

PROJET

ÉTUDE PILOTE BIOMARQUEURS COVID-19

Date de dernière mise à jour : 22 avril 2020

CONTACTS

Mécénat :

Fondation Université Grenoble Alpes :

Anne-Catherine Ohlmann

Anne-catherine.ohlmann@univ-grenoble-alpes.fr

0785684662

Porteurs de projet :

UGA – Laboratoire TIMC

Dr Audrey Le Gouellec

alegouellec@chu-grenoble.fr

0686763171

Pr Bertrand Toussaint

btoussaint@chu-grenoble.fr

CHUGA – Service d’infectiologie

Dr Olivier Epaulard

oe paulard@chu-grenoble.fr

PRESENTATION DU PROJET

CONTEXTE

Le SARS-Cov2 est un **nouveau virus**, pour lequel la population n'a pas d'**immunité préexistante**, responsable de la maladie Covid-19.

Parmi les personnes symptomatiques avec une infection confirmée :

- > **81% des cas sont légers** (pas de pneumonies ou pneumonies non graves),
- > **14% sont sévères** (pneumonies sévères),
- > **5% sont critiques** (signes de détresse respiratoire, choc septique et dysfonction ou défaillance d'organes multiples) et nécessitent une prise en charge en service de réanimation.

Ces formes graves sont généralement d'apparition retardées, 7 jours après les 1^{er} signes cliniques ; c'est en effet à ce moment-là que surviennent des tableaux de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (SDRA). Ces tableaux font tout le pronostic de l'infection ; ils conduisent les patients en réanimation, et sont responsables de presque tous les décès. De façon tout à fait original, ces SDRA surviennent en association avec un « orage cytokinique » sévère, c.a.d. **un emballement du système immunitaire** ; il apparaît de plus que cet emballement est la **cause de ces aggravations tardives et de la mortalité.**

Une équipe du CHU Grenoble Alpes et de l'Université Grenoble Alpes a démarré une **recherche bioclinique d'urgence centrée sur** les patients atteints du Covid-19, afin d'être en capacité de **mieux comprendre et d'adapter la prise en charge de ces patients avant l'aggravation de leur état.**

VISION ET OBJECTIFS GENERAUX

Ce projet s'inscrit totalement dans l'amélioration du diagnostic du niveau de sévérité à l'hospitalisation des patients covid-19 mais également à l'amélioration de leur prise en charge thérapeutique.

Nos objectifs sont :

1. Contribuer très rapidement à l'amélioration de la prise en charge des patients au CHU Grenoble-Alpes par l'identification de marqueurs pronostiques d'aggravation de la maladie, puis de guider la prise en charge éventuelle par immunomodulateurs ; et

partager au fur et à mesure avec les collègues soignants d'autres structures nationales et internationales

2. Contribuer aux efforts internationaux de recherche et de mise au point de nouveaux protocoles en matière de lutte contre le covid-19
3. A terme, développer un protocole de soin permettant d'identifier précocement des biomarqueurs révélateurs de l'orage cytokinique et d'agir précocement en amont de l'aggravation

LES OBJECTIFS/ENJEUX SPECIFIQUES DU PROJET

1. Décrire la physiopathologie de l'aggravation des patients Covid-19 hospitalisés au CHUGA (analyse des données biologiques et cliniques collectés à plusieurs temps dans la prise en charge du patient au CHUGA)
2. Identifier des biomarqueurs prédictifs (empreinte à J0 de l'hospitalisation permettant la stratification des patients et leur meilleure prise en charge en anticipant la survenue de l'hyperinflammation)
3. Améliorer la collecte exhaustive des données de santé en vue de leur utilisation ultérieure en lien avec le projet PREDIMED (entrepôt de données de santé du CHUGA)

LA DEMARCHE SCIENTIFIQUE

Il s'agit de mettre en place **dès maintenant des prélèvements séquentiels des patients** à jours J0, J+3 et J+7 de leur hospitalisation et de rechercher quels biomarqueurs sont prédictifs (cytokines, protéines de réponses de l'hôte, métabolites) durant cet orage cytokinique **pour anticiper la prise en charge par des thérapeutiques immunosuppressives et sauver des vies**. Les porteurs de projet, et notamment le Pr Olivier Epaulard, participent par ailleurs activement à la démarche nationale (cohorte nationale French Covid-19 et étude clinique DISCOVERY porté par le groupe REACTING).

Phase 1 : test et soin – Durée : 2 à 3 mois, Démarrage 1er avril 2020

- Réaliser des dosages de biomarqueurs afin de guider la prise en charge thérapeutique
- Récolter des données :

- biologiques sanguines (IL-6, IL-10, ferritine, protéines de l'inflammation (CRP, PCT, ..), immunophénotypages (expression d'HLA-DR par les monocytes, phénotypage lymphocytaire T, B et NK...), NFS, ionogramme, gaz du sang, bilan hépatique, bilan cardiaque)
- clinique (indice de masse corporelle, symptômes (fièvre, toux, dyspnée, agueusie, anosmie, confusion, diarrhées, ...), antécédents et comorbidités, traitements habituels, date des premiers symptômes, date d'hospitalisation, critères de gravité, recours à l'oxygénothérapie, recours aux soins intensifs, nécessité de l'intubation ...)

Cette phase a un impact direct en termes de soin tout en préparant la Phase 2.

Phase 2 : recherche - Durée : 18 mois

- Approfondissement des connaissances basées sur les données de la phase 1, permettant de définir un protocole de prise en charge des patients.
- Décrire des signatures moléculaires spécifiques associées à une aggravation tardive, en utilisant des approches « -omiques » non ciblées (protéomique, métabolomique, ...)
- Pour cela, développer des collaborations avec :
 - d'autres unités de recherche et équipes du site Grenoblois : CEA Grenoble, IBS, IAB, TIMC, HP2
 - des équipes internationales : laboratoire de recherche américain : Dorrestein Lab

LES RESULTATS ATTENDUS/ IMPACT

Résultats attendus pour quels bénéficiaires :

- pour les patients actuellement hospitalisés :
25% des patients pourraient bénéficier d'un traitement adapté améliorant leur pronostic vital et limitant le besoin en soins intensifs ou réanimation. En effet, l'identification de profils inflammatoires spécifiques permettra de discuter la mise en place de médicaments immunomodulateurs, qu'ils soient globaux (corticoïdes) ou plus précis (anticorps anti-récepteurs de l'IL-6, antagonistes du récepteur de l'IL-1 ...)
- Au niveau de la santé publique à moyen terme :

La collecte et la mise en forme dans une base unique de données de santé variées (cliniques, biologiques, imagerie..) qui puisse être partageable entre les centres et utilisable pour des approches algorithmiques modernes est un enjeu majeur de santé publique. Cet enjeu avait

bien été identifié depuis quelques années ; la crise Covid-19 actuelle est occasion très pertinente pour accélérer grandement le développement de ces approches.

ORGANISATION DU PROJET

EQUIPE SCIENTIFIQUE

Le projet est porté par :

Audrey Le Gouellec est Maître de Conférence des universités et Praticien Hospitalier en Biochimie médicale à la faculté de médecine de Grenoble. Elle est responsable scientifique de la plateforme de Métabolomique par spectrométrie de masse GExiM (projet GEMELI). Recrutée depuis 2016, elle focalise sa recherche au sein du laboratoire TIMC (UMR 5525 CNRS-UGA) sur l'étude de l'interaction hôte-pathogène et envisage à chaque fois des applications médicales dans le domaine de l'immunothérapie, vaccin, test diagnostique ou théranostique. Au CHUGA, au sein du service de Biochimie, Biologie Moléculaire et Toxicologie Environnementale, Audrey Le Gouellec est biologiste, responsable de paramètres du soin courant de biochimie comme des marqueurs de l'inflammation et du LCR.

Olivier Epaulard est professeur des universités et praticien hospitalier en maladies infectieuses. Il est responsable universitaire du service d'infectiologie du CHU Grenoble Alpes. Cette unité accueille habituellement les personnes ayant des infections complexes par des bactéries, des virus, des champignons ou des parasites. Elle a été la 1ère unité à accueillir des patients Covid-19 à Grenoble, début février 2020. Outre son travail auprès des patients au quotidien, Olivier a développé une recherche autour des infections virales et de la réaction immunitaire.

<https://www.chu-grenoble.fr/content/olivier-epaulard>

Bertrand Toussaint est Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en Biologie médicale. Il est responsable médical de l'Unité Médicale de Biochimie des Enzymes et des Protéines dans le service de Biochimie Biologie Moléculaire et Toxicologie Environnementale. Cette unité médicale réalise de nombreux examens de Biologie Spécialisée, en particulier ceux concernant les pathologies dysimmunitaires ou inflammatoires aiguës ou chroniques. C'est dans ce contexte que le suivi du profil des cytokines chez les patients COVID-19 hospitalisés sera réalisé par une technique moderne en multiplexage. Par ailleurs, il est responsable d'une équipe de Recherche d'une 10ne de chercheurs au sein du laboratoire TIMC (CNRS-UGA). Cette équipe s'intéresse depuis plusieurs années aux interactions homme-microbe(s) et aux biomarqueurs qui signent une altération de cette interaction. Avec Audrey Le Gouellec, ils ont fondé la plateforme

de métabolomique UGA-CHUGA qui permet le phénotypage métabolique profond sur des prélèvements cliniques, nouvelle technique « omique » qu'ils envisagent d'utiliser également pour prédire la sévérité de la maladie COVID-19.

<https://www-timc.imag.fr/TheREx>

LES LABORATOIRES



Le laboratoire TIMC-IMAG "**Techniques de l'Ingénierie Médicale et de la Complexité - Informatique, Mathématiques, Applications, Grenoble**" réunit scientifiques et cliniciens autour de l'utilisation de l'**informatique** et des **mathématiques** appliquées pour la **compréhension et le contrôle des processus normaux et pathologiques en biologie et santé**.

Son activité interdisciplinaire contribue tant à la connaissance de base dans ces domaines qu'au développement de systèmes pour l'aide au diagnostic et à la thérapie.

TIMC-IMAG compte environ 300 membres répartis sur 12 équipes de recherche, dont environ 160 personnels permanents : chercheurs, enseignants-chercheurs (principalement des hospitalo-universitaires), ingénieurs, techniciens et personnels administratifs. Il accueille chaque année près de 70 doctorants et post-doctorants. Le laboratoire TIMC-IMAG, UMR 5525, est une Unité Mixte de Recherche commune à quatre établissements : CNRS, UGA, Vetagro Sup et Grenoble-INP. Audrey et Bertrand font partie de l'équipe **TheREx** (Thérapeutique Recombinante Expérimentale) dont les membres appartiennent principalement aux UFR de Médecine et Pharmacie de l'Université Grenoble Alpes. **Cette équipe** a pour objectif une recherche translationnelle partant du malade pour revenir vers lui focalisée sur la relation hôte-agents microbiens, la réponse immune et les approches diagnostiques et thérapeutiques innovantes.



Le CHU Grenoble Alpes est un centre de 2100 lits, pour un bassin de population de 2 millions de personnes. Il comprend un service de Maladies Infectieuses ayant largement développé une activité de réseau avec les différents autres services (médecine, chirurgie, réanimation), mais également avec les autres établissements de santé du territoire et les médecins de ville. Cette activité a été l'occasion de la mise en place de nombreux protocoles de recherche (sur les 4

dernières années, le service a été récipiendaire de financements pour 4 projets multicentrique d'envergure qu'il coordonne : un PHRC national, un PHRC inter-régional, et deux PREPS), et reflète plus généralement une dynamique d'interface et de mise en commun des expertises.

GOUVERNANCE DU PROJET

1. Un **comite scientifique** :

- Composé de :
 - Porteurs du projet : Dr Audrey Le Gouellec, Pr Toussaint et Pr Epaulard
 - Président de la Fondation UGA : Pr Patrick Levy
 - Représentants d'UMR :
 - CEA Grenoble : Pr Garin
 - IAB : Pr Hainaut
 - TIMC : Pr Moreau Gaudry
 - IBS : Pr Poignard
 - Représentants du CHU :
 - Institut de Biologie et de Pathologie (IBP) : Pr Pelloux
 - Virologie : Pr Morand
 - Immunologie : Dr Clavarino
 - Réanimation : Dr Terzi
 - Pneumologie : Pr Pison
- En charge de valider les grandes orientations scientifiques et les partenariats scientifiques, coordonner et suivre le déroulement des travaux. Fréquence : 2 fois par an.

2. Un **comité de suivi de mécénat** :

- Composé de :
 - Porteurs du projet : Dr Audrey Le Gouellec, Pr Toussaint et Pr Epaulard
 - Président de la Fondation UGA : Pr Patrick Levy ou de la directrice : Anne-Catherine Ohlmann
 - Un représentant du fonds de dotation du CHU
 - Un représentant de chaque mécène dont la contribution totale est supérieure à 20 k€
- En charge de suivre l'avancement du projet et des démarches de communication. Fréquence : 1 fois

ACTION DE DIFFUSION DES CONNAISSANCES, PUBLICATIONS, COMMUNICATION ENVISAGEES

En cours de phase 1

Les porteurs de projets s'engagent à communiquer régulièrement via les réseaux de communications classiques (tweeter, LinkedIn, etc...), sur les médias grand public, ainsi que de valoriser leurs travaux dans des publications de rang mondial avec peer-reviewing.

A l'issue de la phase 2

Valorisation par communications écrites et orales dans un congrès international d'infectieux.

BESOINS

L'équipe a besoin :

- D'équipements de pointe : évaporateur en format plaque (10k), + centrifugeuse (10k)
- De réactifs et de kits de biomarqueurs
- Recrutement de stagiaires

PLANNING PRELIMINAIRE

Le Projet est prévu pour 18 mois, avec un démarrage en avril 2020 et des résultats disponibles et publiés à partir de début 2022.

	Prel	2020											2021									
		4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Phase 1 : Etape initiale																						
Mise au point des dosages des biomarqueurs au CHUGA	Mars																					
Collecte des données biologiques préliminaires de soin																						
Collecte des données cliniques préliminaires de soin																						
Analyse de des données préliminaires																						
Phase 2 : Consolidation																						
Collecte des données finales de soin																						
Analyses métabolomique sur les 150 patients du CHUGA																						
Analyses protéomique sur les 150 patients du CHUGA																						
Analyse des données cliniques et biologiques																						
Valorisation des résultats (communications orales et écrites)																						

BUDGET PREVISIONNEL

	2020 (9 mois)			2021			TOTAL		
	Apport in-kind	Cash Institutionnel	Mécénat	Apport in-kind	Cash Institutionnel	Mécénat	Apport in-kind	Cash Institutionnel	Mécénat
Ressources humaines									
Chercheurs UGA-CHU									
Audrey Legouellec 20%	18 000			24 000					
Olivier Epaulard 20%	18 000			24 000					
Bertrand Toussaint 5%	4 500			6 000					
Pascal Poignard 10%	9 000			12 000					
Giovana Clavarino 10%	9 000			12 000					
Doctorants 10%	1 600			3 200					
Stagiaire M2			3 500			3 500			
Personnel non permanent CHU									
Attaché de recherche clinique (OE env. 7h/sujet - 100 sujets)			26 475						
Chef de projet (Saber Touati, 1,4 mois ETP)			5 720						
Ataché de recherche clinique (OE 2h/sujet -150 sujets)			10 200						
	60 100	0	45 895	81 200	0	3 500	141 300	0	49 395
Fonctionnement									
Achat équipement (évaporateur + centrifugeuse)									
Consommables 1 (Métabolomique)		5 000	23 000			17 000			
Consommables 2 (Protéomique)			10 000			10 000			
Consommables 3 (Biobanking, autres)			5 500						
Consommables 4 (Immunologie)									
Objectif ancillaire AcNT (Seq BCR)			16 000						
RNIPH (Analyse du complément)						5 000			
Analyse des pop cellulaires sur biobanque AcNT						10 000			
Consommables (papetterie : CRF et consentement)			1 000						
Coûts plateforme technique	200 000			200 000					
Frais fixes									
TIMC		15 000							
Frais fixe DRCI projet AcNT			8 170						
Frais fixe DRCI projet RNIPH			6 220						
Diffusion congrès et publications						4 000			
	200 000	20 000	69 890	200 000	0	46 000	400 000	20 000	115 890
TOTAL	260 100	20 000	115 785	281 200	0	49 500	541 300	20 000	165 285
Frais de gestion FUGA (0%)			0			0			0
Besoin en mécénat			115 785			49 500			165 285

Le dispositif fiscal des fondations partenariales ouvre droit à des avantages fiscaux sur les dons : les entreprises bénéficient d'une réduction d'impôt égale à 60 % du montant des versements pris dans la limite de 5 pour mille du chiffre d'affaire (art. 238 bis du code général des impôts).

LA FONDATION UNIVERSITE GRENOBLE ALPES

Résolument inscrite dans la culture d'innovation grenobloise, la Fondation Partenariale Université Grenoble Alpes soutient la recherche et la formation de l'Université Grenoble Alpes et de ses partenaires scientifiques, afin d'accompagner les transitions du 21^{ème} siècle. Elle s'appuie sur une expertise scientifique reconnue et un écosystème d'exception.

La Fondation est habilitée à recevoir du mécénat et met en relation des mécènes et des chercheurs pour soutenir plus particulièrement des projets innovants dans les thématiques suivantes :

- Changement climatique, planète et société durables
- Médecine personnalisée et bien-être
- Transition énergétique et matériaux innovants
- Numérique au service du progrès

fondation.univ-grenoble-alpes.fr

DES CONTREPARTIES SUR MESURE

Nous sommes reconnaissants à nos donateurs et souhaitons les inclure dans la vie de notre institution. Pour cela, nous proposons à nos mécènes un programme de reconnaissance en fonction du niveau de leur don et dans le respect des 25% du montant donné.