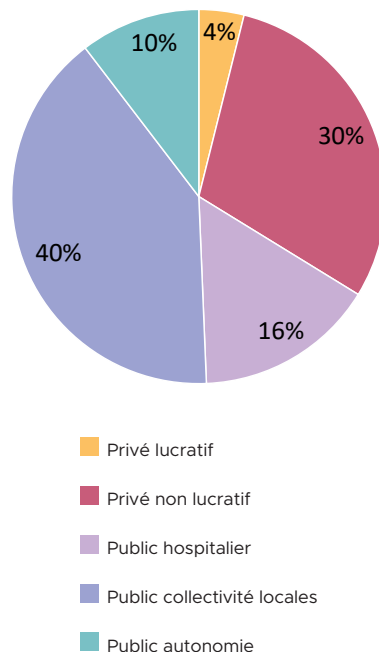
En complément, une hotline a été mise en place par le GCS CAPPS sur des sujets organisationnels ou des questions pratiques de mise en application des recommandations durant le confinement, ce qui a permis de créer un lien privilégié entre les établissements et le CHU, reconnu alors comme centre de référence. Enfin, une FAQ a été mise en place et est régulièrement alimentée par le CAPPS.

DES PREMIÈRES ANALYSES TRÈS INTÉRESSANTES

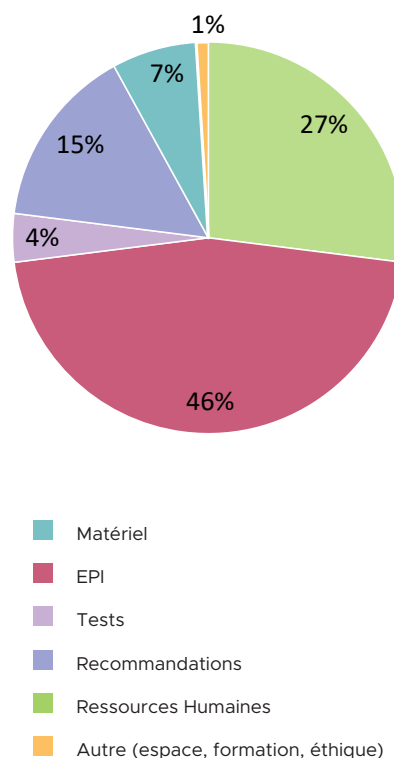
Les 231 EHPAD répondants sont des établissements de 90 résidents en moyenne (13-448), de GMP¹² moyen 717. Le tiers d'entre eux n'a pas de médecin coordonnateur, et la moitié n'a pas de professionnel ayant un temps dédié hygiène.

Pour le personnel, l'accès au masque, non systématisé au départ, a été perçu comme une difficulté importante. Près de la moitié des répondants/établissements a identifié le manque d'équipements de protection individuels (masques, surblouses, gels hydroalcooliques...) EPI comme une réelle difficulté. (voir graphique ci-contre)

Type d'EHPAD participant

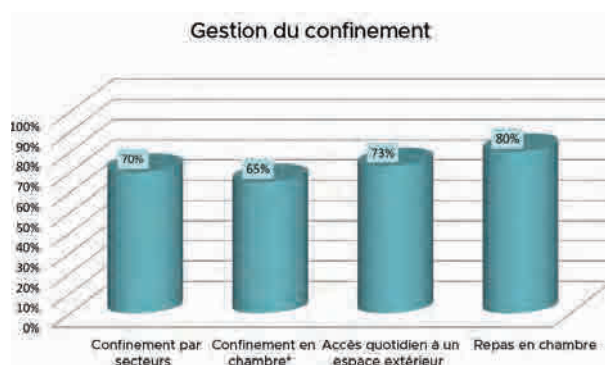


Manques et difficultés rencontrés durant la 1^{re} vague



RECHERCHE SUR LA COVID

Chaque établissement s'est organisé de manière différenciée pour gérer le confinement des résidents. Ainsi, 65 % des établissements a mis en application le confinement en chambre, 80 % a mis en place les repas en chambre.



Les activités habituellement proposées aux résidents ont été revues, du moins dans leurs modalités, ainsi, 20 % des établissements ont totalement stoppé leurs animations.

	Arrêt des animations	Animation en individuel	Animation en petits groupes	Maintien des animations
Part des EHPAD concernés	20 %	42 %	35 %	5 %

Cette nouvelle organisation a impliqué des nouveaux besoins en personnels : ainsi, 75 % des établissements ont recruté de nouveaux professionnels, et 45 % ont fait appel à des bénévoles.

Pour les résidents, l'application des mesures restrictives dues au confinement s'est traduite par un moindre recours aux activités habituellement proposées : ainsi, 20 % des établissements ont arrêté de proposer des animations, par exemple.

8. Source : Santé publique France, file:///C:/Users/beauchamp/Downloads/COVID19_PE_20210204_v2.pdf

9 .Cf. article "des troubles du langage à la maladie d'Alzheimer", P 04

10. Gaëlle Gernigon, Jeanne-Marie Germain, Dominique Somme, Pascal Jarno, Cyril Hazif-Thomas, Emmanuel Piednoir, Vanessa Marie, Béatrice Sorrieu, Aline Corvol, Gaël Durel, Alexandre Berkesse, Marina Bouget, Véronique Chesnais, Salomé Didier, Katy Menon, Christine Prioul, Catherine Simonet, David Veillard Accompagner la gestion de l'épidémie de COVID-19 Une coopération des acteurs de santé en Bretagne Risques et Qualité Mars 2021

11. Cofais C, Veillard D, Farges C, Baldeyrou M, Jarno P, Somme D, Corvol A. COVID-19 Epidemic: Regional Organization Centered on Nursing Homes. J Am Geriatr Soc. 2020 Oct;68(10):2191-2193

12. GIR moyen pondéré

RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES DE L'ÉTUDE QUANTITATIVE

L'étude quantitative avait pour objectif de déterminer les facteurs associés à une moindre survenue de l'épidémie dans l'établissement.

L'analyse multivariée a identifié **deux facteurs de ce type :**

- **le repas en chambre (durant au moins un mois en l'absence d'épidémie déclarée) ;**
- **l'accès quotidien à un espace extérieur.**

La taille de l'établissement, les ressources humaines (présence d'un médecin coordonnateur, temps dédié hygiène, ratio IDE...) et le niveau GMP du résident n'avaient pas d'impact sur la survenue d'un cas.

RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES DE L'ÉTUDE QUALITATIVE

Les recommandations des tutelles et leurs évolutions ont pu être difficiles à gérer pour les établissements.

Ils se sont soutenus en renforçant les liens associatifs et les échanges entre eux. Les structures d'appui ont également pu être sollicitées et appréciées.

L'existence d'un grand groupe, d'une collectivité ou d'un hôpital a été valorisée pour des raisons liées à la gestion de l'information et la possibilité de disposer d'une vision plus globale de la situation.

Les établissements plus petits ont souligné, à l'inverse, les avantages que pouvaient leur procurer leur petite taille (prise de décision rapide, bonne connaissance des résidents et des familles...).

L'IMPACT DE LA CRISE SANITAIRE SUR LES ÉTABLISSEMENTS

Les directeurs d'établissement ont fait part de la difficulté à prendre des décisions dans le contexte d'incertitudes très important qui caractérisait la "première vague" et de recommandations officielles provenant de sources multiples et parfois contradictoires.

La plupart des équipes disent avoir fait face à des souffrances psychologiques (sentiment d'être au bord de la rupture, peur du virus, sentiment d'isolement...), même si ces difficultés ont également pu resserrer les liens entre les professionnels et redonner du sens à l'action des soignants. Les directeurs d'établissements insistent sur la forte mobilisation des personnels durant cette période, malgré les contradictions éthiques ressentie par chacun, notamment sur les questions de la gestion des fins de vie et de place des droits et des libertés des résidents.

Les établissements ont estimé mieux gérer la situation lorsqu'ils disposaient d'un médecin coordonnateur (ou d'une solution palliant l'absence de ce médecin coordonnateur) ; d'une infirmière hygiéniste ; d'un personnel expérimenté... et lorsque les ressources EPI étaient disponibles.

Les directions d'établissement ont par ailleurs indiqué que la gestion de la situation de confinement était plus simple lorsque l'établissement était déjà organisé en secteurs, lorsque les bâtiments étaient équipés et pensés pour les soins, lorsqu'ils disposaient d'un jardin ou d'espaces verts.



À l'inverse, l'absence de ces caractéristiques rendaient plus compliquée la gestion de la situation sanitaire. Cependant, les directeurs ont relié ces constats à la crise sanitaire, et considéraient que ces caractéristiques pourraient jouer un rôle tout autre dans un contexte différent.

LES PERSPECTIVES DE RECHERCHE EN GÉRIATRIE

L'équipe de gériatrie est dynamique dans le champ de la recherche. Ainsi, le "Living lab vieillissement et vulnérabilités" financé par l'ARS est en incubation, avec pour objectif de structurer une activité de recherche en conditions réelles sur les thématiques d'innovation sociale, professionnelle, organisationnelle, technologique au service des personnes âgées en perte d'indépendance et des professionnels du grand-âge. Cette organisation facilite notamment l'encadrement de la recherche avec la mise à disposition de locaux situés à la Tauvrais, permet de répondre plus facilement à des appels à projets, ou



de tester des innovations provenant du secteur privé. Des projets ont déjà débuté grâce à cette structure, par exemple, en lien avec la musicothérapie (MUSIC'Alz), les soins bucco dentaires (REPSABUDE), l'alimentation (ALIMAP et MAIA) ; d'autres intéressant les technologies de l'information et de la communication, sont en projet (LIVE-OUT, PHYTEL).

Kevin Charras, psychologue et docteur en psychologie, assure le montage et la direction du Living lab.

D'autres projets sont en cours dans le cadre du service de gériatrie, par exemple STOP STEREO pour étudier l'effet d'un accueil en lieu neutre au centre de mémoire (sans blouse, pièce sans affiche...).

Le projet "un patient informé au centre de ses soins", financé par le fond Nominoë, débute actuellement dans le service. Il s'agit d'une application consultable sur ordinateur/smartphone/tablette/TV en chambre qui permettra au patient, et à ses proches s'il le souhaite, d'accéder à son programme de soins et à des informations sur le service. Le service est également partenaire pour la Bretagne du projet européen SmartBear.

L'équipe projet

Dr Aline Corvol – PH, service de gériatrie

Fabien Lemoine – Ingénieur de recherche, projet REMPARE EHPAD, CIC-IT Rennes & LTSI, INSERM, CHU Rennes, Université Rennes 1

Kevin Charras – Directeur du Living lab vieillissement et vulnérabilités

Pr Jean-François Viel – Méthodologie, analyses statistiques

Pr Dominique Somme – Chef de service de gériatrie aiguë

Kristell Coat – Cheffe de projet, DRI

Céline Parc – Cheffe de projet montage, DRI

Valérie Delonglée – TEC, UIC

Laura Morin – Externe, épidémiologie et santé publique

Enora Marion – Gestionnaire, DRI

Audrey Fradin – Gestionnaire, DRI

Réseau CAPPS



De gauche à droite

Andrea Bianchi, directeur partenariats Stratégiques France chez Philips
Frédéric Rimattéi, directeur général adjoint du CHU de Rennes
David Corcos, président Philips France
Véronique Anatole-Touzet, directrice générale du CHU de Rennes
Jean-Yves Gauvrit, président de la CME du CHU de Rennes

PHILIPS

PHILIPS DEVIENT PARTENAIRE PRIVILÉGIÉ DU CHU DE RENNES

Le 14 janvier 2021, le CHU de Rennes et Philips ont lancé un partenariat scientifique et d'innovation en santé unique pour une période de 5 ans, portant sur 5 dimensions complémentaires :

- un accompagnement commercial, technique et technologique complet pour l'acquisition d'équipements médicaux de dernière génération ;
- l'accompagnement de projets de recherche clinique des équipes médicales d'excellence du CHU de Rennes ;
- la mise en œuvre de projets de co-développement industriel et technologique ;
- le partage des écosystèmes pour le déploiement de partenariats industriels avec les startups de la French Tech ;
- la volonté de placer le développement durable au cœur des réflexions menées par les partenaires.

Ce partenariat a pour objectif d'inventer les solutions, les technologies et les organisations qui amélioreront les conditions de prise en charge des patients et préfigureront la médecine de demain.



UN PARTENARIAT ENTRE DES ACTEURS CLÉS DE L'INNOVATION EN SANTÉ

Le CHU de Rennes investit chaque année près d'1,5 M€ dans différents dispositifs internes de promotion de l'innovation et de la recherche et près de 15 M€ dans l'acquisition d'équipements médicaux de dernière génération. D'ores et déjà engagés dans de multiples collaborations dans le domaine de l'imagerie médicale et interventionnelle (scanners, IRM, salles interventionnelles), de l'anatomopathologie numérique (scanners de lames), et du monitoring (systèmes de monitoring des patients en réanimation), Philips et le CHU de Rennes ont souhaité renforcer leur collaboration avec la mise en place d'un partenariat scientifique et d'innovation.

L'accompagnement commercial, technique et technologique complet s'étend sur les 5 années du partenariat et sur l'ensemble des modalités acquises en imagerie en coupe

(IRM, scanner), en imagerie interventionnelle (salles bi-plan et mono-plan) et en monitoring, pour le CHU de Rennes comme pour les partenaires associés : l'Université de Rennes 1 (projet TherA Tech) et la polyclinique Saint-Laurent (groupe HSTV). Le montant global mobilisé avoisine les 15 M€.

UN PARTENARIAT SCIENTIFIQUE ET D'INNOVATION UNIQUE EN FRANCE

L'originalité de la démarche réside dans la mise en place d'un travail collaboratif de recherche et d'innovation, reposant sur des thématiques d'intérêt stratégique communes :

- L'accompagnement des projets de recherche clinique des équipes médicales du CHU de Rennes (imagerie cardiaque et thoracique, imagerie abdominale, neuro-imagerie diagnostique et interventionnelle, réanimations adulte et pédiatrique, anatomo-pathologie...) correspondant aux domaines d'expertise technologique de Philips.
- La mise en œuvre de projets de co-développement industriel et technologique portant notamment sur :

La prise en charge optimisée de l'AVC

L'optimisation du parcours patient AVC par la prise en charge rapide, efficace et optimisée de cette pathologie est une priorité de santé publique, particulièrement dans le contexte français où l'on dénombre chaque année plus de 140 000 nouveaux cas d'accidents vasculaires cérébraux (AVC), soit un toutes les quatre minutes selon l'INSERM¹³. En exploitant la proximité et la synergie de l'imagerie par résonance magnétique et la thérapie guidée par l'imagerie au CHU de Rennes, les équipes de Philips et du CHU souhaitent développer une approche originale associant innovation technologique et organisationnelle pour une réduction significative des délais de traitement et donc de réduction des impacts délétères (destruction des neurones).

L'intelligence artificielle et l'exploitation des entrepôts de données au service du monitoring "intelligent" en réanimation

Basé sur l'expérience de Philips en matière d'application de l'intelligence artificielle aux domaines de la réanimation, le partenariat avec le CHU de Rennes vise à repenser les modalités de surveillance des patients en réduisant au maximum les alarmes non pertinentes et en adoptant des modèles de surveillance prédictive réduisant les risques de dégradation du patient et ainsi à faire du CHU l'un des pionniers dans l'adoption systématique et à grande échelle de ces approches innovantes au sein des services de réanimation.

Le développement d'algorithmes d'intelligence artificielle basés sur les possibilités nouvelles offertes par l'anatomopathologie numérique

Le service d'anatomie et cytologie pathologique du CHU de Rennes a été le premier établissement public français qui a investi dans les solutions de numérisation de l'activité d'anatomopathologie avec l'acquisition de scanners de lames Philips. Le partenariat vise à développer les trois axes majeurs : l'optimisation de la performance, l'impact médico-économique de cette transformation numérique et le développement de nouveaux algorithmes prédictifs d'intelligence artificielle.

- Le partage des écosystèmes d'innovation pour favoriser les partenariats industriels avec les startups de la French Tech.

Afin de renforcer le leadership du CHU de Rennes en matière d'excellence clinique et d'innovation au niveau régional, national et international, Philips s'engage à partager son écosystème (mise en lien avec partenaires privilégiés : Karista, TechCare) et son savoir-faire d'innovation (incubateur de startups : Hub AI, formations et retours d'expérience de pairs, valorisation des résultats de la recherche). L'identification conjointe de startups capables d'offrir des solutions innovantes aux besoins non-couverts identifiés par les équipes du CHU permettra

d'expérimenter des produits et services innovants au bénéfice des patients et des soignants. Ce partenariat offre également un cadre facilitant pour le co-développement d'innovations avec les startups, celles-ci pouvant ensuite être intégrées dans les solutions Philips.

Dans le cadre de ce partenariat, Philips a prévu le recrutement d'un Research and Innovation Manager qui sera localisé au CHU de Rennes pour accompagner les projets issus du partenariat (contractualisation des projets de recherche CHU/Philips, développement de nouvelles collaborations, réponses aux appels d'offres). Une enveloppe est également réservée pour mobiliser des clinical scientists dans différents domaines d'application : IRM interventionnelle, médico-économie.

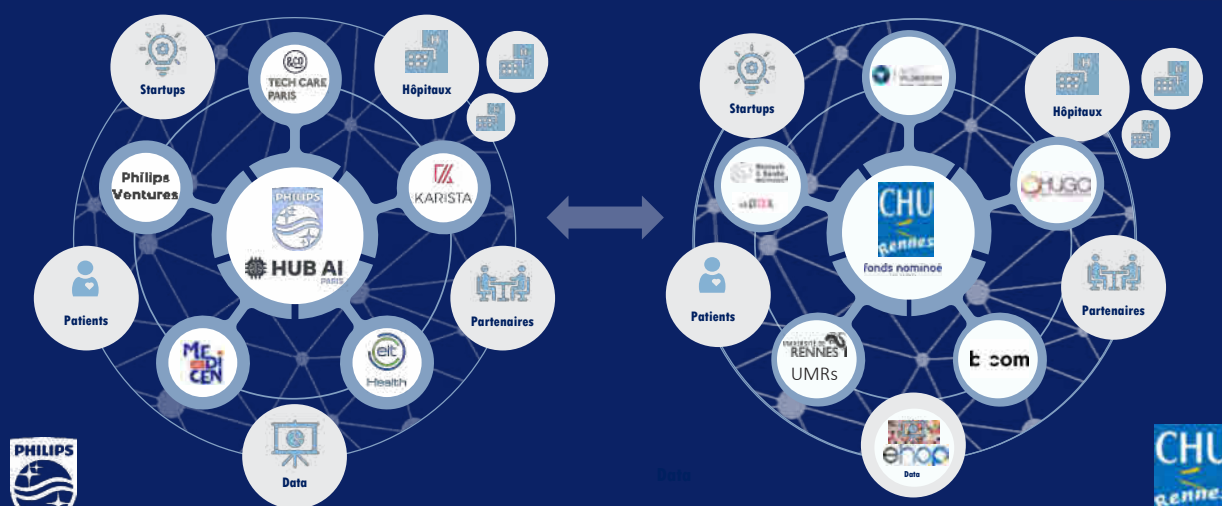
CONTACT

L'un de vos projets pourrait s'inscrire dans le cadre de ce partenariat ? N'hésitez pas à contacter l'équipe !

Camille Farrando – Cheffe de projet, camille.farrando@chu-rennes.fr

Nelly Besnard – Responsable du département innovations et partenariats de la DRI, nelly.besnard@chu-rennes.fr

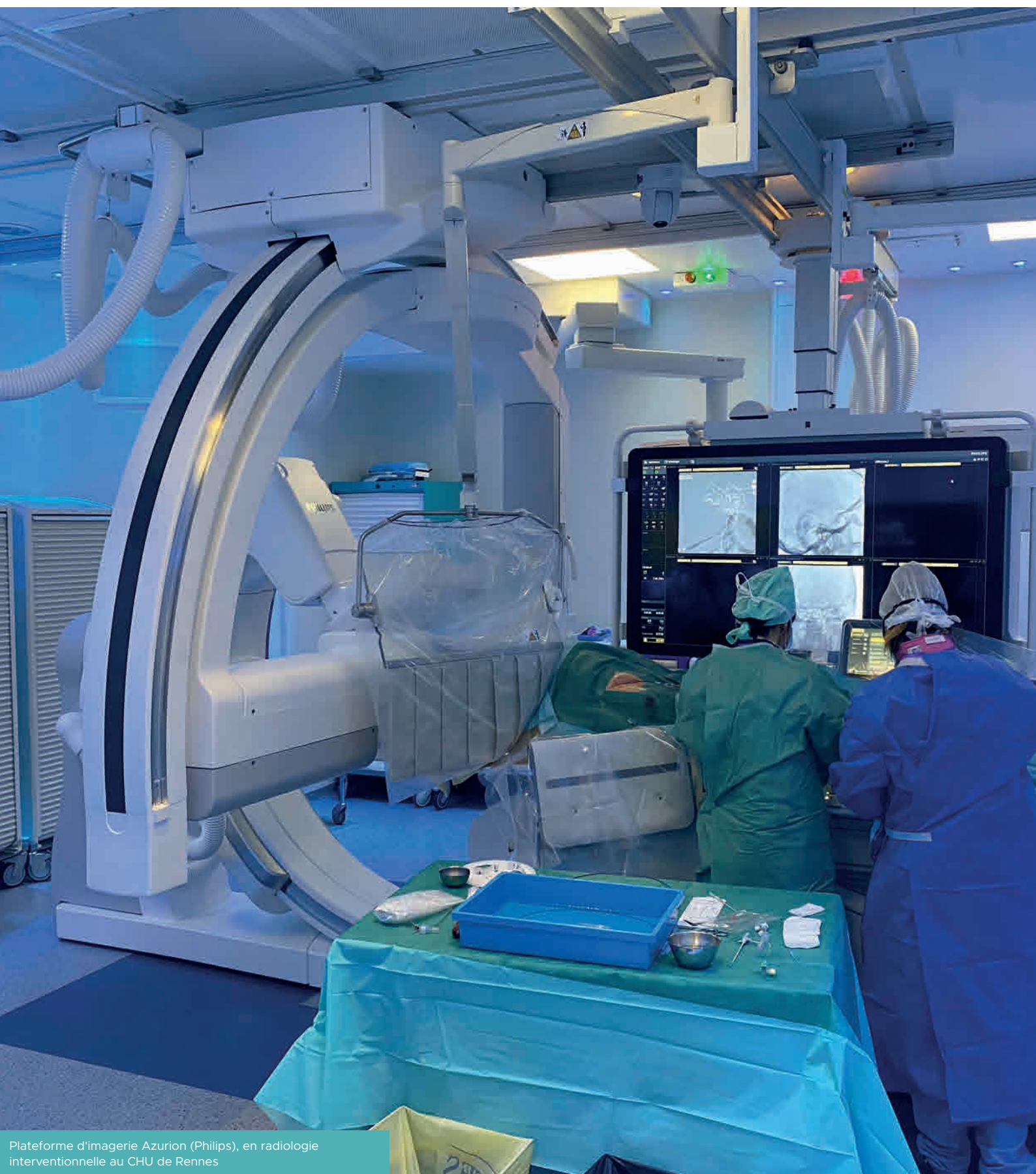
Philips et le CHU de Rennes rapprochent leurs écosystèmes d'innovation pour co-construire la **santé du futur**



M. Nicolas Villain, Directeur Hub AI, Philips; M. Frédéric Rimattei, Directeur Général Adjoint, CHU de Rennes

Partage des écosystèmes d'innovation du CHU de Rennes et de Philips

13. "Accident vasculaire cérébral (AVC)", sur Inserm - La science pour la santé (consulté le 26 novembre 2019)



Plateforme d'imagerie Azurion (Philips), en radiologie interventionnelle au CHU de Rennes

ACTUALITÉS

Le professeur Pladys lauréat du prix HUGO 2020

Le professeur Pladys (CHU de Rennes) a été récompensé par le prix HUGO pour avoir mené avec succès le projet européen Digi-NewB.

Financé à hauteur de 4,5M € par le programme Horizon 2020 de l'Union européenne, le projet Digi-NewB s'est déroulé entre mars 2016 et mai 2020 et a impliqué, aux côtés du CHU de Rennes et du LTSI (INSERM UMR1099, UR1) 6 partenaires de 4 pays (France, Irlande, Finlande, Portugal).

Achevé en 2020 avec les félicitations des experts de la Commission européenne, le projet DigiNewB a conçu un système capable de détecter la septicémie 6 à 48 heures avant le clinicien et de différencier automatiquement les trajectoires neuro-développementales normales et anormales lors d'une hospitalisation néonatale.

Le jury a particulièrement apprécié l'exemplarité d'une démarche qui a mobilisé le réseau HUGOPERENN pour une étude clinique d'envergure, son intérêt scientifique élevé attesté par de nombreuses publications, les résultats avérés sur le diagnostic précoce de l'infection et la maturation, les potentialités du projet ainsi que son originalité, avec la conception et le déploiement d'un outil diagnostic très innovant basé sur l'IA.

Accompagné d'un soutien de 10 000 €, le prix permettra au Pr Pladys et son équipe d'exploiter les résultats du suivi à 2 ans de la cohorte et viendra en appui du projet Digi-LOS en cours sur le CHU de Rennes.

Le prix lui a été remis le 25 mars lors de l'assemblée générale de HUGO.



Une allocation doctorale allouée par la FHU CAMIn

La FHU CAMIn a lancé pour la 7^e édition un appel d'offres visant à soutenir la recherche translationnelle en cancérologie et promouvoir la formation de professionnels (médecins, pharmaciens, odontologiste) engagés dans un double cursus afin d'obtenir une thèse de sciences. Cette allocation de recherche doctorale est allouée pour 3 ans et finance des travaux menés au sein d'une équipe de la FHU, sur ses thématiques phares à savoir la cellule tumorale et son microenvironnement.

Le projet suivant a été retenu :

Simon Bouzy, hétérogénéité moléculaire dans le lymphome folliculaire : altérations épigénétiques et différenciation B, sous la direction du Pr T Fest à l'UMR INSERM 1236 – MICMAC

Bravo au lauréat !

Cinq Prix Mobilité attribués pour 2020

Après avoir auditionné les candidats, le jury du Prix mobilité 2020 du CORECT s'est réuni le 26 janvier 2021 sous la présidence du Pr Boudjema. Il a attribué 5 bourses de mobilité :

- **Krystel Nyangoh Timoh** (MCU-PH, service de gynécologie) : attribution d'une bourse de 20 000 € pour son séjour de mobilité (The George Washington University School of Medicine and Health Sciences, Washington), d'octobre 2021 à octobre 2022.
- **Godelieve Morel** (CCA, service de génétique clinique) : attribution d'une bourse de 11 000 € pour son séjour de mobilité (Université d'Oxford ou Université Royal Holloway de Londres), de novembre 2021 à novembre 2024.
- **Anne- Sophie Neyroud** (AHU, service de biologie de la reproduction) : attribution d'une bourse de 5 000 € pour son séjour de mobilité (centre de recherche du CHU de Québec), d'octobre 2021 à avril 2022.
- **Adrien Al Wazzan** (Interne, service de cardiologie et maladies vasculaires) : attribution d'une bourse de 7 000 € pour son séjour de mobilité (Hôpital Universitaire d'Oslo), de janvier 2022 à novembre 2022.
- **Yanis Berkane** (Interne, service de chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique) : attribution d'une bourse de 7 000 € pour son séjour de mobilité (unité de recherche VCA, Boston), de novembre 2021 à novembre 2022.