



JOURNÉE DE LA RECHERCHE MÉDICALE DE GRENOBLE

Vendredi 11 juin 2021

Livret des résumés

Recherche clinique, fondamentale et translationnelle

Renseignements :
sante-communication@univ-grenoble-alpes.fr

UGA
FACULTÉ
DE MÉDECINE Université
Grenoble Alpes

UGA
Université
Grenoble Alpes



ÉCOLE DOCTORALE
Chimie & Sciences du Vivant

Sommaire

Recherche clinique (RC01-RC34)	4
Impact pronostique d'une extubation chez les patients sous ECMO-VA : une analyse après appariement par score de propension.....	5
Facteurs associés aux compétences relationnelles des étudiants en médecine lors de consultations médicales simulées avec patients standardisés	6
Performance des dispositifs cardiaques implantables pour le diagnostic du syndrome d'apnées du sommeil (SAS) : revue systématique et méta-analyse	7
Impact des tests rapides de grippe sur la prescription d'antibiotiques	8
Utilisation d'une approche causale multinomiale pour estimer l'effet du traitement sur la somnolence diurne chez les patients souffrant d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil.	9
La NeuroStimulation Vagale dans le traitement de la maladie de Crohn : un rééquilibrage de la balance sympato-vagale et du profil cytokinique.....	10
Impact of physician-patient relationship training on medical students' interpersonal skills during simulated medical consultations.....	11
Trajectoire d'adhésion au traitement chez des sujets avec un syndrome d'apnées du sommeil : classification non supervisée avec les dissimilarités de Fréchet discrète sommée et dynamic time warping.	12
Applications cliniques du Test du Cadran de l'Horloge en milieu gériatrique : une création locale et une validation internationale.....	13
SARS-CoV-2 nosocomial infection during the outbreak period in a French university hospital, a prospective study.....	14
Fine analysis of lymphocyte subpopulations in SARS-CoV-2 infected patients: toward a differential profiling of patients with severe outcome	15
Tolérance de la chimioembolisation pour le traitement du carcinome hépatocellulaire chez les patients âgés.....	16
Le carcinome hépatocellulaire uniquement lié à l'alcool est-il si fréquent en France? Une analyse de clusters à l'échelle nationale de 12 841 carcinomes hépatocellulaires associés à l'alcool	17
ERS: un modèle simple pour prédire la récurrence précoce après résection chirurgicale d'un carcinome hépatocellulaire	18
Syndrome d'apnées du sommeil après un premier Accident Vasculaire Cérébral ischémique : étude prospective de cohorte.....	19
MASPIC : Etude nationale prospective comparant l'aspiration manuelle et le drainage thoracique dans la prise en charge des premiers épisodes de pneumothorax spontané de l'enfant	20
Exposition nosocomiale au SARS-CoV-2 chez les professionnels de santé du CHU Grenoble Alpes : étude descriptive	21
Impact d'une stratégie multimodale de prévention de la grippe nosocomiale.....	22
Prise en charge diagnostique des patients suspects d'obstruction laryngée induite par l'effort (OLIE) : une expérience Française	23

Implementation of a vancomycin dose optimization protocol in neonates: which impact on vancomycin exposure, biological parameters and clinical outcome?.....	24
Effets cognitifs de la stimulation du noyau sous-thalamique dans le Trouble Obsessionnel Compulsif.....	25
La solution TELECOVID-CARNOT: le module de télésuivi qui ouvre la porte à la télésurveillance intelligente au CHU de Grenoble-Alpes.....	26
Impact de l'admission directe en salle d'IRM des AVC sur les délais intra-hospitaliers et le pronostic fonctionnel.....	27
HUMAN AGAINST GRAVITY: BRAIN NETWORKS OF GRAVICEPTION ANALYZED FROM A SERIES OF 170 POST STROKE INDIVIDUALS	28
Evaluation of anti-HMGB1 and anti-C1s auto-antibodies for the diagnosis and follow-up of systemic lupus erythematosus	29
Reported Adverse Drug Reactions associated with the use of Hydroxychloroquine and chloroquine during the COVID-19 pandemic	30
Association of facial paralysis with mRNA COVID-19 vaccines: a disproportionality analysis using the World Health Organization pharmacovigilance database.....	31
Impact d'un programme d'analyse bibliographique sur un site internet dédié (Bibliovid) sur les changements de pratiques des professionnels de santé prenant en charge les patients infectés par le SARS-CoV-2 : étude multinationale transversale.....	32
Comparison of Trans-Arterial Chemoembolization and Bland Embolization for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Analysis.....	33
Influence of sarcopenia on radiological response and survival outcomes of trans-arterial (chemo)embolization for hepatocellular carcinoma	34
Prise en charge de la douleur pré-opératoire après une fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez des patients de 75 ans et plus, présentant des troubles neuro-cognitifs.....	35
LOCKTOX : Impact of COVID-19 Lockdown on Psychoactive Substances Intoxications : a Monocentric Retrospective Study	36
Congenital sacrococcygeal teratoma: a surgical prognostic classification	37
Recherche fondamentale (RF01-RF05)	38
Associations between specific IgE sensitization to 26 respiratory allergen molecules and HLA class II alleles in the EGEA cohort	39
Does environmental water support the survival of <i>Francisella tularensis</i>, the etiological agent of tularemia?.....	40
Chronic intermittent hypoxia promotes breast cancer through an involvement of the endothelin system.....	41
Exploration de l'effet de l'apprentissage de l'anatomie par le mouvement dans un contexte de classe réelle de STAPS	42
Long-term Persistence of <i>Francisella tularensis</i> subsp. <i>holarctica</i> (agent of Tularemia) in Aquatic Environment in a Viable But Non-Culturable	43

Recherche translationnelle (RT01-RT13) 44

Imagerie en contraste de phase par source synchrotron appliquée à l'étude anatomique de la vascularisation de la main 45

Intestinal $\gamma\delta$ T cells are required for Prebiotic-mediated Anti-Tumor Immunity 46

Monitoring of endogenous NO exhaled by pig lungs reperused "ex vivo". 47

L'expression de microARNs du locus soumis à empreinte parentale 14q32 (DLK1-MEG3) est modulée par la bêta-caténine dans le carcinome corticosurrénalien. 48

Metatypes of *Pseudomonas aeruginosa* Correlate with Antibiotic Resistance, Virulence and Clinical Outcome in Cystic Fibrosis Chronic Infections 49

Intrahepatic expression of immune checkpoint molecules in autoimmune liver diseases 50

Développement et validation d'un prototype innovant pour la mesure du flux sanguin rétinien 51

Conception de la commande d'un système d'occlusion de la trachée pour un larynx artificiel implantable actif. 52

Évaluation de l'ADN tumoral circulant comme marqueur prédictif de récurrence post-transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire : une étude prospective multicentrique..... 53

Rapid non-destructive and automated bacterial identification by image-based diffraction pattern analysis 54

Identification of Metabolic Biomarkers predictive of the severity of COVID-19 in hospitalized patients..... 55

Development of a novel anti-cancer strategy for Adrenocortical Carcinoma by nanovectorisation of microRNA inhibitors via Lipidots® 56

Clinical, functional and genetic characterization of Sixteen Patients Suffering from Chronic Granulomatous Disease variants - Identification of Eleven Novel Mutations in *CYBB* 57

NB : Les résumés qui figurent en gras sont les 6 sélectionnés par le jury de la Commission recherche en vue des communications orales flash.

Recherche clinique

(RC01-RC34)

Impact pronostique d'une extubation chez les patients sous ECMO-VA : une analyse après appariement par score de propension.

A. Behouche¹, L. Gaide-Chevronnay¹, J. Piot¹, M. Durost¹, A. Adolle¹, Y. Le Guen¹, J.L. Bosson², A. Sebestyen³, M. Durand¹, P. Albaladejo^{1,4}.

1-Department of Anesthesiology and Critical Care, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

2- Grenoble Alpes University Hospital, MESP, Timc-Imag Umr-5525, Grenoble, France

3- Department of Cardiac Surgery, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

4- Grenoble Alpes University Hospital, Themas, Timc-Imag Umr-5525, Grenoble, France

Position du problème et objectif(s) de l'étude :

La stratégie d'extubation chez les patients assistés par ECMO veino-artérielle (ECMO-VA) reste mal définie. Si plusieurs études ont établi que l'extubation de ces patients est réalisable, l'impact pronostique est mal documenté par des études exemptes de biais. Notre étude vise à explorer l'impact pronostique d'une extubation des patients sous ECMO-VA via une méthodologie cherchant à limiter les facteurs confondants.

Matériel et méthodes :

Tous les patients assistés par ECMO hospitalisés dans notre unité de réanimation référente entre 2010 et 2019 ont été screenés. Parmi ces 526 patients, 241 ont bénéficié d'une ECMO-VA pendant au moins 48h et ont été inclus, représentant 977 jours passés sous ECMO-VA (journées-ECMO). La probabilité a priori (score de propension) d'extubation lors de chaque journée-ECMO était calculée à partir de l'ensemble des données clinico-biologiques collectées (constantes vitales, biologie, antécédents, médicaments administrés...). Chaque journée-ECMO comportant une extubation fut ensuite appariée au moyen de ce score de propension à une journée-ECMO d'un patient n'ayant pas été extubé avant le sevrage de son assistance. Le critère de jugement principal était la survie à J28. Les critères de jugement secondaires étaient la survie à J7, la durée de séjour en réanimation, le taux d'infections pulmonaires, et des critères de sécurité (infections ou saignements des voies d'abord, ischémies aiguës de membre, nombre de culots globulaires administrés).

Résultats & Discussion :

Cette méthodologie originale a permis de lever une grande partie des biais précédemment observés, en générant deux cohortes de 61 patients ne différant statistiquement pas sur tous les points observés (données démographiques, antécédents, indication de l'ECMO, doses de médicaments, biologie, paramètres vitaux...), plaçant pour une comparabilité de ces groupes. La survie à J28 des patients extubés sous ECMO-VA était significativement meilleure que celle des patients non extubés en analyse univariée (log-rank = 0.003, figure 1A) et multivariée (HR = 0.37 [0.2 - 0.68], p-value = 0.002). Les patients avec échec d'extubation n'avaient pas un pronostic différent des patients non extubés, renforçant la plausibilité du lien causal entre ces extubations et la survie (figure 1B). Les patients extubés précocement avec succès avaient un meilleur pronostic que les patients non extubés (log-rank = 0.006) et que les patients présentant un échec d'extubation précoce (log-rank < 0.001). Les taux de survie à J7, la durée de séjour en réanimation et le taux d'infections pulmonaires étaient également meilleurs dans le groupe « extubation ». Les critères de sécurité ne différaient statistiquement pas.

Conclusion :

L'extubation précoce des patients sous ECMO-VA est associée à un meilleur pronostic dans notre cohorte appariée par score de propension. Les données de sécurité sont rassurantes. En l'absence d'étude prospective randomisée, la causalité reste cependant incertaine bien que notre méthodologie permette de s'affranchir d'une partie importante des biais observés dans les travaux précédents.

Facteurs associés aux compétences relationnelles des étudiants en médecine lors de consultations médicales simulées avec patients standardisés

Alexandre Bellier^{1,2,3}, Philippe Chaffanjon³, José Labarère^{1,2,3}

¹Computational and Mathematical Biology Team, TIMC UMR 5525, CNRS
Domaine de la Merci, 38706 La Tronche Cedex

²Service d'Évaluation Médicale, CHU Grenoble Alpes

³UFR de Médecine, Université Grenoble Alpes

Introduction — Il est largement démontré que de la qualité de la relation médecin-patient dépend la qualité des soins avec un retentissement sur la morbi-mortalité. L'approche par compétence se développe en formation initiale, donc le développement des compétences relationnelles est primordial pour permettre aux étudiants d'établir cette relation, mais les déterminants restent encore peu connus. Nous avons donc évalué les facteurs associés aux compétences relationnelles lors de consultations médicales simulées.

Méthodes — Nous avons réalisé une étude transversale sur des étudiants en quatrième année de médecine, participant à des consultations simulées vidéo-enregistrées avec patients standardisés. Les compétences relationnelles de chaque étudiant ont été évaluées à l'aide de l'échelle standardisée : 4-Habits Coding Scheme. Nous avons recueilli ensuite leur genre, l'ensemble de leurs données de scolarité des trois premières années de médecine, ainsi que les stages cliniques ou non effectués dans la suite de leur cursus.

Résultats — Notre échantillon comprenait 165 étudiants. Les facteurs significativement associés aux compétences relationnelles dans les modèles de régression multiple étaient le genre ($\beta=-4.79$, $p=0.012$), la réalisation d'un stage ERASMUS ($\beta=6.16$, $p=0.002$) ou d'un stage de recherche ($\beta=6.48$, $p=0.006$). Les résultats académiques des étudiants au cours des trois premières années de médecine n'étaient pas significativement associés au niveau de compétences relationnelles, tout comme l'expérience hospitalière étudiée via le nombre de stages cliniques de médecine ou de chirurgie effectués.

Conclusion — Le profil type d'un étudiant avec un haut niveau de compétences relationnelles était une femme, ayant réalisé un stage à l'étranger ou un stage de recherche durant ses études de médecine, sans influence du niveau académique de l'étudiant ou de son expérience clinique hospitalière. Ces résultats encouragent donc à mettre en œuvre des formations spécifiques, centrées sur la relation médecin-patient, afin de développer ces compétences qui ne progressent pas grâce au cursus académique et hospitalier classique.

Performance des dispositifs cardiaques implantables pour le diagnostic du syndrome d'apnées du sommeil (SAS) : revue systématique et méta-analyse

*Raoua Ben Messaoud*¹, Charles Khouri*^{1,2}, Jean Louis Pépin+^{1,3}, Jean Luc Cracowski^{1,2}, Renaud Tamisier^{1,3}, Pascal Defaye⁴ et Marie Joyeux Faure^{1,3}*

1-Laboratoire HP2, unité Inserm U1042, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France

2-Centre Régional de Pharmacovigilance, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes (CHUGA), Grenoble, France

3-Pole Thorax et Vaisseaux, Laboratoire EFCR, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes (CHUGA), Grenoble, France

4-Pole thorax et vaisseaux, Service de cardiologie, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes (CHUGA), Grenoble, France

** Co-premier auteurs*

Introduction : Le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) induit l'apparition ou la modification des trajectoires de l'hypertension artérielle, du diabète ou encore de l'insuffisance cardiaque. Une charge particulièrement élevée d'apnée du sommeil a été signalée chez les patients traités de manière chronique avec des implants cardiaques.

Le diagnostic du SAS reste une procédure complexe qui repose principalement sur les indices du sommeil et de la respiration enregistrés par polysomnographie (PSG) ou polygraphie respiratoire (PG).

D'après la littérature, les performances des implants cardiaques en matière pour le diagnostic du SAS semblent être prometteuses, mais l'interprétation globale reste difficile. Elle est faussée par l'hétérogénéité des populations étudiées, l'utilisation de différents seuils pour le diagnostic de l'apnée du sommeil, et le développement d'algorithmes spécifiques à chaque marque et ayant des niveaux de performance différents.

L'objectif principal de cette méta-analyse est d'évaluer la performance des implants cardiaques pour diagnostiquer le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) en comparaison à la polysomnographie ou polygraphie respiratoire.

À notre connaissance, il s'agit de la première méta-analyse réalisée pour confirmer cette avancée clinique.

Méthode : Une recherche systématique a été menée pour identifier les études pertinentes répondant à notre objectif principal.

Les performances des implants cardiaques, avec des analyses de sensibilité par fabricant et types d'implant, ont été évaluées par une méta-analyse bivariée à effet aléatoire. Le calcul de la sensibilité et la spécificité a été limité au sous-groupe le plus représentatif et pour un index d'apnées-hypopnées (IAH) ≥ 30 /heure.

De plus, nous avons effectué des méta-régressions uni et des analyses multivariées pour explorer l'effet des données suivantes (âge, IMC, sexe, taux de prévalence de la fibrillation auriculaire (FA) et du SAS dans la population générale) sur les performances des implants cardiaques.

Résultats : Cette méta-analyse a porté sur 13 études et 647 patients avec données valides, en majorité des hommes (68%), d'âge moyen 70,5 ans. Selon les études, la sensibilité variait de 60 à 100%, la spécificité de 50 à 100% avec une prévalence du SAS de 22 à 91%.

Pour un IAH ≥ 30 /heure, 6 études ont utilisé un dispositif de Boston Scientific et 5 études ont été menées avec un stimulateur cardiaque de type pacemaker (PM). La valeur seuil optimale d'évènements respiratoires pour les PMs était de 31,5/heure avec une sensibilité de 80% (61%-91%) et une spécificité de 70% (53%-83%).

Conclusion : Le SAS modéré à sévère, peut être diagnostiqué de façon relativement fiable chez le patient porteur d'un implant cardiaque. Ceci devrait participer à l'amélioration du diagnostic de SAS dans les populations à risque cardiovasculaire.

Impact des tests rapides de grippe sur la prescription d'antibiotiques

A Berwa¹, M Gallouche², S Larrat³, J Fauconnier⁴, JL Bosson⁵, M Maignan⁶, C Landelle²

Laboratoire de Bactériologie, CHU de Grenoble-Alpes

Service d'Hygiène Hospitalière, CHU de Grenoble-Alpes

Laboratoire de Virologie, CHU de Grenoble-Alpes

Département de l'Information Médicale, CHU de Grenoble-Alpes

Département de Méthodologie de l'Information de Santé, CHU de Grenoble-Alpes

Service des Urgences Adultes, CHU de Grenoble-Alpes

Introduction: Le mésusage des antibiotiques est fréquent chez les patients présentant un syndrome pseudo-grippal, contribuant à l'émergence de bactéries multirésistantes. Notre objectif principal était d'évaluer si les tests PCR grippe rapides aux urgences pouvaient entraîner une baisse des prescriptions d'antibiotiques, en comparaison aux tests classiques.

Méthodes: Les patients présentant un syndrome pseudo-grippal et ayant bénéficié d'un test de diagnostic de la grippe aux Urgences Adultes d'un Centre Hospitalier Universitaire ont été inclus sur trois saisons grippales : 2016/17 et 2017/18 (utilisation des tests classiques : Rapid RT-PCR Genexpert® (Cepheid) et RT-PCR R-DiaFlu® (Diagenode Diagnostics)), et 2018/19 (utilisation des tests rapides : Cobas® Liat System (Roche Diagnostics)). Les prescriptions d'antibiotiques aux urgences ont été comparées entre les saisons, en analyse bi- et multivariée. Les prescriptions d'examen biologiques (numérations de formule sanguine, ionogrammes sanguins, protéine c-réactive, procalcitonine (PCT) et hémocultures), de radiographies pulmonaires, d'oseltamivir, les hospitalisations après passage aux urgences et les durées de séjour aux urgences ont également été comparées.

Résultats: Au total, 1904 passages aux urgences pour 1849 patients ont été inclus, dont 620 (32,6%) avec un test de grippe positif. Les prescriptions d'antibiotiques étaient significativement différentes entre les 3 périodes en analyse bi-variée (31,1% en 2018/19 vs 44% en 2017/18 et 48,3% en 2016/17 ; $p < 0,0001$) et en analyse multivariée (OR=0,48 IC95%=[0,30-0,76] pour 2018/19 et OR=0,99 IC95%=[0,67-1,46] pour 2017/18, comparées à 2016/17). Il y avait significativement moins de tests biologiques (sauf pour la PCT et les hémocultures), moins de radiographies pulmonaires et moins d'hospitalisations en 2018/19 par rapport aux 2 saisons précédentes. Les prescriptions d'oseltamivir étaient significativement supérieures en 2018/19. Les durées de séjour n'étaient pas significativement différentes.

Conclusion: Le déploiement de tests rapides de grippe aux urgences a été associé à une réduction des prescriptions d'antibiotiques, des tests complémentaires et des hospitalisations chez les patients avec syndrome pseudo-grippal. Toutefois, des études médico-économiques sont maintenant nécessaires avant une utilisation généralisée.

Mots-clés : grippe, impact, tests rapides, urgences, prescription d'antibiotiques

Utilisation d'une approche causale multinomiale pour estimer l'effet du traitement sur la somnolence diurne chez les patients souffrant d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil.

Bettega François, Clémence Leyrat, Renaud Tamisier, Monique Mendelson, Yves Grillet, Marc Sapène, Maria R Bonsignore, Jean Louis Pépin, Michael W Kattan, Sébastien Bailly

*Laboratoire EFCR - CHU de Grenoble
Rond point de la Chantourne - CS10217
38043 Grenoble Cedex 9 - France.*

Introduction : La méthode de référence pour évaluer l'effet causal d'un traitement sur un processus est un essai clinique contrôlé randomisé. Il est parfois impossible de mettre en place ce type de design expérimental notamment pour des contraintes éthiques, de temps ou financières. Dans ces circonstances, il existe des méthodes statistiques permettant de tirer des conclusions causales à partir de données observationnelles, recueillies en vie réelle.

L'objectif de cette étude est d'appliquer deux méthodes d'inférence causale pour estimer l'effet de différents niveaux d'adhésion au traitement du syndrome d'apnées du sommeil par pression positive continue (PPC) sur la somnolence diurne mesurée par le changement du score de somnolence d'Epworth (ESS) au fil du temps.

Méthodes : Les données proviennent d'une cohorte nationale observationnelle prospective de patients atteints de SAOS. Quatre groupes d'adhésion à la PPC ont été considérés (0-4 ; 4-6 ; 6-7 et 7-10 heures par nuit). L'inverse-probability-of-treatment weighting (IPTW) et l'IPTW avec ajustement par régression (IPTW-RA) ont été utilisés pour évaluer l'impact du niveau d'adhésion à la PPC sur la somnolence diurne.

Résultats : Cette étude a porté sur 9 244 patients atteints de SAOS traités par PPC. L'ESS initial moyen était de 11 points (sd :5,2) avec une réduction moyenne de 4 points (sd : 5,1) sous PPC. La comparaison brute de la réduction d'ESS 4 (sd : 5.1) en moyenne. Avec une différence minimum de 3 (sd : 5) pour le groupe ayant une faible adhésion à la PPC (0-4h) et jusqu'à 5 (sd : 5.2) pour le groupe ayant une forte adhésion à la PPC (7-10h). Cette différence de 2 points étant cliniquement significative. Avec les approches IPTW et IPTW-RA la différence en termes d'ESS entre les groupes d'observance 0-4h et 7-10h est de 0.8 (0.6;1.1) point d'ESS ce qui ne représente plus une différence cliniquement significative.

Conclusion : Nous avons montré que l'IPTW et l'IPTW-RA peuvent être facilement mis en œuvre pour répondre aux questions concernant les effets causaux en utilisant des données observationnelles lorsque des essais randomisés ne peuvent pas être menés. Les deux méthodes donnent une interprétation causale directe au niveau de la population et permettent d'évaluer la prise en compte appropriée des facteurs de confusion mesurés.

La NeuroStimulation Vagale dans le traitement de la maladie de Crohn : un rééquilibrage de la balance sympato-vagale et du profil cytokinique

V. Sinniger (1,2), S. Pellissier (2,3), D. Hoffmann (4), M. Arnaud (1), C. Trocmé (5), J.L. Cracowski (6), L. Vercueil (2,4), O. David (2), B. Bonaz (1,2)
1. Service d'Hépatogastroentérologie, CHUGA
2. UGA, Grenoble Institut des Neurosciences, INSERM U1216
3. UGA, USMB, Laboratoire Inter-Universitaire de Psychologie, Chambéry
4. Pôle Neurologie, CHUGA
5. Pôle Biologie, CHUGA
6. Centre d'Investigation Clinique, CHUGA

Intérêt et objectif : Le nerf vague a des propriétés anti-inflammatoires via la voie cholinergique: l'acétylcholine inhibe la libération du TNF α par les macrophages en interagissant avec des récepteurs $\alpha 7$ nicotiques. C'est dans ce contexte que nous avons mené une étude pilote de neurostimulation vagale (NSV), sur un an, chez des patients avec maladie de Crohn active (AAP translationnel INSERM-DGOS 2011; ClinicalTrials.gov NCT01569503). Les résultats cliniques à 12 mois post-NSV ont montré une amélioration clinique (score d'activité de la maladie et score endoscopique, CRP et calprotectine fécale). Ici, l'effet de la NSV sur l'activité du nerf vague et sur les marqueurs inflammatoires (cytokines) est analysé.

Patients/Méthodes: patients avec maladie de Crohn en poussée légère à modérée. Implantation neurochirurgicale d'une électrode sur le nerf vague cervical reliée à un neurostimulateur (Cyberonics). Paramètres de neurostimulation: 10Hz - 500 μ s -0,5mA - 30secON / 5minOFF en cycles continus. Suivi des patients pendant 1 an sur le plan clinique, neurologique (étude du tonus vagal par analyse des hautes fréquences (HFnu) de la variabilité cardiaque de repos) et inflammatoire (dosage des cytokines).

Résultats: Neuf patients (5H) avec atteinte iléale et/ou colique ont été inclus. Deux patients sont sortis de l'étude à 3 mois (aggravation de la maladie, mais NSV laissée activée à leur demande). *Avant NSV*: l'activité vagale était faible à très faible (<36%) pour 6 patients; normale pour 2 patients (~50%) et très élevée (> 75%) pour un patient. Tous les patients avaient au moins un taux 2 à 10 fois plus élevé de cytokines pro-inflammatoires : IL6 (7/9), IL23 et IL17A (6/9), IL12 et IL1 β (5/9), IFN γ et MIP1 α (4/9), TNF α (3/9). *NSV à 12 mois*, 5 patients étaient en rémission clinique et 2 avaient une MC active améliorée. L'activité vagale était augmentée, maintenue ou diminuée selon qu'elle était basse, normale ou élevée avant VNS (respectivement). La diminution du taux des cytokines pro-inflammatoires a été observée pour l'IL6 (4/7+1 patient à M3, avec normalisation pour tous), pour l'IL23 (4/7; normalisation pour un patient), pour l'IL12 (3/7), pour le TNF α (2/7+1 patient à M3, avec normalisation pour tous). Le profil cytokinique global tendait à se rapprocher de celui de sujets sains.

Conclusion: La neurostimulation vagale, appliquée pour la première fois dans une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), apparaît comme une alternative thérapeutique intéressante aux traitements médicamenteux conventionnels, pour des patients avec maladie de Crohn légère à modérée. Cette technique, très bien tolérée, utilise une voie cholinergique anti-TNF physiologique permettant de se prémunir des problèmes d'observance rencontrés chez les patients avec MICI. La NSV en continu sur un an améliore l'état clinique des patients, et aurait effet modulateur sur le tonus vagal à travers une régulation autonome de l'homéostasie. De même, la NSV a un effet modulateur sur le profil cytokinique entraînant la diminution de l'inflammation digestive.

Publications: Bonaz B. *Frontiers Neurosc.*2021; Sinniger V. *Neurogastro and Motil.* 2020 ; Bonaz B. *J Physiol.* 2016.

Impact of physician–patient relationship training on medical students' interpersonal skills during simulated medical consultations

Lucie Bosméan¹, Philippe Chaffanjon², Pauline Bouchet³, Alexandre Bellier^{4,5*}

¹ Department of Family Medicine, Grenoble Alpes University, France

² School of Medicine, Grenoble Alpes University, France

³ Department of Performing Arts, Grenoble Alpes University, France

⁴ Quality of Care Unit, Grenoble Alpes University Hospital, France

⁵ Computational and Mathematical Biology Team, TIMC-IMAG UMR 5525, CNRS, Grenoble Alpes University, France

In medicine, the patient-centered approach is based on interpersonal skills, which have an impact on health professionals' interpersonal relationships and the quality of care. Training courses on this issue are therefore being developed in universities. Our objectives were to measure the impact that these training courses in the physician–patient relationship can have on interpersonal skills among medical students during simulated consultations and to evaluate the immediate satisfaction of standardized patients.

This cross-sectional study enrolled fourth-year medical students who participated in a simulated medical consultation session with standardized patients. The evaluation of interpersonal skills was carried out using the Four Habits Coding Scheme, producing a synthetic score out of 115 points used as the primary endpoint. Some students benefited from the training courses offered by the university or by other organizations, mainly based on communication, active listening, or patient-centered approach. A comparison was made with students from the same graduating class who had not received any training.

The analysis of the primary endpoint showed a difference of 5 points between the group of students who had attended at least one training course and those who did not ($p= 0.001$). This difference was even more marked when the students had completed several training courses, up to 14 points higher with three training courses ($p= 0.001$), each with positive results in different areas of the care relationship.

Physician–patient relationship training currently provided in initial education appears to be effective in improving interpersonal skills. A repetition of this training is necessary to increase its impact.

Trajectoire d'adhésion au traitement chez des sujets avec un syndrome d'apnées du sommeil : classification non supervisée avec les dissimilarités de Fréchet discrète sommée et dynamic time warping.

Bailly S., **Bottaz-Bosson G.**², Hamon A.², Pépin J-L.¹, Samson A.²
1- Laboratoire HP2 ; 2 - Laboratoire LJK --- Université Grenoble Alpes

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est une pathologie chronique multiorgane et hétérogène dans sa présentation. Le traitement de référence, la ventilation en pression positive continue (PPC), concerne 1,2 millions de patients en France. Cependant, 15% des patients ont refusé l'appareillage au moment du diagnostic, et le taux de non observance est de 20 à 30% après 3 ans de traitement.

L'objectif de cette étude est d'analyser les données journalières d'observance recueillies par télésuivi de patients SAOS appareillés par PPC pour caractériser les trajectoires d'adhésion à la PPC.

848 sujets nouvellement diagnostiqués avec un SAOS équipés d'une PPC ont été inclus. Les données d'observance des trois premiers mois suivant le début du traitement ont été considérées. Une approche de classification non supervisée de séries chronologiques est considérée, avec l'algorithme de classification ascendante hiérarchique (CAH) et les liens « average », « complete » et la méthode de Ward. En particulier l'attention est portée sur les choix : 1) d'une mesure de dissimilarité entre séries chronologiques, et 2) d'un indice de validation interne pour le choix du nombre de clusters.

La distance Euclidienne n'est pas spécifique pour les séries chronologiques contrairement à la dissimilarité du dynamic time warping (DTW), permettant de reconnaître des formes identiques à dilatations temporelles près. Nous proposons une variante de la distance de Fréchet appelée dissimilarité de Fréchet discrète sommée (sdF). Ces trois dissimilarités (Euclidienne, DTW et sdF) sont comparées dans une étude de simulation sur 1600 échantillons comportant 3 ou 5 groupes théoriques, et incluant plusieurs paramètres (variance des résidus, présence d'individus hors groupes et nombre d'inutilisations). Les performances de chaque combinaison de dissimilarité et lien sont évaluées via l'Adjusted Rand Index (ARI). Six indices de validation internes ont été comparés sur leur capacité à sélectionner le bon nombre de groupes. Ces indices sont : Silhouette, Dunn, Davies-Bouldin, Modified Davies Bouldin, Calinski-Harabasz et COP.

L'algorithme de CAH avec le lien de Ward et la dissimilarité DTW obtient les meilleures performances. Avec cette méthode de classification, l'indice de Dunn est meilleur que les autres indices considérés pour choisir le nombre de clusters. L'analyse des données des 848 patients avec cette approche a mis en évidence 6 clusters révélant différents comportements cliniquement pertinents. On distingue :

- 1) les individus interrompant prématurément leur thérapie (N=29),
- 2) les patients ayant une adhérence croissante (N=105), représentés par une trajectoire d'adhérence médiane commençant à 5h et se stabilisant à près de 8h,
- 3) un cluster avec une trajectoire médiane stable aux alentours de 8h (N=151),
- 4) un cluster avec une trajectoire médiane stable aux alentours de 6h30 (N=150),
- 5) les utilisateurs modérés (N=235) représentés par une trajectoire médiane stable aux alentours de 5 heures,
- 6) et les utilisateurs peu adhérents (N=178) avec une trajectoire médiane décroissante en dessous de 2h.

En conclusion, un algorithme de CAH avec un lien de Ward et une dissimilarité DTW s'applique sur les séries chronologiques de données issues du télémonitoring journaliers de PPC. Cette approche peut être généralisée à d'autres données médicales de ce type.

Applications cliniques du Test du Cadran de l'Horloge en milieu gériatrique : une création locale et une validation internationale

*BOUATI N., DREVET S., ZERHOUNI N., BIOTEAU C., MITHA N., GAVAZZI G.
Service de gériatrie clinique, 11è B&C, CHU Grenoble Alpes*

Au cours des 30 dernières années, le Test du Cadran de l'Horloge (CDT) a suscité un intérêt considérable pour son rôle dans le dépistage précoce des troubles cognitifs, tels qu'on les rencontre en particulier dans les démences neurodégénératives (dont la maladie d'Alzheimer en particulier), les démences vasculaires ou les démences mixtes.

Notre test « Clock Face Test CFT-30 », à la fois rapide et facile, est « standardisé » dans sa cotation à travers 2 dimensions et 7 items :

L'organisation spatiale : Cadran (4 points), Interne/Externe (5 points), Stratégie (3 points).

La figuration des chiffres : Points cardinaux (4 points), Numérotation (4 points), Sens de rotation (5 points), Séquence (5 points).

Le score maximal est de 30. Avec une note « seuil » de 24 points au CFT-30, nous obtenons une sensibilité (84.8 %) et une spécificité (93.7 %) optimales et très satisfaisantes, agrémentées par une efficacité de 88,2 %.

Ce test a été édité la première fois par les ECPA (Editions du Centre de Psychologie Appliquée – Pearson Clinical & Talent Assessment ; Paris, France), de 2011 à 2018. Depuis, ils ont restitué aux promoteurs les Droits d'auteurs.

Par la suite, il a été publié en anglais suite à une nouvelle étude, dans la revue Indian Journal of Psychological Medicine : « Cognitive Screening Tool for Geriatrics: A Retrospective Observational Study on the Correlation of the Scores in 30-Point Clock Face Test and MMSE. Indian J Psychol Med. 2020;42:1-6 ». doi: 10.1177/0253717620961335

Le CFT-30 permet d'évaluer, rapidement et précocement, les habiletés praxiques visuo-spatiales et constructives ; il objective les déficits de l'organisation spatiale et de la pensée logique ; il peut détecter les déficiences au niveau de l'attention et des fonctions exécutives. Ainsi, Le CFT-30 devient un outil d'évaluation psychométrique, qui peut être facilement utilisé pour évaluer plusieurs fonctions cognitives.

Contrairement à de nombreuses publications dans ce domaine, le CFT-30 bénéficie d'un support normalisé (feuille d'examen) et d'une cotation standardisée. Il présente, ainsi, de nombreux avantages :

Un cadran de l'horloge normalisé et pré-dessiné (111 mm de diamètre), ce qui rend aisée une comparaison des résultats obtenus tant au niveau intra-individuel qu'au niveau inter-individuel.

Des repères spatiaux (pied et sonnerie) qui aident à identifier plus facilement l'horloge, et permettre ainsi l'objectivation des difficultés sémantiques (difficulté à se représenter l'horloge et les heures) des autres les troubles cognitifs.

Une cotation standardisée, claire, facile, précise et compréhensible par tous, qui a pour objectif d'homogénéiser la notation entre tous les examinateurs.

Le profil cognitif et les profils spécifiques rendent plus aisée l'identification des processus cognitifs efficaces ou non, et aident ainsi l'examineur à affiner son hypothèse diagnostique.

Notre projet actuel est de valider le CFT-30 en tant que test diagnostique différentiel dans le cadre des troubles cognitifs chez le sujet âgé, et contribuer par-là à sa diffusion au niveau national et international (étude multicentrique RIPH 2). L'objectif est de faire de ce test (100 % CHUGA) une référence dans le domaine.

SARS-CoV-2 nosocomial infection during the outbreak period in a French university hospital, a prospective study

F. Cazzorla¹, A. Landoas¹, M. Gallouche^{1,2}, S. Larrat³, B. Nemoz^{3,5}, C. Giner¹, M. Le Maréchal⁴, P. Pavese⁴, O. Epaulard⁴, P. Morand^{3,5}, M.-R. Mallaret^{1,2}, C. Landelle^{1,2}

¹Infection Control Unit, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

²Grenoble Alpes University/CNRS, Grenoble INP, ThEMAS TIM-C UMR 5525, Grenoble, France

³Virology Laboratory, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

⁴Infectious Diseases Department, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

⁵HIV and persistent viral infections, Institut de Biologie Structurale (IBS), University Grenoble Alpes, CEA, CNRS, Grenoble, France

Abstract

Background

In healthcare facilities, nosocomial transmissions of respiratory viruses are a major issue. SARS-Cov-2 is not exempt from nosocomial transmission. Our goals were to describe COVID-19 nosocomial cases among patients in a French university hospital and compliance with hygiene measures.

Methods

We conducted a prospective observational study in Grenoble Alpes University Hospital from 01/03/2020 to 11/05/2020. We included all hospitalised patients with a documented SARS-Cov-2 diagnosis. Nosocomial case was defined by a delay of 5 days between hospitalisation and first symptoms. Hygiene measures were evaluated between 11/05/2020 and 22/05/2020. Lockdown measures were effective in France on 07/03/2020 and ended on 11/05/2020. Systematic wearing of mask was mandatory for all healthcare workers (HCW) and visits were prohibited in our institution.

Results

Among 259 patients included, 14 (5.4%) were considered as nosocomial COVID-19. Median time before symptom onset was 29 days (interquartile range: 15-40). Eleven patients (79%) had risk factors of severe COVID-19. Five died (35.7%) including 4 deaths attributable to COVID-19. Two clusters were identified. The first cluster had 5 cases including 3 nosocomial acquisitions and no HCW tested were positive. The second cluster had 3 cases including 2 nosocomial cases and 3 HCW were positive. The wearing of the surgical mask and hand hygiene compliance were adequate for 95% and 61% of HCW respectively.

Conclusions

The number of nosocomial COVID-19 in our hospital was low. The compliance for wearing a mask, hand hygiene and lockdown measures did reduced drastically the transmission of the virus. Monitoring nosocomial COVID-19 cases during the first wave period allows to check if hygiene measures taken are effective and patients are protected.

Fine analysis of lymphocyte subpopulations in SARS-CoV-2 infected patients: toward a differential profiling of patients with severe outcome

Giovanna Clavarino, Corentin Leroy, Olivier Epaulard, Tatiana Raskovalova, Antoine Vilotitch, Martine Pernollet, Chantal Dumestre-Pérard, Federica Defendi, Marion Le Marechal, Audrey Le Gouellec, Jean-Luc Bosson, Pascal Poignard, Matthieu Roustit, Marie-Christine Jacob, Jean-Yves Cesbron**

Laboratoire d'Immunologie, Pôle de Biologie, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes

Background

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is caused by the human pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and has resulted in widespread morbidity and mortality. CD4⁺ T cells, CD8⁺ T cells and neutralizing antibodies all contribute to control SARS-CoV-2 infection. However, heterogeneity is a major factor in disease severity and in immune innate and adaptive responses to SARS-CoV-2. Deep immune profiling of lymphocyte populations has been performed by using high dimensional flow cytometry, leading to the definition of different immunotypes. Further exploration of heterogeneous lymphocyte profiles of COVID-19 patients could be useful to characterize patient trajectories with different disease progression courses, and eventually to define the eligibility of patients for different specific therapies.

Methods

We performed a deep analysis of lymphocyte populations of 125 hospitalized SARS-CoV-2 infected patients on the day of hospital admission. Patients were recruited in Grenoble Alpes University Hospital between March and September 2020 either in a retrospective (n=106) or in a prospective (n=19) study. Patients were informed and non-opposition or written consent was obtained, according to French law. Peripheral blood cells were stained with a panel of four 8-colour antibody; acquisition was performed using BD FACSCanto-II flow cytometer and analysis done with BD FACSDiva 8 software. Hierarchical cluster analysis with the Ward method were used to identify groups of SARS-CoV-2 infected patients on the basis of immunophenotypic profiling; the age of the patients was included in the model.

Results

Five clusters of patients were identified using hierarchical classification on the basis of their immunophenotypic profile, with specific lymphocyte subpopulation profiles and different mortality outcomes. Some characteristics were observed in all the clusters of patients, such as lymphopenia, an elevated level of effector CD8⁺CCR7⁻ T cells (with extremely high levels in clusters 4 and cluster 5) and an elevated level of plasmablasts (with extremely high levels in cluster 3). Low levels of T cell activation are associated to a better disease outcome; on the other hand, profound CD8⁺ T-cell lymphopenia, a high level of CD4⁺ and CD8⁺ T-cell activation and a high level of CD8⁺ T-cell senescence are associated with a higher mortality outcome (clusters 2 and 5).

Conclusion

Classification of hospitalized SARS-CoV-2 infected patients in groups with potentially different severity outcomes remains a complex issue. In our study, heterogeneous profiles of patients with different mortality outcome could be pointed out. Our study suggests that some lymphocyte parameters might be useful to physicians to better characterize patients at hospital admission; in particular, characterization of patients which possibly will have a mild (cluster 1), a serious (clusters 3 and 4) or a very serious (clusters 2 and 5) evolution of the pathology could be helpful in order to treat patients earlier and more appropriately.

Tolérance de la chimioembolisation pour le traitement du carcinome hépatocellulaire chez les patients âgés

O Hernandez (1), N Daabek (2), J Ghelfi (3), C Sengel (3), I Bricault (3,4), T Decaens (1,3,5), C Costentin (1,3,5).

1. Service Hépatologie, gastro-entérologie et oncologie digestive, Hôpital Grenoble Alpes, La Tronche, France.
2. Laboratoire HP2 INSERM U1042, Grenoble, France.
3. Service de radiologie, Hôpital Grenoble Alpes, La Tronche, France.
4. Université Grenoble Alpes, Grenoble, France
5. Institute for Advanced Biosciences, INSERM U1209/CNRS UMR 5309, Grenoble, France.

Introduction: Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est un cancer de mauvais pronostic, dont l'incidence est en augmentation notamment chez les patients âgés. La chimioembolisation est le traitement du CHC le plus pratiqué dans le monde. Son efficacité est démontrée par plusieurs études. En revanche, peu de données sont disponibles concernant sa tolérance, en particulier chez les sujets âgés. Le but de notre étude est de décrire le profil de tolérance de la chimioembolisation pour CHC chez les patients âgés de 70 ans ou plus comparé aux patients plus jeunes.

Matériels et méthodes: Dans cette étude rétrospective, les patients ayant bénéficié d'une première chimio-embolisation pour carcinome hépatocellulaire au CHU de Grenoble de janvier 2012 à mars 2017 ont été inclus. Ils ont été répartis en deux groupes selon l'âge : les plus et les moins de 70 ans. Les taux de complications précoces (pendant l'hospitalisation initiale), tardives (entre la sortie d'hospitalisation et la réévaluation oncologique) et globales ont été évalués dans chaque groupe puis comparés. Les événements indésirables sévères étaient définis par toute complication associée à un décès, une altération majeure de l'état général ou une décompensation hépatique. Les facteurs prédictifs d'évènements indésirables sévères ont été étudiés en analyse univariée et multivariée.

Résultats: 271 patients ont été inclus dans notre étude : 88 dans le groupe des 70 ans ou plus et 183 dans le groupe des moins de 70 ans. Les effets indésirables précoces plus fréquents chez les patients âgés étaient : la rétention aiguë d'urine (9.1 % contre 2.7% chez les moins de 70 ans ; $p = 0.02$), la survenue d'un hématome post-ponction (4.5% vs 0.5% ; $p = 0.02$). Parmi les complications tardives, l'état général était plus souvent altéré chez les patients âgés (40% vs 24.4%, $p < 0.01$). Aucun patient âgé n'a en revanche présenté d'épisode d'encéphalopathie hépatique contre 5% des patients de moins de 70 ans ($p = 0.04$). On ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes pour les autres complications, précoces ou tardives. Le taux d'évènements indésirables sévères chez les patients âgés était de 20.5% contre 21.3 % chez les moins de 70 ans. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes ($p = 0.87$). Les facteurs prédictifs d'évènements indésirables sévères étaient : un score de Child-Pugh $\geq B7$ ($p < 0.0001$), un score OMS ≥ 1 ($p = 0.0019$) et un score de MELD ≥ 9 ($p = 0.0415$). Un CHC multifocal et l'utilisation l'idarubicine comme chimiothérapie étaient associés à une moindre survenue d'évènements indésirables sévères (respectivement $p = 0.0396$ et $p = 0.0351$). L'âge de 70 ans ou plus n'était pas associé à la survenue d'évènements indésirables sévères ($p = 0.87$). Les analyses de sensibilités avec des seuils d'âge différents (75 et 80 ans) ne modifiaient pas les résultats.

Conclusion: Nos résultats montrent qu'il n'y a pas de différence significative dans la survenue d'évènements indésirables sévères après chimio-embolisation pour le traitement du carcinome hépatocellulaire entre les patients âgés de 70 ans ou plus et les patients plus jeunes. L'âge ne constitue pas un facteur associé à un risque accru d'évènements indésirables sévères.

Le carcinome hépatocellulaire uniquement lié à l'alcool est-il si fréquent en France? Une analyse de clusters à l'échelle nationale de 12 841 carcinomes hépatocellulaires associés à l'alcool

Charlotte E Costentin^{1,2,3}, Mélanie Minoves^{2,3}, Sylvain Kotzki^{2,3}, Olivier Farges⁴, Nathalie Goulté⁵, Thomas Decaens^{1,3,6}, Sébastien Bailly^{2,3}.

1. Service Hépatologie, gastro-entérologie et oncologie digestive, Hôpital Grenoble Alpes, La Tronche, France.

2. Laboratoire HP2, INSERM U1042, Grenoble, France.

3. Université Grenoble Alpes, Grenoble, France.

4. Service de chirurgie hépato-biliaire, Hôpital Beaujon, Clichy, France.

5. Université Paris XI, INSERM UMRS-1193, DHU Hépatinov and centre hépatobiliaire, Paul-Brousse Hospital, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris Villejuif, France.

6. Institute for Advanced Biosciences, INSERM U1209/CNRS UMR 5309, Grenoble, France.

Introduction : Les patients avec un carcinome hépatocellulaire (CHC) lié à l'alcool ont un pronostic plus sombre que ceux avec un CHC lié à une autre cause (1). Cette différence a été principalement attribuée à un dépistage insuffisant entraînant un diagnostic à un stade tardif non éligible à un traitement curatif (1,2). Le CHC lié à l'alcool semble être composé de sous-groupes distincts, en fonction des caractéristiques des patients et de leur trajectoire de soins, pouvant aboutir à des pronostics différents. Les objectifs de cette étude étaient 1) d'identifier des clusters cliniques de CHC liés à l'alcool et 2) d'étudier une association entre ces clusters et la survie des patients 12 mois après le diagnostic du CHC.

Méthodes : Nous avons analysé les données des années civiles 2007 à 2013 du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Nous avons sélectionné des patients avec un CHC lié uniquement à l'alcool et suivis au moins un an après le diagnostic de CHC. L'identification de groupes homogènes a été réalisée en utilisant une approche de clusterisation non supervisée probabiliste : l'analyse en classe latente (LCA).

Résultats : L'étude a inclus 12 841 patients avec un diagnostic de CHC lié à l'alcool, principalement de sexe masculin (89%), d'âge médian de 67 ans [IQR: 61; 74] dont 68.3% avaient au moins une comorbidité métabolique (CoM) (diabète, obésité, hypertension artérielle, dyslipidémie et/ou apnée du sommeil). Cinq clusters ont été identifiés. Un seul semblait être uniquement lié à l'alcool (au moins une CoM 13.8%, diabète 1.9%), représentait une proportion réduite de la population (13%) et le groupe le plus jeune (âge médian 57 ans [IQR: 52; 61] ; cluster 1). Les 4 autres clusters présentaient des taux élevés de comorbidités métaboliques et des dynamiques de la maladie hépatique différentes (Cluster 2 = maladie hépatique à la fois alcoolique et métabolique (MFAM) peu symptomatique, au moins une CoM 79,6%, diabète 44,8% ; Cluster 3 = MFAM avec antécédents d'événements hépatiques, au moins une CoM 61%, diabète 40,3%, Cluster 4 = MFAM avec complications de l'hypertension portale prédominantes, au moins une CoM 76,6%, diabète 53,3% ; Cluster 5 = MFAM récemment compliquée, au moins une CoM 78,2%, diabète 48.8%) (figure). Après régression logistique multivariée, la probabilité de décès après le diagnostic du CHC était significativement différente pour les 4 clusters de CHC d'étiologie mixte (alcool et métabolique) comparativement au cluster 1 (alcool uniquement).

Conclusion : L'analyse en classe latente a identifié cinq clusters de CHC liés à l'alcool ayant un pronostic différent. Un seul cluster semblait être uniquement lié à l'alcool et représentait une faible proportion des CHC considérés (13%). Nos résultats offrent de nouvelles perspectives sur les déterminants du pronostic et pour le dépistage précoce du CHC dans le contexte des maladies du foie liées à l'alcool.

1. Costentin CE, et al. Hepatocellular carcinoma is diagnosed at a later stage in alcoholic patients: Results of a prospective, nationwide study. *Cancer*. 2018;124(9):1964-72.

2. Bucci L et al. Comparison between alcohol- and hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: clinical presentation, treatment and outcome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(3):385-99

ERS: un modèle simple pour prédire la récurrence précoce après résection chirurgicale d'un carcinome hépatocellulaire

Costentin Charlotte¹, pour le groupe collaboratif Europe-Asie d'étude de la récurrence du CHC après traitement chirurgical.

1. Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie, Pôle Digidune, CHU Grenoble-Alpes, France

Contexte et objectifs: La résection chirurgicale (RC) est un traitement potentiellement curatif du carcinome hépatocellulaire (CHC), mais les résultats sont altérés par des taux élevés de récurrence, jusqu'à 70% des patients à 5 ans, cause majeure de décès après résection du CHC. Notre objectif était de développer et de valider un outil simple pour prédire la récurrence du CHC à 2 ans après RC.

Méthodes: Cette étude de cohorte multinationale multicentrique a inclus 2387 patients avec CHC naïfs de traitement traités par RC dans 14 centres en Europe (1752 patients) et 3 centres en Asie (635 patients) entre 2004 et 2017. Les critères d'exclusion communs à tous les centres étaient: traitement antitumoral préopératoire, résection R2 selon la «classification des tumeurs résiduelles» (Hermanek 1994), l'existence de métastases extrahépatiques au moment de la chirurgie et caractéristiques histologiques équivoques évocatrices d'un hépatocholangiocarcinome. La population a été divisée au hasard en une cohorte test (CT; n = 1578) et une cohorte de validation interne (CV; n = 809). Le score de récurrence précoce (ERS) a été généré à l'aide de variables identifiées par une analyse multivariée dans la CT associées à une récurrence à 2 ans et ensuite validé dans la CV.

Résultats: Dans la CT, 81,5% des patients étaient des hommes, d'âge moyen $62,5 \pm 12,2$ ans et 48,4% avaient une cirrhose. Les étiologies étaient: VHC 31,6% VHB 23,6%, alcool 21,7%, NAFLD 16,9%, indéterminée 17,5%. Le taux d'AFP médiane était de 10 ng / ml (IQR 4,0; 78,7), l'albumine < 38 g / l dans 33,6% des cas, la bilirubine ≥ 12 μ mol / l dans 48,2% des cas, le diamètre médian du plus grand nodule 39,5 mm (IQR 25,0; 62,5), la tumeur multifocale chez 9,5% des cas, satellites à nodules présents dans 20,7% des cas, une invasion vasculaire présente dans 42,3% des cas, la tumeur était peu différenciée dans 16,4% des cas et une marge R1 était observée dans 7,7% des cas. Toutes ces caractéristiques étaient équilibrées entre la CT et la CV. Les variables biologiques pré-résection et les caractéristiques tumorales histologiques associées à une récurrence à 2 ans en analyse multivariée dans la CT et incluses dans le score (et les poids pour le calcul du score) étaient: bilirubine (≥ 12 μ mol / l: 1), albumine (< 38 g / l: 1), alphafoétoprotéine (10-100 ng / ml: 2; > 100 ng / ml: 3), multifocalité (oui: 3), taille du plus gros nodule (≥ 40 mm: 1), nodules satellites (oui: 2), invasion vasculaire (oui: 1), marge chirurgicale (positive: 2). La somme des points donne un score numérique allant de 0 à 14, permettant une stratification en 4 niveaux de risque de récurrence à 2 ans à la fois dans la CT et la CV (indices de Wolbers 66,1% et 67,9%, respectivement) avec un excellent calibrage en fonction des catégories de risque. ERS était supérieur au modèle ERASL-post-opératoire (Chan 2018) pour prédire chez quels patients une récurrence du CHC était observée 2 ans après la résection (indices de Wolbers 60,9% et 62,4%, dans les CT et CV respectivement).

Conclusions: ERS est un score simple identifiant quatre niveaux de risque de récurrence du CHC à 2 ans après résection. Ce score sera utile pour personnaliser les programmes de surveillance post-résection et fournit un cadre pour la stratification du risque de récurrence dans la conception d'essais cliniques testant des traitements adjuvants.

Syndrome d'apnées du sommeil après un premier Accident Vasculaire Cérébral ischémique : étude prospective de cohorte

S. Baillieul^{1, 2}, S. Alexandre^{1, 2}, O. Detante^{3, 4}, M. Destors^{1, 2}, R. Guzun^{1, 2}, M. Dole^{1, 2}, S. Bailly^{1, 2}, J. L. Pépin^{1, 2}, R. Tamisier^{1, 2}

¹ HP2 laboratory, U1300, INSERM, Grenoble Alpes University, Grenoble, France; ² Pôle Thorax et Vaisseaux, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

³ Stroke Unit, Neurology Department, Grenoble Hospital, Grenoble, France; ⁴ Grenoble Institute of Neurosciences, Inserm U1216, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France.

Le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) est un problème de santé publique majeur dont la prévalence est estimée à plus de 900 millions de personnes dans le monde. Après un AVC, elle est estimée à 40-70 % à la phase aiguë. 3 mois après l'AVC, un SAS sévère (index d'apnées-hypopnées (IAH) >30/h) persiste chez plus de 30 % des patients. Le SAS constituant un facteur de risque d'événements cardio-vasculaires secondaires et de récupération fonctionnelle défavorable, il apparaît primordial d'intégrer son dépistage et sa prise en charge dans le parcours de soins post-AVC. De plus, les différents phénotypes ventilatoires de SAS sont rarement rapportés après AVC. Leur caractérisation et l'identification de marqueurs associés à ces différents phénotypes ventilatoires permettrait d'améliorer leur prise en charge. L'objectif de cette étude est d'évaluer la prévalence et de caractériser les différents phénotypes ventilatoires de SAS à un délai chronique après l'AVC.

Nous avons réalisé une analyse transversale d'une cohorte prospective, menée au CHU Grenoble Alpes entre 2016 et 2019. 185 patients, ayant subi un premier AVC ischémique ou un AIT, ont réalisé une polysomnographie et un test de réponse ventilatoire au CO₂, 3 à 6 mois après l'AVC. Les antécédents, les caractéristiques initiales de l'AVC, le nombre et la localisation des lésions cérébrales à l'IRM diagnostique, ont été recueillis. Le SAS était défini comme un IAH \geq 15/h.

3 groupes de patients ont été définis sur la base des phénotypes ventilatoires de SAS : 'non SAS/SAS léger' (IAH <15/h), 'SAOS' (IAH >15/h, index d'apnées centrales <20%), 'SASc ou coexistant' (IAH >15/h, index d'apnées centrales >20%).

La polysomnographie a révélé un SAS modéré ou sévère chez 49.2 % des patients. Parmi ceux-ci, 55.4% des patients présentaient un SAOS et 44.6% un SASc ou coexistant.

Comparés au groupe 'non SAS/SAS léger', les patients présentant un SAS modéré à sévère étaient plus âgés, majoritairement de sexe masculin, avec un IMC plus élevé. Aucune différence n'a été relevée concernant les caractéristiques initiales de l'AVC (étiologie, sévérité). Les patients 'SASc ou coexistant' présentaient un déficit fonctionnel (score au modified Rankin Scale) plus important que les patients 'non SAS/SAS léger'.

Concernant les paramètres d'imagerie, aucune différence n'était observée quant au nombre de lésions. 70% des lésions pour les patients 'SAOS' avaient une localisation supratentorielle. Les patients 'SASc ou coexistants' présentaient moins de lésions frontales que les patients 'SAOS' ($p < .005$), et une fréquence plus élevée de lésions infratentorielles, principalement cérébelleuses ($p < .01$). De manière intéressante, le test de réponse ventilatoire au CO₂ révélait une chémosensibilité au CO₂ exacerbée dans le groupe 'SASc ou coexistants' comparativement au groupe 'non SAS/SAS léger' ($p < .05$), suggérant une instabilité du contrôle ventilatoire.

Il s'agit de la première étude réalisant un phénotypage ventilatoire précis des SAS post-AVC. Le SAOS semblait caractérisé par une plus grande fréquence des lésions supratentorielles tandis qu'un SASc ou co-existant était plutôt associé à des lésions cérébelleuses et à une chémosensibilité au CO₂ élevée. Ces résultats permettent de mieux caractériser les patients à risque de SAS post-AVC afin d'orienter leur prise en charge ventilatoire.

MASPIC : Etude nationale prospective comparant l'aspiration manuelle et le drainage thoracique dans la prise en charge des premiers épisodes de pneumothorax spontané de l'enfant

*FAGUET Romain, EGO Anne, PARIS Adeline, PIN Isabelle, PIOLAT Christian
Service de Chirurgie Pédiatrique Viscérale, HCE, CHU Grenoble-Alpes
CIC Pédiatrique, CHU Grenoble-Alpes*

Le pneumothorax spontané est défini comme l'issue d'air dans la cavité pleurale sans traumatisme ou intervention médicale préalable. Dans les formes symptomatiques, une intervention est indiquée pour évacuer l'air intrapleurale. Depuis quelques années, les sociétés thoraciques britanniques et européennes ont recommandé l'utilisation de l'aspiration manuelle comme traitement de première intention chez l'adulte, par opposition au drainage thoracique. Cette procédure s'est avérée efficace et moins invasive dans plusieurs études chez les adultes.

Les adolescents, notamment ceux de grande taille, sont particulièrement exposés au risque de pneumothorax spontané et connus pour être plus à risque de rechute que les adultes, mais les recommandations pédiatriques font défaut. L'utilisation de l'aspiration manuelle dans cette indication n'est pas courante et le drainage thoracique reste actuellement le traitement de première intention habituel.

Compte tenu des données de la littérature adulte soutenant l'utilisation de l'aspiration manuelle comme traitement de première intention des premiers épisodes de pneumothorax spontané symptomatique, quelques études rétrospectives sur des petites séries pédiatriques ont récemment été publiées. Selon ces études, l'aspiration manuelle serait efficace seulement dans la moitié des cas mais permettrait de diminuer la durée d'hospitalisation. L'efficacité semblerait donc être moindre que dans la population adulte, raison pour laquelle le drainage thoracique reste le traitement de référence dans le pneumothorax spontané de l'enfant. Par ailleurs, le pronostic après l'aspiration manuelle (nécessité de prise en charge chirurgicale, récurrence ...) reste mal connu dans cette population particulière.

Améliorer les connaissances par des essais contrôlés multicentriques dans la population pédiatrique semble donc nécessaire.

Aidés par le CIC pédiatrique du CHU de Grenoble-Alpes, nous allons conduire prochainement une étude multicentrique nationale randomisée comparant ces deux procédures, aspiration manuelle et drainage thoracique, dans la prise en charge du premier épisode de pneumothorax spontané symptomatique de l'enfant.

L'objectif principal de cette étude sera de montrer la non-infériorité de l'aspiration manuelle par rapport au traitement de référence en terme de succès à une semaine.

Les objectifs secondaires seront de comparer la durée d'hospitalisation, le confort des patients, les succès à court et moyen termes, la survenue de complications, la durée d'inactivité, la qualité de vie et le coût lié à chacune de ces deux stratégies.

Cette étude regroupera 21 centres français représentés au sein du Comité Thorax de la Société Française de Chirurgie Pédiatrique (SFCP). L'étude devrait débuter en 2022 et les inclusions devraient se prolonger sur 32 mois avec un suivi minimum d'un an pour un total de 336 patients (168 patients par groupe). Une demande de financement dans le cadre d'un PHRC-N est actuellement en cours.

Exposition nosocomiale au SARS-CoV-2 chez les professionnels de santé du CHU Grenoble Alpes : étude descriptive

Hugo Delacoste¹, Meghann Gallouche^{1,2}, Othmane Azzam³, Mathilde Vignon⁴, Gilliane Lalami⁴, Isabelle Boudry⁴, Nadège Tito-Castello⁴, Sylvie Larrat⁵, Benjamin Nemoz⁵, Patrice Morand^{5,6}, Vincent Bonnetterre^{3,7}, Jean-Luc Bosson^{2,4}, Maire-Reine Mallaret¹, Caroline Landelle^{1,2}

¹Service d'hygiène hospitalière, CHU Grenoble Alpes

²Université Grenoble Alpes/CNRS, Grenoble INP, MESP TIM-C UMR 5525

³Service de santé au travail, CHU Grenoble Alpes

⁴Pôle santé publique, CHU Grenoble Alpes

⁵Laboratoire de virologie, CHU Grenoble Alpes

⁶Institut De Biologie Structurale, UMR 5075 UGA/CNRS/CEA

⁷Université Grenoble Alpes/CNRS, Grenoble INP, EPSP TIM-C UMR 5525

Pendant la pandémie de COVID-19, les hôpitaux concentrent de nombreux cas, exposant ainsi les professionnels de santé à un risque de contamination. Des mesures de prévention ont été définies pour réduire ce risque, comme l'isolement/le cohorting des patients infectés par le SARS-CoV-2, le port de masque chirurgical ou FFP2 pour les professionnels de santé et l'éviction des professionnels de santé symptomatiques. Pendant la phase de confinement, les sources d'exposition pouvaient être les patients, les collègues de travail et les membres du foyer. L'objectif était d'évaluer l'exposition nosocomiale à SARS-CoV-2 parmi des professionnels de santé suspects d'infection COVID-19, et de comparer l'exposition et la symptomatologie entre les cas confirmés et les cas probables.

Une étude épidémiologique descriptive a été réalisée au CHU Grenoble Alpes (CHU GA). Des professionnels de santé qui se présentaient au centre de prélèvement COVID-19 du CHU GA pour une suspicion d'infection à SARS-CoV-2, entre le 23 Mars 2020 et le 24 Avril 2020, ont été inclus. Le diagnostic était fait au moyen d'un prélèvement par écouvillonnage nasopharyngé qui était ensuite analysé par RT-PCR. Les professionnels de santé inclus bénéficiaient d'un entretien avant le test et un suivi d'un mois était mis en place. Le critère de jugement principal était la proportion de professionnels de santé avec une exposition nosocomiale à SARS-CoV-2 (patients ou collègues) parmi tous les participants. Les cas confirmés avaient une RT-PCR positive et les cas probables une RT-PCR négative.

Parmi les 921 professionnels testés à la recherche de SARS-CoV-2 sur la période d'intérêt, 172 ont été inclus dans notre étude : 15 (9%) cas confirmés et 157 (91%) cas probables. La moitié des participants (n=85) avaient une exposition nosocomiale à un cas de COVID-19 confirmé, 22% (n=38) avaient été exposés à des collègues et 40% (n=68) à des patients. Il n'y avait pas de différence entre les cas confirmés (n=6, 40%) et les cas probables (n=79, 50%) pour l'exposition nosocomiale. La durée médiane des symptômes était de 22 jours chez les cas confirmés et 11 jours chez les cas probables (p=0,01). La toux était le symptôme le plus fréquent (n=102, 60%). La rhinite (p=0,03), l'agueusie (p=0,002) et l'anosmie (p<0.001) étaient significativement plus fréquents parmi les cas confirmés.

Les cas confirmés de COVID-19 représentaient seulement 9% des professionnels de santé avec une suspicion au sein de notre établissement. La moitié des participants avaient une exposition nosocomiale à des patients ou des collègues avec une infection COVID-19 prouvée, sans différence entre les cas probables et confirmés. Certains symptômes comme la rhinite, l'agueusie et l'anosmie semblaient plus souvent associés à la COVID-19.

Impact d'une stratégie multimodale de prévention de la grippe nosocomiale

Meghann Gallouche^{1,2}, Hugo Terrisse², Sylvie Larrat³, Patrice Morand^{3,4}, Vincent Bonnetterre^{5,6}, Jean-Luc Bosson^{2,7}, Marie-Reine Mallaret^{1,2}, Caroline Landelle^{1,2}

¹Service d'hygiène hospitalière, CHU Grenoble Alpes

²Université Grenoble Alpes/CNRS, Grenoble INP, MESP TIM-C UMR 5525

³Laboratoire de virologie, CHU Grenoble Alpes

⁴Institut De Biologie Structurale, UMR 5075 UGA/CNRS/CEA

⁵Service de santé au travail, CHU Grenoble Alpes

⁶Université Grenoble Alpes/CNRS, Grenoble INP, EPSP TIM-C UMR 5525

⁷Pôle de santé publique, CHU Grenoble Alpes

Une stratégie multimodale de prévention de la grippe nosocomiale a été mise en place au CHU Grenoble Alpes (CHU GA) au cours de la saison épidémique 2015-2016. Trois modalités concernaient toutes les unités : promotion de la vaccination antigrippale pour les professionnels de santé, surveillance épidémiologique des cas et communication. Les unités accueillant un grand nombre de patients grippés ont instauré 2 modalités supplémentaires : amélioration des capacités diagnostiques de grippe et port du masque systématique pour les professionnels de santé et les visiteurs. L'objectif était d'évaluer l'efficacité de la stratégie pour diminuer le risque de grippe nosocomiale.

Une étude rétrospective portant sur 5 saisons épidémiques (2014-2015 à 2018-2019) et incluant tous les patients adultes hospitalisés avec un test virologique positif pour la grippe a été réalisée au CHU GA. Le nombre hebdomadaire de cas nosocomiaux de grippe a été analysé par un modèle de Poisson ; des ratios d'incidence (RI) ont été estimés. Les saisons où la stratégie était appliquée ont été comparées à la saison de référence 2014-2015 et les unités ayant mis en place 3 modalités ont été comparées à celles ayant mis en place 5 modalités.

Au total, 1559 hospitalisations avec un test grippe positif ont été incluses. La part de grippe nosocomiale variait de 18,10% à 26,49% selon les saisons ($p=0,074$). En analyse multivariée, il n'y avait pas de différence significative dans la survenue de grippe nosocomiale entre les 5 saisons épidémiques pour les unités ayant mis en place 3 modalités. Dans les unités ayant instauré 5 modalités, il y avait une réduction du risque de grippe nosocomiale d'environ 50% sur les 4 saisons épidémiques où la stratégie était appliquée comparées à la saison 2014-2015 ; cette réduction était significative pour 2 saisons (RI=0,56, IC95%=0,23-1,34 en 2015-2016 ; RI=0,39, IC95%=0,19-0,81 en 2016-2017 ; RI=0,50, IC95%=0,24-1,03 en 2017-2018 ; RI=0,48, IC95%=0,23-0,97 en 2018-2019).

L'application de la stratégie à 5 modalités, incluant port de masque systématique et diagnostic rapide, était associée à une réduction de moitié du risque de grippe nosocomiale dans notre établissement. Des données médico-économiques sont nécessaires avant de pouvoir appliquer ces mesures à plus large échelle, et notamment pour évaluer l'intérêt d'une telle stratégie dans des services accueillant peu de patients grippés.

Prise en charge diagnostique des patients suspects d'obstruction laryngée induite par l'effort (OLIE) : une expérience Française

Ludovic GIRAUD, MD¹⁻² ; Bernard WUYAM, MD³ ; Anne COFFRE, MD¹ ; Destors Marie, MD⁴ ; Christol FABRE, MD¹⁻² ; Rita GUZUN, MD⁴ ; Ihab ATALLAH, MD-PhD¹⁻²⁻⁵

1 : Clinique Universitaire d'ORL et Chirurgie cervico-faciale, CHU Grenoble Alpes, BP 217 38043 Grenoble Cedex 09, France

2 : Faculté de médecine, Université Grenoble Alpes, Domaine de la Merci, BP 170, 38042 Grenoble Cedex 9, France

3 : Médecine Du Sport, CHU Grenoble Alpes, Hôpital Sud, 19 Avenue de Kimberley, 38130 Échirolles

4 : Clinique De Physiologie Sommeil Et Exercice, CHU Grenoble Alpes, BP 217 38043 Grenoble Cedex 09, France

5 : UGA/UMR/CNRS 5309/Inserm 1209, Institut pour l'Avancée des Biosciences, Site Santé Allée des Alpes, 38700 La Tronche, France

Objectifs : Lorsque l'effort déclenche un stridor, le diagnostic d'obstruction laryngée induite par l'effort (OLIE) doit être évoqué. La visualisation du larynx lors des symptômes au cours d'une Laryngoscopie Continue à l'Effort (LCE) est le gold standard diagnostique. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la prévalence de l'OLIE dans une population de patients présentant des symptômes inspiratoires induits par l'effort (SIIE) ou un asthme non contrôlé avec symptômes à l'exercice. L'objectif secondaire était d'évaluer les performances diagnostiques des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) et de la consultation de laryngologie (CL).

Matériel et Méthodes : Ont été inclus dans l'analyse les patients adressés en consultation de laryngologie pour SIIE ou asthme non contrôlé. Le diagnostic positif d'OLIE était retenu si le score de Maat était supérieur à 2 en LCE ou s'il existait une obstruction en laryngoscopie avec une anomalie inspiratoire aux EFR.

Résultats : Parmi les 62 patients adressés pour suspicion d'OLIE, 50 patients ont été inclus. Le diagnostic était retenu chez 28 patients (56%). La sensibilité et la spécificité de la CL pour les atteintes supraglottiques étaient respectivement de 75% et 60%. La sensibilité et la spécificité des EFR étaient respectivement de 61% et 89%.

Conclusion : La prévalence de l'OLIE était élevée dans une population de patients présentant des SIIE ou un asthme non contrôlé avec symptomatologie respiratoire. Certains éléments de l'examen clinique pouvaient orienter le diagnostic mais la LCE demeurait le seul examen permettant d'identifier la topographie de l'obstruction laryngée et permettre une prise en charge spécifique.

Implementation of a vancomycin dose optimization protocol in neonates: which impact on vancomycin exposure, biological parameters and clinical outcome?

L Gomez¹, D Boegler², C Epiard³, L Alin³, J Bardet⁴, Y Caspar^{5,6}, T Debillon³, F Stanke-Labesque^{1,7}, E Gautier-Veyret^{1,7}

1, Laboratory of Pharmacology, Pharmacogenetics and Toxicology, CHU Grenoble Alpes. 2, Neonatology Department CHU Grenoble Alpes. 3, Grenoble Alpes University, CNRS, Neonatology Department CHU Grenoble Alpes, Grenoble INP 5 Institute of Engineering University Grenoble Alpes, TMC-IMAG. 4, Service des maladies infectieuses et tropicales, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes. 5, Laboratoire de bactériologie-hygiène hospitalière, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes. 6, Univ. Grenoble Alpes, CNRS, CHU Grenoble Alpes, Grenoble INP, TIMC-IMAG. 7, INSERM, CHU Grenoble Alpes, Univ. Grenoble Alpes, HP2, 38000, Grenoble.

Background: Vancomycin, the commonly used antibiotic therapy for neonatal sepsis exhibits highly variable pharmacokinetics, with very frequent insufficient trough concentrations (C_{min}). A vancomycin dose optimization protocol based on a previously published pharmacokinetic model (Zhao, Arch Dis Child 2013) has been implemented in the neonatal intensive care unit of the Grenoble Alpes University Hospital in September 2019. This protocol allows administration of individualized dose of vancomycin taking into account birth weight, weight at initiation of treatment, serum creatinine level and postnatal age. Whereas neonates received conventional doses according to the corrected gestational age prior to this new protocol. The aim of this study was to evaluate the impact of this vancomycin dose individualization by comparing vancomycin exposure, but also biological and clinical parameters before and after the implementation of this protocol.

Methods: Biological and clinical data of neonates treated by vancomycin in the neonatal intensive care unit between August 2018 and October 2020 were retrospectively collected from medical records. Vancomycin therapeutic drug monitoring was performed in routine care with a therapeutic range of 15 to 25 mg/L. The primary endpoint was the proportion of initial therapeutic vancomycin C_{min}. In addition, immediate clinical outcomes (duration of antibiotic therapy, need for increased respiratory support, duration of amines, duration of parenteral nutrition and insulin therapy), biological parameters (nephrotoxicity, time to blood culture negativation, relapses, CRP evolution) and medium term morbidities (bronchopulmonary dysplasia, intraventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia, total duration of hospitalization and mortality) were also studied.

Results: Sixty and 59 vancomycin cures in 45 and 49 patients were analyzed in groups before and after, respectively. Proportion of initial therapeutic vancomycin C_{min} was higher in the group after (before: 28.3% vs after: 73.6%; p<0.001). Vancomycin C_{min} increased in the group after, both considering initial (before: 12.9 [11.3-17.0] mg/L, after: 20.3 [17.0-22.2] mg/L, p<0.001) and all C_{min} during longitudinal TDM (before (n=117): 13.1 [11.1-16.2] mg/L after(n=119): 19.9 [16.8-22.1] mg/L, p<0.001). The group after exhibited fewer relapses (p=0.05), fewer antibiotic switches (p=0.02), and a reduced time to blood culture negativation (p<0.001). Resolution of the biological inflammatory syndrome (assessed by evolution of CRP during the first 48 hours after initiation of vancomycin) tended to be more frequent in the after group (before: 40%, after: 55.8%, p=0.1). The occurrence of nephrotoxicity, as well as clinical outcomes were not different between the two groups.

Conclusions: The vancomycin dose optimization protocol allows to optimize vancomycin exposure and improves evolution of neonates, with a good safety regarding nephrotoxicity.

Effets cognitifs de la stimulation du noyau sous-thalamique dans le Trouble Obsessionnel Compulsif

Audrey Kist^{1,2}, Michaël Pereira², Nathan Faivre², Julien Bastin¹, Mircea Polosan³

¹ Univ. Grenoble Alpes, Inserm, U1216, Grenoble Institut Neurosciences, 38000 Grenoble, France ; ² Univ. Grenoble Alpes, Univ. Savoie Mont Blanc, CNRS, LPNC, 38000 Grenoble, France ; ³ Univ. Grenoble Alpes, Inserm, U1216, CHU Grenoble Alpes, Grenoble Institut Neurosciences, 38000 Grenoble, France

Le Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC) est une maladie psychiatrique qui touche 1 à 3% de la population mondiale. Caractérisée par des pensées intrusives récurrentes indésirables et anxiogènes, les obsessions, et par des comportements ou actes mentaux répétitifs visant à obtenir l'anxiolyse, les compulsions, elle est très invalidante et dégrade fortement la qualité de vie des patients (Abramovitz, 2009).

La prise en charge comprend les thérapies cognitivo-comportementales, ainsi que les traitements médicamenteux (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine). En cas de résistance à ces approches et de handicap significatif, la stimulation cérébrale profonde est une stratégie thérapeutique prometteuse (Lozano, 2019). Cette technique consiste en l'implantation d'une électrode dans la zone cible afin d'appliquer un courant électrique à haute fréquence de façon chronique, ayant pour effet de moduler la cible ainsi que le réseau auquel elle appartient. Grenoble est un centre reconnu de traitement des TOC par la SCP ciblant le noyau sous-thalamique (NST ; Polosan, 2016 ; Chabardès, 2020). Cependant, les mécanismes cognitifs sous-tendant les effets thérapeutiques de la stimulation restent à préciser afin d'optimiser cette stratégie.

Historiquement considéré pour son rôle dans les fonctions motrices, le NST semble donc intervenir également dans les fonctions cognitives de haut niveau. De nombreux travaux confirment que le NST est relié à un vaste ensemble de structures notamment corticales (Baunez, 2011 ; Aron, 2016), et qu'il est impliqué dans le contrôle des impulsions et la prise de décision (Frank 2006 ; Bastin, 2014 ; Zavala, 2017 ; Atkinson-Clément, 2019). Dans cette recherche, nous explorons le rôle du NST dans des processus cognitifs pertinents pour le TOC : perception, confiance et prise de décision basée sur la valeur.

L'expérience requiert des sujets qu'ils prennent en compte différents stimuli visuels représentant gains, pertes et difficultés pour décider d'accepter ou non un challenge. Les patients TOC sont enregistrés en deux sessions consécutives, en et hors stimulation du STN, l'ordre étant randomisé et en double-aveugle. Les sujets sains (contrôles) sont enregistrés lors d'une session unique. Les données collectées sont multimodales : comportement, électroencéphalographie, oculométrie.

Selon les résultats préliminaires sur n=7 patients, la stimulation du NST affecterait la prise de décision. L'analyse par modèle mixte généralisé indique des effets simples des valeurs de gain, perte et difficulté sur la probabilité de décision positive (pour les trois, $p < 0.001$), mais aussi un effet d'interaction entre valeur de la perte et stimulation ($p = 0.006$).

Notre prochain objectif sera d'évaluer si cette différence peut être médiée par l'attention visuelle, grâce aux analyses portant sur la direction du regard, enregistrée lors de l'expérience grâce à l'oculographie.

Ainsi, la recherche permettra de caractériser avec précision les effets de la stimulation cérébrale du NST sur les fonctions cognitives de haut niveau chez les patients TOC, ce qui peut être complexe à évaluer en contexte purement clinique. Elle permettra de comprendre les mécanismes d'action sur les symptômes TOC, et plus largement de comprendre les corrélats neuroanatomiques de la perception et de la prise de décision chez le sujet sain également.

La solution TELECOVID-CARNOT: le module de télésuivi qui ouvre la porte à la télésurveillance intelligente au CHU de Grenoble-Alpes

*KOTZKI Sylvain, Direction des Services Numériques, CHUGA
BERGEON Stéphane, Institut Carnot LSI, UGA
VUILLERME Nicolas, Laboratoire AGEIS, Faculté de Médecine, UGA*

CONTEXTE Depuis mars 2020 près de 5,5 millions de français ont été contaminés par le SARS-CoV-2 et 460000 patients ont été hospitalisés. Pour faire face à cette situation exceptionnelle et anticiper les hospitalisations, le SAMU-38 et la Direction des Systèmes Numériques (DSN) du CHU de Grenoble-Alpes (CHUGA) ont développé un dispositif régional de télésuivi à domicile des patients à risque : la cellule COVIDADOM. Parmi les outils déployés pour cette cellule, le module TELESUIVI-CARNOT (TS-C) a été développé pour automatiser le suivi des patients à risque faible d'hospitalisation en leur proposant de remplir un auto-questionnaire en ligne et en exploitant informatiquement les réponses afin de faciliter le suivi de ces patients. Le projet que nous présentons ici est une étude de preuve de concept d'exploitation intelligente et automatisée de données structurées produites par des patients simulés depuis le portail MyCHUGA.

MATERIEL & METHODE L'outil TS-C, développé au second semestre 2020 par la DSN et l'Institut CARNOT-LSI dans le cadre de la cellule COVIDADOM, s'appuie sur le dossier patient EASILY et le portail de service en ligne MyCHUGA. Il comprend : 1) un programme de production automatisée de questionnaires dans un format XML compatible avec les modules du portail MyCHUGA; 2) un connecteur FTP pour collecter les fichiers XML stockés sur le portail et contenant les réponses des patients; et 3) un service d'extraction, de transformation et de stockage local des données.

Pour ce projet nous avons simulé un questionnaire à partir de questions fournies par les médecins responsables de COVIDADOM. Nous avons généré 500 identités irréelles de patients que nous avons inclus fictivement dans le suivi. Enfin nous avons simulé une réponse par patient pour générer 500 fichiers dans la base de données du portail MyCHUGA.

RESULTATS Les 500 fichiers ont pu être récupérés depuis le serveur MyCHUGA et déposés dans une base de données hébergée au CHUGA. 100% des réponses contenues dans les fichiers ont pu être extraites, nettoyées et chargées dans une seconde base de données. Ces dernières ont été mises à disposition depuis un tableau de bord dynamique publié sur l'intranet du CHUGA. Ce tableau de bord a été paramétré pour générer des alertes en cas de réponses inquiétantes, présenter les données de suivi individuel et produire des indicateurs de suivi global.

CONCLUSION Le module TS-C a été développé initialement pour compléter le dispositif de télésuivi des patients positifs à la COVID-19 sans risque d'hospitalisation. Ici nous avons démontré la faisabilité 1) de la création automatisée de formulaires compatibles avec le portail MyCHUGA ; 2) de l'importation des fichiers-réponses dans le système d'informations hospitalier ; et 3) du traitement des données brutes avec mise à disposition en temps réel.

Ainsi, TELECOVID-CARNOT est le seul module de télémedecine permettant l'exploitation intelligente et automatisée de données produites depuis le portail MyCHUGA destiné aux patients. Cet outil est un prérequis indispensable pour les futurs projets de télésurveillance de patients à domicile pour lesquels un recueil intelligent, automatisé et synchronisé des données est nécessaire.

Impact de l'admission directe en salle d'IRM des AVC sur les délais intra-hospitaliers et le pronostic fonctionnel

Loïc Legris, Sylvie Grand, Matthieu Roustit, Vivien Brenckmann, Isabelle Favre-Wiki, Olivier Detante, Jérémie Papassin

*Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes
Boulevard de la Chantourne, 38090 Grenoble Cedex*

Contexte et objectifs : La prise en charge rapide des infarctus cérébraux est fondamentale. L'efficacité de la thrombolyse intraveineuse (TIV) et/ou de la thrombectomie mécanique (TM) est fortement corrélée aux temps de prise en charge. Le délai maximum recommandé entre l'admission du patient et la TIV, ou « door-to-needle time » (DTN), est de 60 minutes. Nous avons étudié l'impact d'un protocole d'admission directe en salle d'IRM ayant pour objectif de réduire drastiquement les délais intra-hospitaliers.

Méthodes : Le nouveau circuit patient comprenait une pré-notification de l'équipe mobile de neurologie, et l'admission directe des alertes AVC en salle d'IRM, sans passer par le service des urgences. Nous avons ainsi comparé un groupe intervention (patients pris en charge via le nouveau circuit) et un groupe témoin (patients admis via le flux standard) afin d'évaluer l'efficacité de la filière. Les délais intra-hospitaliers, les paramètres cliniques (échelle NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale) et fonctionnels (échelle de Rankin modifiée, mRS) ont été observés. Le critère de jugement principal était la proportion de patients avec un DTN ≤ 60 minutes.

Résultats : Parmi 308 patients traités par TIV et/ou TM, 62 ont été admis directement en salle d'IRM. La proportion de patients avec DTN ≤ 60 minutes était plus élevée dans le groupe intervention par rapport au groupe témoin (82,5% vs 17,8%, $p < 0,001$), et le DTN médian plus faible (45min vs 75min, $p < 0,001$). La proportion de patients présentant une amélioration clinique à 24h de l'admission est supérieure dans le groupe intervention (64,5% vs 43,5%, $p = 0,002$). Malgré un bénéfice sur le handicap à la sortie (mRS [0-2, définissant l'indépendance fonctionnelle] : 66,1% vs 51,2%, $p = 0,003$), la différence n'était plus statistiquement significative à 6 mois (68,4% vs 57,4%, $p = 0,1$).

Conclusion : L'admission directe en salle d'IRM des alertes AVC est associée à une diminution importante des temps de traitement ainsi qu'à un pronostic fonctionnel plus favorable à court terme.

HUMAN AGAINST GRAVITY: BRAIN NETWORKS OF GRAVICEPTION ANALYZED FROM A SERIES OF 170 POST STROKE INDIVIDUALS

*LEMAIRE Camille (MD), PISCICELLI Céline (PhD), DAI Shenhao (MD), BACIU Monica (MD, PhD),
DETANTE Olivier (MD, PhD), PÉRENNOU Dominic (MD, PhD)
Laboratoire Psychologie et NeuroCognition, CNRS
CHU Grenoble Alpes, Service de MPR neurologique, 38000 Grenoble, France*

Lateropulsion is a postural behavior frequently observed after hemisphere stroke, especially after right hemisphere stroke where its prevalence reaches about 10 to 60 %. It is now considered as a trinity associating at various degrees a lateral body tilt, a spontaneous active pushing, and a resistance to passive corrections. Patients actively align their body posture onto a wrong internal reference of verticality, tilted the side opposite the stroke. Better knowing which structures of the cerebral hemispheres, when damaged, induce a contralesional lateropulsion is a way to explore the neural bases of the graviception, and beyond the brain interface between perception and action with respect to gravity. Surprisingly few studies have investigated these mechanisms, and none comprehensively with careful statistical analyses of grey and white matter on a large series of individuals. This is the objective of the present study. This is a large cohort of 170 individuals (80 rights, 90 lefts) with both MRI and an evaluation of lateropulsion (with SCP scale), in a subacute stage after a first hemisphere stroke. To analyze relationships between lateropulsion and damaged structures, same procedure was run for grey matter (from lesions' drawing) and white matter (from disconnectome maps computed on BCBtoolkit software). This procedure was based on mass univariate voxel-based lesion-symptom mapping. VLSM analysis reveals a strong association between lateropulsion and several key structures of the right hemisphere. For the grey matter were strongly involved, the putamen, the posterior insula and the caudate nucleus. For the white matter the study revealed a dramatic alteration of thalamo-insular projections, with alterations of cortico-spinal tract and internal capsule. No structure of the left hemisphere was significantly associated with lateropulsion. This is the first study that investigates and identifies neural bases and brain disconnection involved in lateropulsion, from a large cohort of 170 individuals tested at the subacute stage after a first hemisphere stroke and with a robust lesion analysis. We analyzed both grey and white matter. The putamen, the posterior insula, the caudate nucleus, thalamo-insular projections, cortico-spinal tract and internal capsule were significantly associated with lateropulsion. These brain structures contribute to the construction and updating of the sense of the upright and support the motor command. A better understanding of the neuroanatomical basis of lateropulsion could help shape novel interventions.

Evaluation of anti-HMGB1 and anti-C1s auto-antibodies for the diagnosis and follow-up of systemic lupus erythematosus

Benoit Lohberger-Timsit^{1,2}, Jean-Baptiste Reiser³, Giovanna Clavarino¹, Françoise Sarrot-Reynaud², Véronique Rossi³, Jean-Yves Cesbron¹, Christine Gaboriaud³, Nicole Thielens³, Chantal Dumestre-Pérard^{1,3}

¹Laboratoire d'Immunologie, Pôle de Biologie, CHU Grenoble Alpes, CS 10217, 38043 Grenoble Cedex 9, France.

²Service de Médecine Interne, CHU Grenoble Alpes, CS 10217, 38043 Grenoble Cedex 9, France.

³Univ. Grenoble Alpes, CNRS, CEA, IBS, F-38000 Grenoble, France

Background

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease, characterized by the presence of circulating autoantibodies directed against self-antigens. Defect in dying cells clearance is suggested to be involved in SLE pathogenesis. Recent studies showed involvement of HMGB1, a nuclear protein which can act as an alarmin when released into the extracellular milieu and anti-HMGB1 autoantibodies (Abs) among SLE patients. On the other hand, C1s protease, catalytic arm of the complement system, is able to inactivate HMGB1 and anti-C1s Abs have also been described in SLE.

According to these data, we aimed to assess anti-HMGB1 and anti-C1s Abs relevance for diagnosis and follow-up in SLE patients.

Methods

Anti-HMGB1 and anti-C1s Abs were measured in 73 SLE patients' sera by ELISA. 24/73 patients had quiescent disease. Of 49/73 patients with active disease, 25 had nephritic exacerbation and 24 had rheumatoid exacerbation. Antibody specificity was also investigated in 8 and 7 patients highly positives for anti-HMGB1 and anti-C1s Abs respectively, using different fragments of HMGB1 and C1s.

Results

Of the 73 SLE patients, 10% (8/73) and 15% (11/73) presented anti-HMGB1 and anti-C1s Abs respectively; majority of them with active disease (6/8; 11/11).

Interestingly, rheumatoid exacerbation was significantly associated with the presence of anti-HMGB1 Abs ($p < 0.0001$), whereas nephritic exacerbation was significantly associated with the presence of anti-C1s Abs ($p < 0.0001$).

Moreover, anti-C1s Abs positively correlated with anti-dsDNA Abs ($r = 0,51$; $p < 0,001$) and SLEDAI ($r = 0,47$; $p < 0,001$).

Regarding antibodies specificities, all tested anti-HMGB1 (8/8) and anti-C1s (7/7) Abs targeted HMGB1 BoxA and C1s catalytic CCP2-SP domains, respectively.

Conclusion

Anti-HMGB1 and anti-C1s Abs might be interesting new biomarkers for diagnosis and follow-up as they were found more frequently in active than in quiescent SLE patients, even though anti-dsDNA antibodies were absent in some patients. However, additional longitudinal studies are needed to validate the diagnostic and/or prognostic role of these antibodies in SLE.

These antibodies should also be investigated in other autoinflammatory diseases in order to assess their specificity for SLE.

References

1. Abdulahad DA, Westra J, Bijzet J, Limburg PC, Kallenberg CG, Bijl M. High mobility group box 1 (HMGB1) and anti-HMGB1 antibodies and their relation to disease characteristics in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2011 May 6;13(3):R71
2. He S, Lin YL. In vitro stimulation of C1s proteolytic activities by C1s-presenting autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 1998 May 1;160(9):4641-7

Reported Adverse Drug Reactions associated with the use of Hydroxychloroquine and chloroquine during the COVID-19 pandemic

*Justine PEREZ, Matthieu ROUSTIT, Marion LEPELLEY, Bruno REVOL, Jean-Luc CRACOWSKI, Charles KHOURI
Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance - CHU GRENOBLE ALPES
Laboratoire : INSERM UMR 1042 - HP2 (ROUSTIT M, REVOL B, CRACOWSKI JL, KHOURI C)*

A few weeks after the beginning of the outbreak of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 uncontrolled trials and in vitro studies suggested that chloroquine and hydroxychloroquine may have efficacy in treating coronavirus disease 2019. Although very preliminary, the results of these studies received extraordinary media coverage and several high-profile figures, including some health regulatory authorities, endorsed the use of chloroquine and hydroxychloroquine. This led to a huge demand for and substantial use of these drugs (80-fold increase in new prescriptions for hydroxychloroquine between March 2019 and March 2020). However, major clinical trials have concluded that hydroxychloroquine and chloroquine are unlikely to be effective in treating or preventing COVID-19, leading the U.S. Food and Drug Administration to suspend its emergency use authorization for these drugs on 15 June 2020. Nevertheless, little is known about the impact of their massive use on the number and nature of induced adverse drug reactions (ADRs).

We use the FDA Adverse Event Reporting System database to quantify the change in number and type of reported ADRs associated with hydroxychloroquine and chloroquine since the beginning of the outbreak, compared with 2018 and 2019. We extracted 21 305 reports of 152 201 suspected ADRs between 2018 and 2020.

The number of reported ADRs for chloroquine and hydroxychloroquine more than doubled in 2020 compared with the same months in 2018 and 2019. The most represented countries in 2020 were Canada, the United States, France, Spain, and Italy. Of ADRs reported in 2020, 97.1% were considered serious whereas 73.4% and 84.8% were defined as serious in 2018 and 2019. Likewise, 5.1% of reported cases (n= 589) in 2020 were fatal, compared with 3.1% (n= 147) in 2018 and 1.9% (n= 97) in 2019. The types of ADRs seemed to be similar over time. However, a higher proportion of reported events in some categories, such as cardiac disorders, were fatal. Although the ages of patients who reported ADRs were similar in the 3 periods studied, the proportion of reported ADRs was greater among men in 2020 compared to 2018 and 2019.

Our results show an increase in reported ADRs associated with hydroxychloroquine and chloroquine use during the first months of the SARS-CoV-2 outbreak, when use of these medications was substantially higher. Reported ADRs seemed to be concomitant with positive endorsements by public leaders, media, or health regulatory authorities. The countries in 2020 with the highest reported ADRs were also those most affected by the virus during this period. Despite the FDA's revocation of its emergency use authorization, the number of reported ADRs remained high. The higher proportion of serious and fatal events observed in 2020 has several explanations, including changes in patient characteristics, comorbid conditions, and coprescription with other medications that may interact with these drugs, as well as higher dosages or drug pharmacokinetic modifications in patients with COVID-19. Interpretation of the results is limited by underreporting and selective reporting of ADRs in pharmacovigilance databases, and some cases may have been confounded by prescription indication or patients' underlying conditions.

Association of facial paralysis with mRNA COVID-19 vaccines: a disproportionality analysis using the World Health Organization pharmacovigilance database

Lucie Renoud, Charles Khouri, Bruno Revol, Marion Lepelley, Justine Perez, Matthieu Roustit, Jean-Luc Cracowski

Centre Régional de Pharmacovigilance, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes (Renoud, Khouri, Revol, Lepelley, Perez, Cracowski) ; Département de Pharmacologie Clinique, Inserm CIC1406, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes (Khouri, Roustit) ; Laboratoire Inserm UMR U 1300-HP, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes (Khouri, Revol, Roustit, Cracowski)

During the pivotal phase 3 clinical trials of mRNA COVID-19 vaccines, several cases of facial paralysis have been observed in the vaccine groups (7 of 35 654) compared to 1 case among people who received placebo (1 of 35 611). We thus explored this potential safety signal through a disproportionality analysis using the World Health Organization pharmacovigilance database, Vigibase.

Disproportionality analyses are hypothesis-generating methods that aim to detect putative associations between drugs and adverse drug reactions. Such methods quantify the extent to which a drug–event combination occurs disproportionately compared with what would be expected in the absence of any association. In this study, we generated disproportionality signals through the Bayesian neural network method, which was deemed significant if the lower boundary of the 95% credibility interval of the Information Component ($IC_{0.25}$) was greater than 0. We performed 4 analyses with 2 control groups (all other viral vaccines and restricted to influenza vaccines) and 2 facial paralysis definitions (broad and narrow). All analyses were adjusted for sex and age.

On March 9, 2021 among the 133 883 cases of adverse drug reactions reported with mRNA COVID-19 vaccines in Vigibase, we identified a total of 844 (0.6%) facial paralysis-related events, including 683 cases of facial paralysis, 168 cases of facial paresis, 25 cases of facial spasms and 13 cases of facial nerve disorders (some adverse events were coreported in the same case). Of the 844 patients, 572 patients were female (67.8%), and the median (interquartile range) age was 49 years (39–63) years. The median (range) time to onset was 2 (0–79) days. Moreover, we identified 5734 (0.5%) and 2087 (0.7%) cases of facial paralysis among the 1265 182 cases of adverse drug reactions reported with other viral vaccines and the 314 980 cases reported with influenza vaccines. We did not detect any signal of disproportionality of facial paralysis for broad and narrow definitions vs other viral vaccines ($IC_{0.25} = -0.01$ and $IC_{0.25} = -0.06$) or influenza vaccines alone ($IC_{0.25} = -1.36$ and $IC_{0.25} = -0.32$).

Facial paralysis can be observed in the context of many conditions, such as viral infections, traumatic injury, cancers, hormonal changes during pregnancy, idiopathic causes (Bell palsy). Isolated facial paralysis after vaccination has been reported as case reports for decades with almost all viral vaccines, and it is thought to be immune mediated or induced by viral reactivations. When compared with other viral vaccines, mRNA COVID-19 vaccines did not display a signal of facial paralysis. As of March 9, 2021, more than 320 million COVID-19 vaccine doses had been administered worldwide. Despite selective reporting and a potential delay in reporting and transferring cases among pharmacovigilance databases, the reporting rate of facial paralysis after mRNA COVID-19 vaccination found in the present study is not higher than that observed with other viral vaccines. Although we adjusted for sex and age, residual confounding and reporting bias may influence the results. To conclude, if an association between facial paralysis and mRNA COVID-19 vaccines exist, the risk is likely very low, as with other viral vaccines.

Impact d'un programme d'analyse bibliographique sur un site internet dédié (Bibliovid) sur les changements de pratiques des professionnels de santé prenant en charge les patients infectés par le SARS-CoV-2 : étude multinationale transversale

Jessica Richoux¹, Martine Reynaud-Gaubert^{1,2}, Alexandre Bellier^{3,4}

¹ Département de maladies pulmonaires rares, centre de référence mucoviscidose, Hypertension Pulmonaire ; Centre de transplantation pulmonaire -Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille (AP-HM), CHU Nord, Marseille, France

² Université Aix-Marseille, Marseille, France

³ Service d'Epidémiologie et évaluation médicale, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France

⁴ Equipe BCM (laboratoire TIMC-IMAG), UMR 5525, CNRS - Université Grenoble Alpes, France

Introduction. — En Décembre 2019, une maladie infectieuse émergente appelée maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) apparaît à Wuhan, Chine, avant de se propager dans le monde entier. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qualifie cette maladie d'urgence de santé publique de portée internationale le 30 Janvier 2020. Une vague de désinformation et de "fake news" touche rapidement le monde scientifique du fait d'une évolution exponentielle des publications de qualité variable avec parfois des points de vue et résultats opposés, compliquant la prise de décisions fondées sur les preuves au lit du malade.

Objectifs — Etudier l'impact d'un programme d'analyse bibliographique sur les pratiques des professionnels de santé prenant en charge les patients infectés par le SARS-CoV-2.

Méthodes — Nous avons conduit une étude multinationale transversale basée sur un questionnaire à l'attention de professionnels de santé prenant en charge les patients infectés par le SARS-CoV-2 durant la première vague de l'épidémie utilisant un programme d'analyse bibliographique sur un site internet dédié gratuit (Bibliovid) pour mesurer l'impact de la fréquence d'utilisation de cet outil sur la rédaction et l'actualisation de protocoles de prise en charge, les changements de pratiques individuelles et au sein du service, l'uniformisation des pratiques, le gain de temps et la revue de la littérature à travers un score sur 70 points.

Résultats — Le coefficient alpha de Cronbach du questionnaire était de 0.78 (IC95%, 0.77–0.79). Le score total moyen était significativement plus élevé dans le groupe utilisateurs fréquents comparativement au groupe à faible utilisation (48.4 ± 12.8 vs 39 ± 12 ; $p < .001$) en analyse multivariée. Une relation significative était retrouvée entre l'impact sur les changements de pratiques (score total) et la participation habituelle du professionnel de santé au développement de protocoles de prise en charge ($p = 0.009$) et à la logistique de l'unité clinique ($p = 0.003$).

Conclusion — Cette étude a démontré que la solidarité, à travers des partenariats inter-professionnels, permet la construction d'outils innovants pouvant lutter contre la désinformation et avoir un impact sur les pratiques des professionnels de santé en première ligne avec toutefois un challenge concernant sa durabilité pouvant s'appuyer sur des systèmes automatisés d'intelligence artificielle.

Comparison of Trans-Arterial Chemoembolization and Bland Embolization for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Analysis

Gael S Roth 1,2,3*, Maxime Benhamou 4*, Yann Teyssier 2,5, Arnaud Seigneurin 2,6, Melodie Abousalihac 1,2, Christian Sengel 5, Olivier Seror 4,8,9, Julien Ghelfi 2,3,5, Nathalie Ganne-Carrié 2,3,4, Samia Rekik 7, Lorraine Blaise 7, Olivier Sutter 4,8,9, Thomas Decaens 1,2,3*, Jean-Charles Nault 7,8,9*

1. Clinique universitaire d'Hépatogastroentérologie et Oncologie digestive, CHU Grenoble-Alpes.
2. Faculté de médecine, Université Grenoble-Alpes.
3. Institute for Advanced Biosciences - INSERM U1209/CNRS UMR 5309/Université Grenoble-Alpes.
4. Service de radiologie, Hôpital Jean Verdier, Hôpitaux Universitaires Paris-Seine-Saint-Denis, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris, Bondy, France.
5. Clinique Universitaire de Radiologie et Imagerie Médicale, Pôle Imagerie, CHU Grenoble-Alpes
6. Service d'Évaluation Médicale - CHU Grenoble-Alpes.
7. Service d'hépatologie, Hôpital Jean Verdier, Hôpitaux Universitaires Paris-Seine-Saint-Denis, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris, Bondy, France.
8. Unité de Formation et de Recherche Santé Médecine et Biologie Humaine, Université Paris 13, Paris.
9. Centre de Recherche des Cordeliers, Inserm, Sorbonne Université, Université Paris, INSERM UMR 1138 Functional Genomics of Solid Tumors laboratory, F-75006, Paris, France.

*Equally contributed

Introduction: No definitive conclusion could be reached about the role of chemotherapy in adjunction of embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC). We aim to compare radiological response, toxicity and long-term outcomes of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) treated by trans-arterial bland embolization (TAE) versus trans-arterial chemoembolization (TACE).

Method: We retrospectively included 265 patients with HCC treated by a first session of TACE or TAE in two centers. Clinical and biological features were recorded before the treatment and radiological response was assessed after the first treatment using modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) criteria. Correlation between the treatment and overall, progression-free and transplantation-free survival was performed after adjustment using a propensity score matching.

Results: 86 patients were treated by bland embolization and 179 patients by TACE, including 44 patients with drug-eluting beads and 135 with lipiodol TACE, 89.8% of patients were male with a median age of 65 years old. Cirrhosis was present in 90.9% of patients with a Child Pugh score A in 84% of cases. After adjustment, no difference in the rate of AE, including liver failure, was observed between the two treatments. TACE was associated with a significant increase in complete radiological response (odds ratio (OR) = 8.5 (95% confidence interval (CI): 2.8–25.4)) but not in the overall response rate (OR = 2.2 (95% CI = 0.8–5.8)). No difference in terms of overall survival ($p = 0.3905$), progression-free survival ($p = 0.4478$) and transplantation-free survival ($p = 0.9020$) was observed between TACE and TAE.

Conclusion: TACE was associated with a higher rate of complete radiological response but without any impact on overall radiological response, progression-free survival and overall survival compared to TAE.

Influence of sarcopenia on radiological response and survival outcomes of trans-arterial (chemo)embolization for hepatocellular carcinoma

Gael S Roth 1,2,3*, Yann Teyssier 2,4*, Maxime Benhamou⁵, Melodie Abousalihac 1,2, Arnaud Seigneurin^{2,6}, Christian Sengel 4, Olivier Seror^{6,8,9}, Julien Ghelfi^{2,3,4}, Nathalie Ganne-Carrié 2,3,4, Elia Gigante⁷, Lorraine Blaise⁷, Olivier Sutter^{6,8}, Thomas Decaens^{1,2,3*}, Jean-Charles Nault 7,8,9*

1. Clinique universitaire d'Hépatogastroentérologie et Oncologie digestive, CHU Grenoble-Alpes
 2. Faculté de médecine, Université Grenoble-Alpes
 3. Institute for Advanced Biosciences - INSERM U1209/CNRS UMR 5309/Université Grenoble-Alpes
 4. Clinique Universitaire de Radiologie et Imagerie Médicale, Pôle Imagerie, CHU Grenoble-Alpes
 5. Unité de radiologie interventionnelle, Hôpital Avicenne, Hôpitaux Universitaires Paris-Seine-Saint-Denis, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris, Bobigny, France.
 6. Département de Santé publique - CHU Grenoble-Alpes
 7. Service d'hépatologie, Hôpital Avicenne, Hôpitaux Universitaires Paris-Seine-Saint-Denis, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris, Bobigny, France.
 8. Unité de Formation et de Recherche Santé Médecine et Biologie Humaine, Université Paris 13, Paris
 9. Centre de Recherche des Cordeliers, Inserm, Sorbonne Université, Université Paris, INSERM UMR 1138 Functional Genomics of Solid Tumors laboratory, F-75006, Paris, France.
- *Equally contributed

Introduction: Sarcopenia is an indirect marker of malnutrition assessable on CT-scan. The aim of this study is to evaluate the impact of sarcopenia on tumor response and survival outcomes in patients with hepatocellular carcinoma treated by trans-arterial (chemo)-embolization.

Methods: Patients treated by a first session of trans-arterial (chemo)embolization between 2007 and 2013 and with pre- and post-therapeutic CT-scans available were included. Sarcopenia was assessed using muscle area in L3, and radiological response was measured according to mRECIST criteria. The relationship between variables and clinical events was assessed by the Kaplan Meier Method, the log rank test and uni/multivariate analysis with the Cox Model.

Results: 225 patients were treated by trans-arterial embolization (n=71) or trans-arterial chemoembolization (n=154) for hepatocellular carcinoma classified BCLC stage A (27.5%), B (55%) and C (16.8%). Median overall survival and progression-free survival were 24.3 months and 9.4 months respectively. 23% of patients harbored a complete response, 39% a partial response, 23% a stable disease and 15% a progression. Sarcopenia was present in 57.7% of the patients. It was associated with a higher rate of progressive disease (19% versus 8%, P=0.0236), a shorter progression-free survival (8.3 months vs 13.2 months, P=0.0035), and a shorter median overall survival (19.4 months vs 35.5 months, P=0.0149). In multivariate analysis, sarcopenia (HR=1.87, CI95%:1.09-3.17) and largest nodule's size (HR=1.0087, CI95%:1.003-1.015) were independently associated with a higher risk of death.

Conclusion: Sarcopenia is associated with tumor progression and death after trans-arterial (chemo)-embolization for hepatocellular carcinoma.

Prise en charge de la douleur pré-opératoire après une fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez des patients de 75 ans et plus, présentant des troubles neuro-cognitifs

Mathilde RUEL, Bastien BOUSSAT, Mehdi BOUDISSA, Virginie GARNIER, Catherine BIOTEAU, Jérôme TONETTI, Régis PAILHE, Gaëtan GAVAZZI, Sabine DREVET

Introduction : Les patients présentant des troubles neuro-cognitifs (TNC) ont un risque 3 fois plus important de fracture de l'extrémité supérieure du fémur (FESF) qu'une population témoin du même âge. Quel que soit le statut cognitif, une douleur pré-opératoire mal équilibrée est un facteur de risque de survenue de confusion, de mauvais pronostic fonctionnel et de douleur chronique. Cependant les patients avec TNC, recevraient 20 à 60 % d'antalgiques en moins que les patients sans TNC. A notre connaissance, la gestion de la douleur en phase pré-opératoire d'une FESF a peu été étudiée, notamment chez des patients de 75 ans et plus.

Matériel et méthode : Etude rétrospective descriptive monocentrique réalisée dans une unité d'orthogériatrie sur une cohorte de patients consécutifs de 75 ans et plus, hospitalisés pour une FESF entre le 09.10.2018 et le 13.05.2019. L'objectif principal était de comparer la prise en charge antalgique pré-opératoire d'une FESF, chez des patients de 75 ans et plus avec ou sans TNC. Le critère de jugement principal était la quantité d'opioïdes forts administrée en équivalent morphinique en milligramme par jour. Nos objectifs secondaires étaient de comparer sur la période pré-opératoire et les 3 premiers jours post-opératoire : l'évaluation de la douleur, la quantité de paracétamol administrée, la survenue d'une confusion, et l'administration de psychotrope. Le groupe de patients avec TNC était défini par des patients avec des TNC modérées à sévères diagnostiqués en pré-fracturaire (MMSE<20/30). Le seuil de significativité retenu des tests était $p < 0,05$.

Résultats : Notre population de 69 patients avait un âge médian de 90 ans et 46% présentait des TNC. Sur la période étudiée, les patients avec TNC recevaient en moyenne 13.1mg/j d'opioïdes forts et ceux sans TNC, 10.8mg/j ($p=0.38$). En pré-opératoire, l'évaluation de la douleur par l'échelle numérique ($p=0.97$) et la quantité de paracétamol administrée ($p=0.83$) étaient comparables entre nos 2 groupes. Les mêmes constatations étaient observées au cours des 3 premiers jours post-opératoire. Les patients avec TNC présentaient plus fréquemment une confusion per hospitalière ($p < 0.01$) et recevaient plus de psychotrope en post-opératoire ($p=0.025$).

Conclusion : Avec ou sans TNC, les patients de plus de 75 ans hospitalisés en unité d'orthogériatrie pour une FESF ont reçu la même quantité moyenne journalière d'opioïdes forts en péri-opératoire. Cependant les quantités d'antalgiques administrées étaient insuffisantes au regard des prescriptions médicales et des recommandations pour les deux groupes de patients. Il semble aussi nécessaire de s'interroger sur les raisons de cette différence entre les doses prescrites et les doses administrées aux patients.

LOCKTOX : Impact of COVID-19 Lockdown on Psychoactive Substances Intoxications : a Monocentric Retrospective Study

Aurélien Spinelli¹, Theo Willeman¹, Matthieu Roustit², Françoise Stanke-Labesque^{1, 3}

¹ Pharmacology, Pharmacogenetics and Toxicology Laboratory, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France.

² Clinical Investigation Center, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France.

³ INSERMU1042, Grenoble, France.

Introduction: Following the COVID-19 outbreak, restrictive measures, such as lockdown, were implemented in France in 2020. Several studies have described an increased prevalence of psychoactive substances use during periods of lockdown, including alcohol, cannabis, cocaine or anxiolytics.

Objectives: In order to improve the epidemiological knowledge of psychoactive substances consumption changes following lockdowns, the LOCKTOX study aimed to assess the impact of lockdown on the routine care profile of toxicological screenings performed in patients from the emergency ward (EW) and intensive care units (ICU) at CHUGA, France during the lockdowns.

Materials and methods: The study was retrospective, monocentric, and compared daily care toxicology biological tests performed in pediatric and adult EW and ICU in 2018, 2019 and 2020. To be included, patients needed to be at least 12 years-old and to have at least one toxicology test. Toxicological tests included drug of abuse urinary immunoassay, alcohol blood level and toxicological blood and urine screenings. A multivariate analysis of the different intoxications by a generalized linear model was carried out by taking into account the age class, the sex and the confinement by considering that the distribution follows a Poisson distribution. A p-value lower than 5% allows to establish the significance of the statistical test. Data management was performed using Excel®. All the statistical analyses were carried out on an open-access software using the R language (Jamovi®). This study was approved by the local ethic committee.

Results :

We included 13910 samples from 11786 patients. Populations were homogenous in the three years studied in terms of sex repartition and age. About 64% were male and 25% were 12-25 years-old. About 12% of the samples were from patients hospitalized in ICU. 23% of the patients showed poisoning recurrences. The statistical analysis revealed an increased frequency of positive toxicological test during the lockdown period (OR 1,142, adjusted $P = 0,026$) compared with the period before COVID-19. The frequency of polyintoxications also rose during this period (OR 1,433, adjusted $P = 0,004$), especially in the youngest part of the population (12-25 years) (OR 1,695, $P = 0,004$). The young female patients were also at risk with an increased polyintoxications frequency (OR 1.647, $P = 0,024$).

Conclusions:

This study improves our epidemiological knowledge of the use of psychoactive substances impacted by the 2020 lockdowns. It represents a support for efficient prevention by addictologists and physicians, in a context of public health issue.

Congenital sacrococcygeal teratoma: a surgical prognostic classification

*P.-L. Vérot, P.-Y. Rabattu, R. Faguet, Y. Robert, M. Pons, F. Varlet, P.-Y. Mure
C. Piolat
Service de chirurgie pédiatrique
CHU Grenoble Alpes
04 76 76 59 00*

Purpose:

The aim of the study was to describe a surgical prognostic classification of neonates with sacrococcygeal teratoma (SCT).

Methods:

A regional multicentric retrospective study was performed, including 61 neonates operated on for a SCT in the neonatal period in the four university hospitals of Auvergne-Rhône-Alpes region, France, between 2002 and 2020. Four clinical prognostic criteria were used: prematurity, tumor diameter of 10 cm or greater, predominantly tissular tumor and need for a surgical resection in emergency. Two groups were designed: A – none or only one criterion, B: two criteria or more.

Results:

Per-operative and post-operative mortality, length of stay in intensive care unit, length of mechanical ventilation, need for blood transfusion, surgical complication and recurrence rate were higher in group B. An immature tumor contingent was more often found in group B.

Conclusion:

Neonates with SCT are more at risk of morbidity, mortality and recurrence if they have two or more criteria among prematurity, tumor of more than 10 cm diameter, solid component and need for an emergency surgery. This prognostic classification may help surgeons to perform optimal care in these neonate patients with adequate parents' information.

Recherche fondamentale

(RF01-RF05)

Associations between specific IgE sensitization to 26 respiratory allergen molecules and HLA class II alleles in the EGEA cohort

Hubert Gheerbrant¹, Alicia Guillien, Raphaël Vernet, Christian Lupinek, Christophe Pison, Isabelle Pin, Florence Demenais, Rachel Nadif, Jean Bousquet, Winfried F Pickl, Rudolf Valenta, Emmanuelle Bouzigon and Valérie Siroux

¹University Grenoble Alpes, Inserm, CNRS, IAB, Team of Environmental Epidemiology Applied to Reproduction and Respiratory Health, 38000 Grenoble, France.

Background: Allergy, the most frequent immune disorder affecting 30% of the world's population, is the consequence of immunoglobulin E (IgE) sensitization to allergens. Among the genetic factors suspected to be involved in allergy, the HLA class-II genomic region is a strong candidate.

Objective: To assess the association between HLA class-II alleles and specific IgE (sIgE) sensitization to a large number of respiratory allergen molecules.

Methods: The analysis relied on 927 participants of the EGEA cohort, including 497 asthmatics. The study focuses on 26 aeroallergens recognized by sIgE in at least 5% of the study population (determined with the MEDALL chip with sIgE \geq 0.3 ISU) and 23 imputed HLA class-II alleles. For each sIgE sensitization and HLA class-II allele, we fitted a logistic regression model accounting for familial dependence and adjusted for gender, age and genetic principal components. P-values were corrected for multiple comparisons (False Discovery Rate).

Results: Most of the 19 statistically significant associations observed regard pollen allergens (mugwort Art v1, olive tree Ole e 1, timothy grass Phl p2, Phl p5 and plantain Pla l1), 3 were mold allergen (*Alternaria* Alt a 1) and a single one regards house dust mite allergen (Der p7). No association was observed with pet allergens. The strongest associations were found with mugwort Art v1 (OR=5.42 (95%CI, 3.30;8.88), 4.14 (2.65;6.47), 3.16 (1.88;5.31) with DQB1*05:01, DQA1*01:01 and DRB1*01:01 respectively).

Conclusion: Our results support the important role of HLA class-II alleles as immune response genes predisposing their carriers for sensitization to various major pollen allergens.

Does environmental water support the survival of *Francisella tularensis*, the etiological agent of tularemia?

Aurélie Hennebique^{1,2}, Camille D. Brunet², Julien Peyroux², Masa Knezevic³, Marina Santic³, Isabelle Pelloux¹, Yvan Caspar^{1,2}, Sandrine Boisset^{1,2}, Max Maurin^{1,2}

¹ Centre National de Référence des *Francisella*, Institut de Biologie et de Pathologie, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes, Grenoble, France.

² Laboratoire TIMC-IMAG, UMR5525, Centre National de la Recherche Scientifique, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France.

³ Faculty of Medicine, University of Rijeka, Department of Microbiology and Parasitology, Rijeka, Croatia

Background

Tularemia is a zoonosis, caused by the bacterium *F. tularensis*, for which the CHU Grenoble Alpes is the national reference center. Two subspecies of *F. tularensis* are associated with human tularemia: *F. tularensis* subsp. *tularensis* (type A), the most virulent, only present in North America; and *F. tularensis* subsp. *holarctica* (type B), less virulent, located in all northern hemisphere and Australia. The last subspecies, *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* has never been associated with human infections. Human contamination mainly occurs through contact with wildlife animals or arthropod bites. Tularemia can also be a water-borne disease. However, *F. tularensis* mechanisms of survival in aquatic environments are poorly characterized. Other *Francisella* species, such as *F. philomiragia* and *F. novicida*, are aquatic bacteria and can be occasionally responsible for human diseases in case of immunosuppression or of particular aquatic exposure.

Methods

Firstly, using *in vitro* models, we investigated interactions of *F. tularensis* subsp. *holarctica*, *F. novicida* and *F. philomiragia* with amoebae of the *Acanthamoeba* species.

Secondly, we conducted an environmental study by collecting surface water samples in a tularemia endemic region in France. We investigated the presence of *F. tularensis* and other *Francisella* species in water using a set of three qPCRs. ISFtu2-qPCR targets *Francisella* sp.; Tul4-qPCR targets *F. tularensis* (i.e. *F. tularensis* subsp. *tularensis*, *F. tularensis* subsp. *holarctica* and *F. tularensis* subsp. *mediasiatica*) and *F. novicida*; and Type B-qPCR targets *F. tularensis* subsp. *holarctica*, the only tularemia agent in France.

Results

In amoeba plate screening tests, all the *Francisella* species tested resisted the attack by amoebae. In infection model, focusing on strictly intra-amoebic growth, none of the *Francisella* species tested displayed any intra-amoebic multiplication. In co-culture models, focusing both on intra and extra-amoebic bacterial multiplication, the amoebae favoured *Francisella* sp. survival over 16 days. In a spring water co-culture model, amoebae again enhanced *F. novicida* survival and preserved bacterial morphology.

Two sampling campaigns were conducted in West of France, in July 2019 and January 2020, allowing the collection of 87 water samples. Among 57 samples of the first campaign, 15 (26.3%) were positive for *Francisella* sp., nine (15.8%) for *F. tularensis* and/or *F. novicida*, and four (7.0%) for *F. tularensis* subsp. *holarctica*. The percentages were 83.3%, 80.0%, and 13.3% for the 30 samples of the second campaign. Among the 30 sites sampled during the two campaigns, nine were positive for *Francisella* sp. both times, seven for *F. tularensis* and/or *F. novicida*, and one for *F. tularensis* subsp. *holarctica*.

Conclusions

Our *in vitro* experiments suggest that amoebae could promote *Francisella* sp. survival in aquatic environments, including the tularemia agent *F. tularensis* subsp. *holarctica*.

Our environmental study reveals a high prevalence of *Francisella* sp., including *F. tularensis* subsp. *holarctica*, in the studied aquatic environment.

Altogether, our results suggest that the aquatic environment can be a natural reservoir of *F. tularensis*, and thus could participate in the maintenance of this pathogen in tularemia endemic areas.

Keywords : *Francisella tularensis*, water, amoebae

Chronic intermittent hypoxia promotes breast cancer through an involvement of the endothelin system

Mélanie Minovés¹, Sylvain Kotzki¹, Florence Hazane-Puch², Emeline Lemarié¹, Sophie Bouyon¹, Julien Vollaire³, Brigitte Gonthier¹, Jean-Louis Pépin¹, Véronique Josserand³, Anne Briançon-Marjollet¹, Diane Godin-Ribuot¹

¹ Univ. Grenoble Alpes, Inserm, CHU Grenoble Alpes, HP2, 38000 Grenoble, France

² CHU Grenoble Alpes, CS 10217, 38000, Grenoble, France

³ Univ. Grenoble Alpes, CNRS, Inserm, CHU Grenoble Alpes, IAB, 38000 Grenoble, France

Mélanie Minovés, Laboratoire HP2, Inserm U1042, Université Grenoble Alpes

UFR de pharmacie de Grenoble, BP 170, 38042 Grenoble Cedex 9, France.

Le résumé de la communication devra être rédigé **dans cet espace**. La police utilisée sera Verdana, 10 pts, non gras.

Rationale: The association between obstructive sleep apnea (OSA) and cancer is still debated and data are scarce regarding a link between OSA and breast cancer occurrence and progression. Since conclusive epidemiological studies require large sample sizes and sufficient duration of exposure before incident cancer occurrences, basic science studies represent the most promising approach to appropriately address the topic.

Objectives: To assess the impact of intermittent hypoxia (IH), the major hallmark of OSA, on the development of breast cancer and to explore the mechanistic pathways.

Methods: Original *in vitro* and *in vivo* intermittent hypoxia models were used. Cultures or 3D-spheroids of murine 4T1 breast cancer cells were submitted to IH cycles and nude NMRI mice, orthotopically implanted with 4T1 cells, were submitted to chronic IH exposure for two weeks before and two weeks after implantation. The involvement of the HIF-1 transcription factor and target genes such as VEGF and endothelin, were explored using specific antagonists.

Measurements and main results: Exposure to IH significantly increased breast cancer cell proliferation and migration *in vitro*. Meta-analysis of at least 3 independent experiments showed that IH promoted breast tumor growth assessed by caliper measurement (overall mean difference: 1.00, 95% CI: 0.45-1.55, $p < 0.001$), *in vivo* bioluminescence imaging (1.65; 0.59-2.71; $p < 0.01$) and tumor weight (0.86; 0.31-1.41, $p < 0.01$). All these effects were reversed by dual endothelin receptor blockade with macitentan.

Conclusion: Our findings highlight that systemic intermittent hypoxia, as encountered in obstructive sleep apnea patients, promotes breast cancer malignancy, with a particular role of the endothelin system.

Exploration de l'effet de l'apprentissage de l'anatomie par le mouvement dans un contexte de classe réelle de STAPS

Pierre-Yves RABATTU

Laboratoire Jean Kuntzmann

UMR 5224 CNRS, Grenoble INP, INRIA, UGA

L'anatomie descriptive et fonctionnelle est l'une des sciences fondamentale dans certains cursus, tels que les études de médecine ou de STAPS. Son apprentissage requiert des capacités spatiale et motrice, dont le manque rend l'apprentissage de l'anatomie fonctionnelle complexe. Les développements technologiques récents, notamment numériques et en 3D, permettent de pallier ce manque, notamment lorsqu'il existe de l'interaction. De plus, l'apprentissage par l'action ou le mouvement (*Embodied Learning*), est une méthode d'apprentissage efficace, largement démontrée dans plusieurs disciplines scientifiques et non-scientifiques, et notamment dans le domaine de l'anatomie.

L'objectif de cette étude est d'explorer l'impact du mouvement sur l'apprentissage de l'anatomie en contexte réel d'enseignement. Pour ce faire, nous avons comparé les résultats de deux groupes d'étudiants en STAPS, au cours de trois évaluations officielles : le groupe Expérimental a appris l'anatomie fonctionnelle en combinant à l'acquisition de connaissances traditionnelles, l'exécution de mouvements. Un groupe Contrôle a effectué ces mêmes apprentissages, mais non-combiné à l'exécution de mouvements.

Aucune différence n'a été constatée entre les deux groupes lors des examens du début et du milieu du semestre, mais le groupe Expérimental a obtenu de meilleurs résultats que le groupe témoin lors de l'évaluation de fin de semestre.

Cette étude expérimentale suggère que l'apprentissage incarné (*Embodied learning*) est bénéfique pour améliorer l'apprentissage de l'anatomie fonctionnelle, surtout à long terme. Il serait intéressant d'inclure ce type de support pédagogique dans le cursus de STAPS ou de médecine.

Long-term Persistence of *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* (agent of Tularemia) in Aquatic Environment in a Viable But Non-Culturable

Camille D. Brunet^{1*}, Julien Peyroux¹⁻², Léa Pondérand³⁻⁴, Yvan Caspar³⁻⁴, Max Maurin¹⁻⁴

¹ Laboratoire TIMC, Univ. Grenoble Alpes, CNRS, 38000 Grenoble

² Laboratoire d'Informatique de Grenoble, Bâtiment IMAG, 38401 Saint Martin d'Hères

³ CEA, IBS, Univ. Grenoble Alpes, CNRS, 38000 Grenoble

⁴ Centre National de Référence des Francisella, CHU Grenoble Alpes, 38000 Grenoble

Background

Francisella tularensis is a bacterium causing the zoonosis tularemia. While many human infections are still caused by contact with infected animals, an increasing proportion occur through contact with a contaminated aquatic environment in which the persistence of the bacteria remains unclear. Although this bacterium has been detected in the aquatic environment in several European countries, the duration and conditions required for its persistence in water have not been elucidated yet. The viable but non culturable (VBNC) state is a stress-resistant state where bacteria lose their ability to grow but can survive for prolonged time.

Methods

An environmental water sample was sterilized by filtration, and inoculated with a clinical strain of *F. tularensis* subsp. *holarctica*. Six independent water survival models were then constructed *in vitro*, by combining different incubation temperatures (4, 18 and 37°C) and salinity levels (0 or 10g/L). Cultivability of *F. tularensis* was monitored by CFU counting and viability was determined using propidium monoazid (PMA) qPCR and Live/Dead BacLight™ assay for 4 months.

Results

In low nutrient water, at 37°C the cultivability and viability dropped within a week with and without salt, whereas at 4°C the bacteria remained cultivable for 3 months. However, when cultivability declined, at 4 and 18°C, viability remained stable, suggesting a transition to the VBNC state. Cultivability declines more rapidly at 18°C than at 4°C (1.5 months vs 3 months) but viability is similar at both temperatures. Thus, survival remained stable over the months at both temperatures with and without NaCl, which seems to show that the whole bacterial pool is changing to the VBNC state.

Conclusion

Our work is the first demonstration of the long-term persistence of a clinical strain of *F. tularensis* subsp. *holarctica* in the VBNC state. While *F. tularensis* subsp. *holarctica* loses its capacity of cultivability in water it remains alive for months possibly constituting an aquatic reservoir of bacteria for long periods of time. *F. tularensis* could thus remain in latency in a water environment and be responsible for tularemia outbreaks or sporadic cases, especially if they remain infectious since they cannot be detected by conventional cultivation methods.

Keywords

Francisella tularensis, VBNC, environmental persistence, zoonosis, water reservoir

Recherche translationnelle

(RT01-RT13)

Imagerie en contraste de phase par source synchrotron appliquée à l'étude anatomique de la vascularisation de la main

Eva Sole Cruz^{1,2}, Alexis Mercier¹, Emmanuel Brun², Philippe Chaffanjon¹, Alexandre Bellier^{1,3}

*¹Laboratoire d'Anatomie Des Alpes Françaises, Université Grenoble Alpes
Domaine de la Merci, 38706 La Tronche Cedex*

²INSERM UA7 Strobe, European Synchrotron Radiation Facility, Grenoble

³Equipe Biologie Computationnelle et Mathématiques, Laboratoire TIMC, UMR 5525 CNRS

Objet. L'étude de l'anatomie microscopique de la main nécessite des techniques souvent fastidieuses et destructives spécifiques à chacune des structures anatomiques étudiées. L'imagerie en contraste de phase par source synchrotron (sPCI) permet d'étudier précisément l'ensemble des tissus organiques à une résolution microscopique et de façon non destructive. Le but de cette étude était d'attester de la faisabilité de la sPCI pour étudier l'anatomie de la vascularisation palmaire de la main.

Méthodes. Une main provenant d'un corps non formolé a été imagée par sPCI à 84 μ m et 21 μ m sans injection de produit de contraste spécifique. Sa vascularisation et son innervation ont été reconstruites à 84 μ m, puis le paquet neurovasculaire médial du troisième doigt à 21 μ m. Les structures les plus fines et les plus distales observées ont été relevées. Le diamètre et l'épaisseur des structures vasculaires et nerveuses ont été déterminées sur les coupes tomodensitométriques 2D et sur les reconstructions tridimensionnelles via une méthode de granulométrie.

Résultats. La vascularisation de la main en sPCI était visible depuis l'artère radiale et ulnaire jusqu'aux arcades digitales distales transverses. La structure la plus fine observée était le lacis artériel anastomotique péri-neural du nerf digital propre. Ce dernier provenait de l'artère palmaire digitale propre et vascularisait le nerf sur toute sa longueur et circonférence. Les artéioles composant ce lacis étaient individualisables à cette résolution à partir de 66 μ m de diamètre et jusqu'à 309 μ m.

Conclusion. L'imagerie sPCI permet d'étudier dans le même temps l'anatomie artérielle et nerveuse de la main ainsi que les relations anatomiques entre ces deux réseaux. Elle permet d'étudier des structures de tailles variables et histologiquement différentes avec une grande précision, de façon non invasive et en ayant recours à une technique unique.

Intestinal $\gamma\delta$ T cells are required for Prebiotic-mediated Anti-Tumor Immunity

Boucher E ^{1*}, **Plazy C** ^{1*}, **Suau A** ^{1,2}, **Mangin I** ², **Richard ML** ³, **Cornet M** ¹, **Aldebert D** ¹, **Le Gouellec A** ¹, **Toussaint B** ¹, **Hannani D** ^{1#}

¹ Univ. Grenoble Alpes, CNRS, Grenoble INP, TIMC, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France.

² Department of chemistry, life and health sciences, Conservatoire national des arts et métiers, F-75003 Paris, France.

³ Université Paris-Saclay, INRAE, AgroParisTech, Micalis Institute, Jouy-en-Josas, France.

*Equal contribution

Le microbiote intestinal (MI) regroupe tous les micro-organismes vivant dans la lumière de l'intestin d'un hôte et est impliqué dans de nombreux aspects de la santé, dont l'immunité. La composition et la fonction du MI, ainsi que le tonus immunitaire associé, dépendent fortement de l'alimentation. En effet, plus l'alimentation de l'hôte est variée, plus les organismes et les métabolites de son MI sont diversifiés et donc plus l'immunité (intestinale et systémique) est tonique. Les prébiotiques, communément appelés fibres alimentaires, sont des Fructo-Oligo-Saccharides (FOS) non-assimilables par l'organisme qui sont fermentés par le MI. Les prébiotiques ont un potentiel de diversification du MI et d'optimisation de ses fonctions (notamment métaboliques), et subséquemment de l'immunité. L'émergence des bienfaits du MI sur la santé en fait une cible thérapeutique pour de nombreuses pathologies. En cancérologie, l'immunothérapie est l'une des nouvelles approches thérapeutiques. Cependant, cette méthode ciblant le système immunitaire de l'hôte n'est efficace que dans 30% des cas.

L'hypothèse formulée est que la modulation du MI par l'alimentation pourrait renforcer l'immunité intestinale et systémique de l'hôte et ainsi améliorer la réponse anti-tumorale.

L'objet de cette étude est d'analyser les propriétés immunostimulantes et anti-cancéreuses d'un régime enrichi en inuline, un FOS présent dans les végétaux. Les effets de la complémentation en inuline ont été testés sur des souris ayant consommé ce prébiotique pendant 2 semaines avant implantation d'un mélanome murin B16 OVA. Les résultats obtenus indiquent que le régime enrichi en prébiotique modifie la composition du MI et ses fonctions métaboliques, et permet un meilleur contrôle de la croissance tumorale. L'analyse de l'immunité infiltrant la tumeur montre que l'inuline stimule des populations immunitaires pro-inflammatoires : les lymphocytes T (LTs) CD4, LTs CD8 et LTs $\gamma\delta$ producteurs d'Interféron gamma (IFN γ). L'augmentation de LTs $\gamma\delta$ producteurs d'IFN γ a aussi été mise en évidence dans l'épithélium du colon, suggérant une origine colique des LT $\gamma\delta$ infiltrant la tumeur. Par ailleurs, le blocage *in vivo* des LT $\gamma\delta$ abroge l'effet anti-tumoral de l'inuline démontrant le rôle clé de ces cellules. En conclusion, ce travail démontre que la consommation de prébiotique booste l'immunosurveillance de l'hôte suite à une modulation du MI, via l'activation de type pro-inflammatoire des LTs $\gamma\delta$ intestinaux et intra-tumoraux. Ce travail représente une preuve de concept préclinique que l'alimentation est un paramètre majeur de régulation de l'immunosurveillance anti-tumorale et ouvre des perspectives de stratégies de prévention par l'alimentation, ou de thérapeutique associée aux immunothérapies.

Monitoring du NO endogène exhalé par des poumons porcins reperfusés "ex vivo".

Thibaut CHOLLIER, *Univ. Grenoble Alpes, CNRS, TIMC-IMAG, Grenoble F-38000, France*
Lucile Richard, *Univ. Grenoble Alpes, CNRS, LIPhy, Grenoble F-38000, France*
Daniele Romanini, *Univ. Grenoble Alpes, CNRS, LIPhy, Grenoble F-38000, France*
Angélique Brouta, *Univ. Grenoble Alpes, CNRS, TIMC-IMAG, Grenoble F-38000, France*
Jean Luc Martin, *Univ. Grenoble Alpes, CNRS, LIPhy, Grenoble F-38000, France*
Cécile Moro, *Univ. Grenoble Alpes, CEA, LETI, Cimatec, Grenoble F-38000, France*
Raphael Briot, *Univ. Grenoble Alpes, CNRS, TIMC-IMAG, Grenoble F-38000, France*
Irène Ventrillard, *Univ. Grenoble Alpes, CNRS, LIPhy, Grenoble F-38000, France*

La transplantation pulmonaire est le traitement de l'insuffisance respiratoire terminale. Cette activité fait face depuis quelques années à une problématique majeure: la pénurie d'organe avec des poumons qui ne sont prélevés que chez 20% des sujets donneurs. Pour faire face à cela, différentes approches ont été développées comme l'élargissement du pool de donneurs ou l'amélioration de la conservation d'organe. C'est dans ce contexte qu'a grandi l'intérêt pour la perfusion pulmonaire ex-vivo (PPEV). Elle permet l'évaluation et le reconditionnement extra-corporel du poumon avant transplantation. De manière à améliorer le bénéfice clinique de la PPEV de nouveaux paramètres sont nécessaires pour améliorer la précision de l'évaluation ex-vivo de l'organe.

Notre travail rapporte l'intérêt de la mesure des gaz exhalés au cours d'une procédure de PPEV pour l'évaluation ex-vivo du poumon sur un modèle animal porcine. Après une heure d'ischémie froide, la production endogène de NO (oxyde nitrique) et de CO (monoxyde de carbone) par un poumon isolé est enregistrée en temps réel. Les gaz exhalés sont analysés grâce à deux spectromètres laser utilisant une technique de spectroscopie d'absorption (Optical-Feedback Cavity-Enhanced Absorption Spectroscopy - OFCEAS). Les concentrations de gaz exhalés par la préparation ex-vivo sont comparées à la production in-vivo mesurée sur l'animal intubé ventilé avant euthanasie. On rapporte ici pour la première fois la mesure continue de la fraction de NO dans le gaz exhalé (FeNO). Dans ce travail, réalisé sur 9 animaux, la mesure de la FeNO sur poumon ex-vivo s'étalait de 3,3 ppb à 10,6 ppb avec une médiane à 4,4 ppb. On a pu montrer une augmentation systématique (d'un facteur 3 ± 1.2) de la FeNO du poumon ex-vivo par rapport aux concentrations recueillies sur l'animal vivant. Les mesures de la fraction de monoxyde de carbone dans les gaz exhalés (FeCO) confirment les niveaux enregistrés lors d'études précédentes conduites pour évaluer la FeCO comme un marqueur potentiel des lésions d'ischémie-reperfusion. La production de FeCO par le poumon ex-vivo varie de 0,31 à 2,3 ppm avec une médiane à 0,8 ppm. Comme attendu, ces valeurs de FeCO sont inférieures (d'un facteur $6,9 \pm 2.7$) à celles produites par l'animal entier.

La technique OFCEAS permet ici la première mesure en continu et en temps réel de la FeNO produit par un poumon isolé lors d'une PPEV sur un modèle porcine. L'augmentation de FeNO mise en évidence est attribuée à des lésions lors du prélèvement pulmonaire et à des lésions d'ischémie-reperfusion. Toutefois, d'autres travaux sont nécessaires pour pouvoir utiliser le NO exhalé comme biomarqueur lors d'une PPEV.

L'expression de microARNs du locus soumis à empreinte parentale 14q32 (DLK1-MEG3) est modulée par la bêta-caténine dans le carcinome corticosurrénalien.

Justine Cristante, Josiane Denis, Christophe Battail, Bruno Ragazzon, Olivier Chabre, Laurent Guyon, Nadia Cherradi

*Equipe Invasion cellulaire dans l'Angiogénèse et le cancer
Laboratoire Biologie et Biotechnologies pour la Santé*

UMR 1292 INSERM-CEA-UGA

CEA Grenoble, 17 rue des Martyrs, 38054 Grenoble Cedex 09

Introduction : Nous avons précédemment montré que certains microARN (miRs) du locus soumis à empreinte parentale 14q32 (DLK1-MEG3) sont surexprimés dans les carcinomes corticosurrénaux (CCS) agressifs (récidivants/métastatiques) comparés aux CCS indolents et aux adénomes¹. Par ailleurs, des mutations activatrices de la voie Wnt/ β -caténine (β -cat) ont été retrouvées dans 39% des CCS et sont associées à un mauvais pronostic².

Objectif : Evaluer l'impact de l'activation de la voie Wnt/ β -caténine sur l'expression des miRs dans les cellules de carcinome corticosurrénalien NCI H295R.

Matériels et Méthodes : La lignée NCI H295R exprimant la β -cat constitutivement active (mutation S45P) a été transfectée de façon stable par un shRNA β -cat inductible par la doxycycline (NCI-sh β 7) permettant de réprimer l'expression de la β -cat. Le miRnome des cellules NCI-sh β 7 cultivées dans du milieu contenant de la doxycycline (NCI H295R- β^- , β -cat réprimée) ou non (NCI H295R- β^+ , β -cat exprimée) a été analysé par RNA-Seq (plateforme Illumina NextSeq, CNRGH, Evry). L'expression différentielle des miRs a été analysée par les logiciels R et miRvIZ (<http://mirviz.prabi.fr/>). Un miR était considéré comme exprimé dans les cellules si son nombre de read par millions (RPM) était > 4 dans au moins une des deux conditions (NCI H295R- β^- ou NCI H295R- β^+). Il était ensuite considéré comme différentiellement exprimé entre la condition NCI H295R- β^- et NCI H295R- β^+ si son Log Fold Change (LFC) était > 1 ou < -1 .

Résultats : Une expression différentielle de 91 miRs a été observée dans les cellules NCI H295R- β^- par rapport aux cellules NCI H295R- β^+ : 51 miRs sont sous-exprimés (LFC < -1) et 40 miRs sont surexprimés (LFC > 1). Parmi les 54 miRs du cluster 14q32, 20 miRs sont réprimés (LFC < -1) et 7 sont augmentés après extinction de la β -cat (LFC > 1), ($p = 6.4e-4$). L'analyse des miRs candidats régulés par la β -cat révèle que la majorité d'entre eux sont des miRs oncogéniques associés à un mauvais pronostic.

Conclusion : Notre étude révèle que l'activation de voie Wnt/ β -cat pourrait contribuer à l'agressivité du CCS non seulement via l'induction de ses gènes cibles déjà décrits mais aussi en dérégulant l'expression des miRs, notamment ceux du locus 14q32. La confirmation de ces résultats par PCR quantitative ainsi que l'identification de réseaux de miRs/gènes cibles sont en cours.

1. Chabre, O. *et al.* Serum miR-483-5p and miR-195 are predictive of recurrence risk in adrenocortical cancer patients. *Endocr. Relat. Cancer* 20, 579–594 (2013).
2. Assié, G. *et al.* Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma. *Nat. Genet.* 46, 607–612 (2014).

Metabotypes of *Pseudomonas aeruginosa* Correlate with Antibiotic Resistance, Virulence and Clinical Outcome in Cystic Fibrosis Chronic Infections

Oriane Moyne 1,†, Florence Castelli 2, Dominique J. Bicout 1,8,9, Julien Boccard 3, Boubou Camara 4, Benoit Cournoyer 5, Eric Faudry 6, Samuel Terrier 2, Dalil Hannani 1, Sarah Huot-Marchand 1, Claire Léger 1, Max Maurin 1, Tuan-Dung Ngo 6, Caroline Plazy 1, Robert A. Quinn 7, Ina Attree 6, François Fenaille 2, Bertrand Toussaint 1 and Audrey Le Gouëllec 1,*

1 Département de Biochimie, Faculté de médecine de Grenoble, CNRS, CHU Grenoble Alpes, University Grenoble Alpes, Grenoble INP*, TIMC-IMAG, 38000 Grenoble, France;

2 Département Médicaments et Technologies pour la Santé (DMTS), University Paris-Saclay, CEA, INRAE, MetaboHUB, 91191 Gif sur Yvette, France;

3 Institute of Pharmaceutical Sciences of Western Switzerland, University of Geneva, 1211 Geneva, Switzerland;

4 CHU Grenoble Alpes, Service Hospitalier Universitaire de Pneumologie, Centre de Compétence de la Mucoviscidose, 38000 Grenoble, France ;

5 Department of Veterinary and biological sciences, Université Claude Bernard Lyon 1, University Lyon 1, VetAgro Sup, UMR Ecologie Microbienne, CNRS 5557, INRA 1418, 69280 Marcy L'Etoile, France;

6 CEA, INSERM, CNRS, Bacterial Pathogenesis and Cellular Responses, University Grenoble Alpes, UMR 1036/ERL 5261, 17 avenue des Martyrs, 38054 Grenoble, France;

7 Department of Biochemistry and Molecular Biology, Michigan State University, East Lansing, MI 48824, USA;

8 Biomathematics and Epidemiology EPSP-TIMC, VetAgro Sup, Veterinary Campus of Lyon, Marcy l'Etoile, France

9 Laue - Langevin Institute, Theory group, Grenoble, France

Abstract:

Pseudomonas aeruginosa (P.a) is one of the most critical antibiotic resistant bacteria in the world and is the most prevalent pathogen in cystic fibrosis (CF), causing chronic lung infections that are considered one of the major causes of mortality in CF patients. Although several studies have contributed to understanding P.a within-host adaptive evolution at a genomic level, it is still difficult to establish direct relationships between the observed mutations, expression of clinically relevant phenotypes, and clinical outcomes. Here, we performed a comparative untargeted LC/HRMS-based metabolomics analysis of sequential isolates from chronically infected CF patients to obtain a functional view of P.a adaptation. Metabolic profiles were integrated with expression of bacterial phenotypes and clinical measurements following multiscale analysis methods. Our results highlighted significant associations between P.a "metabotypes", expression of antibiotic resistance and virulence phenotypes, and frequency of clinical exacerbations, thus identifying promising biomarkers and therapeutic targets for difficult-to-treat P.a infections.

Intrahepatic expression of immune checkpoint molecules in autoimmune liver diseases

Zuzana Macek Jilkova^{1,2,3}, Marie Noelle Hilleret³, Nathalie Sturm^{1,2,4}, Thophile Gerster^{1,2,3}, Marion Ressejac^{2,3}, Jean-Pierre Zarski^{1,2,3}, Vincent Leroy^{1,2,3}, Patrice N. Marche^{1,2}, Charlotte Costentin^{1,2,3}, Thomas Decaens^{1,2,3}

¹Université Grenoble Alpes, 38000 Grenoble, France ; ²Institute for Advanced Biosciences, Research Center Inserm U1209, CNRS UMR5309, 38700 La Tronche, France ; ³Service d'hépatogastroentérologie, Pôle Digidune, CHU Grenoble Alpes, 38700 La Tronche, France ; ⁴Service d'anatomo-pathologie, Pôle de Biologie, CHU Grenoble Alpes, 38700 La Tronche, France

BACKGROUND & AIMS

Immune checkpoint molecules are critical in maintaining immunologic homeostasis and participate in preventing or promoting autoimmune disease development. Exploring a large panel of intra-hepatic inhibitory and stimulatory immune checkpoint molecules is necessary for drawing a general picture of the immune alterations in autoimmune liver diseases.

METHODS

Here, we performed an exhaustive multiparametric analysis of immune checkpoint molecules, including PD-1, TIM3, LAG3, CTLA-4, OX40 and 4-1BB, and we determined their expression on intrahepatic lymphocyte subsets in patients with autoimmune hepatitis and with mixed autoimmune liver diseases in comparison to normal liver tissue.

RESULTS

Intrahepatic CD8⁺ T cells were characterised by significantly higher expression of PD-1 in autoimmune hepatitis untreated patients, compared to normal liver ($p < 0.0001$), the same as a higher frequency of CD8⁺ T cells expressing 4-1BB⁺ ($p = 0.0041$). PD-1 was almost exclusively co-expressed with CD69 activation marker. Strong positive correlation was observed between the number of intrahepatic PD-1⁺CD8⁺ T cells and activity score ($r = 0.90$, $p = 0.002$), alanine transaminase ($r = 0.73$, $p = 0.030$) and aspartate transaminase levels ($r = 0.75$, $p = 0.0248$) in untreated patients with autoimmune hepatitis.

CONCLUSIONS

Analysis of autoimmune hepatitis patient-derived liver tissue revealed the overexpression of PD-1 and 4-1BB molecules, as well as the strong correlation between PD-1⁺CD8⁺T-cell abundance and progression of autoimmune hepatitis severity. Our results clearly show that the immune checkpoint molecules play an important role in the loss of immune homeostasis in the liver, providing an attractive approach to investigate their role as targets for effective therapeutic interventions.

Développement et validation d'un prototype innovant pour la mesure du flux sanguin rétinien

Thibaud Mautuit^{1,2}, Pierre Cunnac^{1,2}, Frédéric Truffer³, André Anjos⁴, Florent Aptel^{1,2},
Rebecca Dufrane^{1,2}, Gilbert Maître³, Martial Geiser³, Christophe Chiquet^{1,2}

1 - Department of Ophthalmology, University Hospital of Grenoble-Alpes, France,

2 - Grenoble-Alpes University, HP2 Laboratory, INSERM U1042, Grenoble, France,

3 - System engineering institute, HES-SO, Sion, Switzerland.

4 - Idiap Research Institute, Martigny, Suisse,

Par son examen minutieux, l'architecture de la vascularisation rétinienne est le reflet de pathologies générales telles que l'hypertension artérielle, le risque d'accident vasculaire cérébral, ou le vieillissement cognitif. L'objectif de cette étude est le développement et la validation d'un prototype innovant pour la mesure non invasive du flux sanguin rétinien à l'aide d'un prototype innovant nommé AO-LDV (*Adaptive Optics - Laser Doppler Velocimeter*).

Ce prototype combine un vélocimètre laser doppler à une caméra rétinienne à haute définition (rtx1 commercialisée par Imagine Eyes®) reposant sur l'optique adaptative, technologie permettant d'optimiser la résolution d'instruments optiques dont les applications dans le domaine de l'astronomie il y a 20 ans ont abouti à des avancées majeures. Ce prototype permet la mesure simultanée du diamètre des vaisseaux rétiens et de la vitesse des hématies circulant au sein de ces vaisseaux, permettant ainsi de mesurer le flux sanguin rétinien.

Notre étude a montré la faisabilité de la mesure du flux sanguin rétinien total chez quinze sujets indemnes de pathologie oculaire ou cardiovasculaire. Le flux sanguin a également été mesuré chez six patients atteints d'occlusion veineuse rétinienne et l'effet du traitement par injection intra-vitréenne d'anti-VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) a été évalué.

Conception de la commande d'un système d'occlusion de la trachée pour un larynx artificiel implantable actif.

*MIALLAND Adrien, Agnès Bonvilain
Gipsa-Lab*

11 Rue des Mathématique, 38400 St Martin d'Hères

Respirer, manger, boire et même parler : des actions dont la complexité nous échappe au quotidien. Leur usage naturel falsifie la réalité. La science s'est alors attardée à mieux comprendre ces différentes fonctions dont le moteur commun est le larynx. Cet organe, à l'origine de la pomme d'Adam, contient les cordes vocales, permet l'acheminement de l'air jusqu'aux poumons et de la nourriture jusqu'à l'estomac par la contraction séquentielle de plus de 25 paires de muscles, afin de fermer les voies respiratoires et ouvrir les voies digestives. Or, le cancer du larynx représentait en 2018 plus de 177000 cas dans le monde. Pour certains d'entre eux, l'ablation totale du larynx était inévitable, laissant des personnes inaptes à parler dû au retrait des cordes vocales. La trachée est alors reliée à la gorge, par une ouverture définitive appelée trachéostomie, afin de permettre la respiration. La bouche ne sert désormais qu'à déglutir et les voies nasales s'assèchent, n'étant plus humidifiées par la respiration naturelle.

C'est dans ce contexte que des tentatives de restauration des fonctionnalités du larynx ont vu le jour. La voix notamment, peut-être retrouvée par l'apprentissage d'une éructation contrôlée, permettant de prononcer une syllabe à la fois, ou par la pose d'un implant permettant de faire vibrer l'air de la gorge. La bouche module alors le son. Autrement, il n'existe aujourd'hui aucune solution viable pour restaurer la respiration naturelle et la déglutition. De premières tentatives de larynx artificiel permettent d'entrevoir la possibilité d'implanter un élément reproduisant la séparation entre les voies aériennes et digestives. Ceci permettrait une restauration de la respiration nasale tout en fermant la trachéostomie. Cependant, cette méthode ne restaure pas la voix, et les essais effectués démontrent une étanchéité imparfaite entre les voies aériennes et digestives. En effet, il s'agit d'un dispositif entièrement passif, contrairement au larynx naturel qui s'adapte en fonction de la vitesse de déglutition et de la nature du bol alimentaire.

Ainsi, nos travaux constituent la première approche basée sur la détection active d'une déglutition. Les voies aéro-digestives pourraient ainsi être restaurées et les voies aériennes fermées temporairement par un dispositif dédié, lors d'une déglutition. Tout l'enjeu est alors de prévoir l'arrivée du bol alimentaire avant qu'il n'atteigne l'entrée des voies respiratoires. Des capteurs mesurant l'activité des muscles engagés ou encore la déformation des tissus apporteraient ainsi des informations essentielles sur l'évolution d'une déglutition. En effet, ce processus complexe démontre un schéma relativement stéréotypé et potentiellement mesurable et détectable. L'emplacement et le nombre de mesures sont alors déterminants afin d'effectuer une détection efficace tout en minimisant la quantité d'énergie nécessaire. En plus de cela, la variabilité intrinsèque entre individus et même entre déglutitions ne permet pas une analyse formelle des mesures in vivo, acquises en temps réel. Ainsi, l'apport des méthodes de machine learning permettraient de pallier cette variabilité afin d'apprendre le comportement musculaire et tissulaire d'un ou plusieurs individus lors d'une déglutition, tout en gardant à l'esprit la nécessité d'une détection rapide et non équivoque.

Évaluation de l'ADN tumoral circulant comme marqueur prédictif de récurrence post-transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire : une étude prospective multicentrique

O. Msika (1) ; B. Noblet (2) ; G. Couchy (2) ; S. Imbeaud (2) ; N. OUBAYA (3) ; J.C. Nault (4) ; J. Zucman-Rossi (2) ; T. Decaens (1)
(1) Grenoble ; (2) Paris ; (3) Créteil ; (4) Bondy

Le résumé de la communication devra être rédigé **dans cet espace**. La police utilisée sera Verdana, 10 pts, non gras.

Introduction : Le carcinome hépatocellulaire (CHC), est la première tumeur maligne primitive du foie. Il représente un véritable problème de santé publique au niveau mondial puisqu'il représente la seconde cause de mortalité liée à un cancer dans le monde. Le traitement théorique idéal consiste en la transplantation hépatique. Dans cette étude, nous avons évalué l'apport de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) pour affiner le pronostic des patients transplantés pour carcinome hépatocellulaire.

Méthodes : Nous avons collecté les échantillons plasmatiques d'une cohorte de 194 patients inscrits sur liste de transplantation hépatique pour CHC. Les plasmas ont été prélevés à l'inscription sur liste. Nous avons extrait l'ADN libre circulant du plasma, puis analysé l'ADN tumoral circulant par séquençage de « nouvelle génération ». Nous avons utilisé un panel ciblant les hotspots de mutations des gènes *TP53*, *TERT* promoteur, *CTNNB1*, *PIK3CA* et *NFE2L2*, qui sont les gènes les plus souvent mutés dans le CHC. La détectabilité de l'ADNtc et sa quantification ont été analysés pour prédire le risque de récurrence post-transplantation ou de sortie de liste pour progression tumorale.

Résultats : 42 patients sortis de liste pour progression tumorale ont été appariés à 90 patients transplantés. 38 patients ont récidivé avec un délai de suivi de 5 ans, et ont été appariés à 81 patients transplantés et n'ayant pas présenté de récurrence tumorale. Les patients ayant récidivé avaient dans l'ADN plasmatique un taux de mutation de *TP53*, *TERTp* et *CTNNB1* plus élevé que les patients contrôles mais non significatif ($p=0.49$; $p=0.93$; $p=0.09$ respectivement). Aucune mutation de *PIK3CA* ou *NFE2L2* n'a été mise en évidence au sein de ce groupe. La fréquence des mutations de *TP53*, *TERTp*, et *CTNNB1* n'était pas différente entre les patients ayant récidivé et les patients contrôles ($p=0.13$; $p=0.74$; $p=0.61$ respectivement). Chez les patients sortis de liste pour progression tumorale, il n'y avait pas de différence significative en termes de taux de mutation des gènes *TP53*, *TERTp* ($p=0.92$; $p=0.92$ respectivement) ni de la fréquence des mutations de *TP53* et *TERTp* ($p=0.13$; $p=0.72$ respectivement). Aucune mutation de *CTNNB1*, *PIK3CA* ou *NFE2L2* n'a été mise en évidence chez les patients sortis de liste. Dans la cohorte globale de patients nous avons mis en évidence une association significative entre la fréquence des mutations de *TERTp* et le nombre de nodules ($p=0.035$), et entre la fréquence des mutations de *CTNNB1* et l'âge ($p=0.014$). Enfin il existait une tendance entre la fréquence des mutations de *TERTp* et le taux d'alpha-fœtoprotéine ($p=0.098$) et l'existence d'une NASH ($p=0.061$). De même, le taux de mutation de *CTNNB1* était associé au diamètre de la plus large tumeur ($p=0.168$) et au taux d'alpha-fœtoprotéine ($p=0.127$) de façon non significative.

Conclusion : L'ADNtc est un marqueur biologique intéressant mais qui ne semble pas aider à affiner le pronostic des patients inscrits sur liste de transplantation hépatique pour CHC, que ce soit pour la prédiction de progression tumorale sur liste, ou celle de récurrence tumorale après transplantation. L'absence de valeur pronostique est très certainement due à l'hyper-sélection de cette population.

Rapid non-destructive and automated bacterial identification by image-based diffraction pattern analysis

Julien Peyroux^{1,2}, Yvan Caspar^{3,4}, Ahmed Lbath², Max Maurin^{1,3}

¹ Laboratoire TIMC-IMAG, UMR5525, CNRS, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France.

² Laboratoire d'Informatique de Grenoble, UMR 5217, IMAG 700 avenue Centrale, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France

³ Laboratoire de Bactériologie et d'Hygiène Hospitalière, Institut de Biologie et de Pathologie, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes, Grenoble, France

⁴ Institut de Biologie Structurale, UMR 5075, CEA-CNRS-UGA, Grenoble, France

Bacterial identification is a major cornerstone of infectious diseases diagnosis, treatment and prevention. There is a great need for automated, fast and low-cost approaches for bacterial identification. However, while lab automation has made major progresses in the clinical bacteriology field, identification of the bacterial strains grown on agar media still requires to pick the colony from the agar plate for further identification. We present here a novel, non-destructive approach for bacterial identification associating diffraction patterns of LASER on growing bacterial colonies directly on agar plate and image analysis tool based on machine learning classification.

We build a library of diffraction patterns obtained by diffracting a 1 mm diameter LASER on bacterial colonies grown on Trypticase Soy Agar plates (Biomérieux) using BioKube automaton prototype (BioKube Automation). Database construction was performed by acquisition of 1000 diffraction patterns for 5 different bacterial species using 5 reference strains. Patterns were taken after 12 and 16 hours of incubation on colonies with a diameter between 0.80- and 1.03-mm. Model training and classification was performed using image analysis software based on CNN (Convolutional Neural Network) software. The models were then evaluated against 1 to 55 patterns acquired from colonies at the right diameter for 15 clinical strains per species.

Evaluation of classification performance of the model using random diffraction patterns used to build the database resulted in 95% and 93% identification accuracy at 12h and 16h of incubation respectively. Classification of diffraction patterns from clinical strains resulted in correct identification of 60 to 89% (depending on bacterial species) of the colonies except for *S. marcescens* where correct identification rate was only at 25% after 12h of incubation but raised to 78% at 16h of incubation.

Those primary results show that diffraction pattern analysis associated with machine learning classification could have the ability to identify a bacterial species directly from colonies grown on TSA agar plates in about 12 to 16h of incubation time, using an automated, non-destructive and low-cost technique. Identification can be performed on all colonies at the right size on a single plate within a few minutes.

Identification of Metabolic Biomarkers predictive of the severity of COVID-19 in hospitalized patients

C. Plazy^{1,2}, V. Cunin⁴, L. Felix-Nothias⁵, S. Berthier⁵, C. Trocme¹, S. Michelland⁴, M. Le Marechal³, P. Dorrestein, B. Toussaint^{1,2,4}, O. Epaulard³, A. Le Gouvellec^{1,2,4}

¹ Service de Biochimie Biologie Moléculaire Toxicologie Environnementale, UM Biochimie des Enzymes et des Protéines, Institut de Biologie et Pathologie, CHU Grenoble-Alpes

² Laboratoire TIMC-TheREx UMR 5525 CNRS-Université Grenoble Alpes, La Tronche, France.

³ Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Grenoble-Alpes.

⁴ GExiM, CHU Grenoble Alpes, Univ. Grenoble Alpes, UMR-CNRS 5525, TIMC

⁵ Cytometry Platform, Pole Biology, University Grenoble Alpes, Grenoble, France

⁶ Collaborative Mass Spectrometry Innovation Center, Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA.

The Covid-19 pandemic, due to the SARS-CoV-2 coronavirus, is responsible for more than 147 million confirmed cases over the world with an extremely variable symptomatology ranging from the asymptomatic form up to the death of the patient¹. The severe forms mainly affect elderly people suffering from comorbidities, such as arterial hypertension or metabolic diseases and are secondary to the occurrence of cytokine storm. This hyperactivation of the immune system leads to acute respiratory distress syndrome and multivisceral failure requiring intensive care^{2,3}. To prevent the risk of saturation of health structures, the patients at risk of severe diseases in the coming days should be identified as soon as possible after their hospital admission, in particular thanks to the identification of predictive biomarkers of the evolution of their state of health.

In order to identify new biomarkers, a clinical study has been conducted at the CHU Grenoble-Alpes between March and May 2020, including 265 patients (BioMarCoViD). Several clinical and biological parameters have been extracted and, plasma samples have been collected for 104 patients during the first 48 hours following hospitalization for COVID-19. On all patient ($n = 265$) CRP and IL6 have been shown to be interesting for evaluate the evolution of the patient's health status, with a sensibility / specificity of 73% / 60% and 80% / 62% respectively. In order to improve the specificity, we also conducted an untargeted metabolomic study on the plasma of patients ($n = 104$). Retrospectively, based on World Health organization criteria, 53 patients had mild COVID-19 (i.e level 3 = No O₂ ($n=29$) or level 4 = O₂ ≤ 2L/min ($n=24$)) and 51 patients had severe COVID-19 (i.e level 5 = O₂ > 2L/min ($n=19$) or level 6 = admission to ICU ($n=32$)). 17% of severe patients hospitalized died ($n=18$). We have been able to highlight specific metabolic fingerprints of patients according to the severity of the COVID-19 and we have identified a metabolic biomarker which, combined with IL6, allows us to obtain a more specific and efficient severity prediction score that can be used in clinical practice.

In conclusion, we have identified early and predictive biomarkers of evolution towards severe forms of the disease and improved the early detection of patients who will require intensive cares.

References:

¹ Johns Hopkins Coronavirus Resource Center, Avril 2020

² Ragab D et al., The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far, Front. Immunol, 2020.

³ Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020 Mar.

Development of a novel anti-cancer strategy for Adrenocortical Carcinoma by nanovectorisation of microRNA inhibitors via Lipidots®

Soha Reda El Sayed¹, Adrien Nougarede², Josiane Denis¹, Laurent Guyon¹, Fabrice Navarro² and Nadia Cherradi^{1*}

¹University Grenoble Alpes, INSERM, CEA, IRIG, Biology et Biotechnologies for Health Laboratory UMR_1292, F-38054 Grenoble, France

² University Grenoble Alpes, CEA, LETI, F-38054 Grenoble, France

Adrenocortical carcinoma (ACC) is a rare endocrine malignancy associated with poor prognosis and unmet medical needs. Analysis of ACC miRnome showed an aberrant microRNA expression in tumors and patient serum. Besides their validation as powerful biomarkers, the therapeutic potentials of miRs are increasingly studied. However, the main challenge for using miRs in cancer therapeutics is their safe delivery to the tumor. To this end, many nanocarriers were developed. We have previously reported that two miRs, miR-A and miR-B are involved in ACC aggressiveness. Our aim was to determine whether targeting these miRs using biocompatible nanoparticles, namely Lipidots, could revert ACC phenotype. The physicochemical properties of Lipidots and their tropism for the adrenal cortex suggest that they are relevant vectors for ACC. We first investigated the oncogenic pathways activated by miR-A and miR-B in the ACC cell line H295R transfected with inhibitors of miR-A and/or miR-B (antimiRs). Using PCR and Antibody arrays, we established that miR-A and miR-B activate MAP kinase p38 and Akt/mTOR signaling. Moreover, both miRs induced expression of key genes in cell invasion and extracellular matrix remodeling. AntimiR-A and antimiR-B were then complexed with Lipidots and their effects were assessed in H295R cells. Fluorescence microscopy and FACS analyses revealed that Lipidots were rapidly internalized in H295R cells. Quantitative PCR demonstrated a reduced endogenous expression of both miRs, thus suggesting an efficient release of antimiRs from Lipidots. Reporter gene assays indicated that vectorized antimiRs relieved the inhibitory effect of miR-A and miR-B on their target transcripts. Using Boyden chambers, we found that antimiRs-Lipidots complexes impaired H295R migration and invasion. Altogether, our data provide evidence that inhibiting miR-A and miR-B is a promising approach to prevent ACC aggressiveness. The therapeutic activity of these nanoformulations is currently explored in vivo.

Clinical, functional and genetic characterization of Sixteen Patients Suffering from Chronic Granulomatous Disease variants - Identification of Eleven Novel Mutations in *CYBB*

Michelle Mollin, Sylvain Beaumel, Bénédicte Vigne, Julie Brault, Nathalie Roux-Buisson, John Rendu, Vincent Barlogis, Gaud Catho, Claire Dumeril, Fanny Fouyssac, Delphine Monnier, Virginie Gandemer, Matthieu Revest, Jean-Paul Brion, Cécile Bost-Bru, Eric Jeziorski, Laurence Eitenschenck, Clémence Jarrasse, Stéphanie Drillon Haus, Marie Houachée-Chardin, Morgane Hancart, Gérard Michel, Yves Bertrand, Dominique Plantaz, Jadranka Kelecic, Rasa Traberg, Leena Kainulainen, Julien Fauré, Franck Fieschi, Marie José Stasia

CHUGA, Pôle de Biologie, CGD Diagnosis and Research Centre (CDiReC) and Univ. Grenoble Alpes, CEA, CNRS, IBS, F-38044 Grenoble, France

And
CHUGA, Pôle de Biologie, Laboratoire de Biochimie et Génétique Moléculaire and UGA, Inserm U1216, Grenoble Institut Neurosciences, Grenoble, France

CHU La Timone, Service de Pédiatrie et Hématologie Pédiatrique, Marseille, France

Hospices Civiles de Lyon, Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique, Lyon, France

CH Annecy Genevois, Service de Pédiatrie, Pringy, France

CH Universitaire Nancy, Dpt d'Onco-hématologie Pédiatrique, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

CHU Pontchaillou, Laboratoire d'Immunologie cellulaire, Rennes, France

CHU Rennes, Service d'Onco-hématologie Pédiatrique, Rennes, France, Service des Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, Rennes, France

CHUGA, Pôle Médecine Aigue et Communautaire, Service d'Infectiologie, Grenoble, France

CHUGA, Département de Pédiatrie, Grenoble, France

Département urgences post-urgences, CHU Montpellier

CHU Strasbourg, Hôpital de Hautepierre, Service de Pédiatrie et Onco-hématologie, Strasbourg, France

Klinicki Bolnicki Centar Zagreb, Zagreb, Croatia

Hospital of Lithuanian University of Health Sciences, Kauno klinikos, Kaunas, Lithuania

University Hospital of Turku, Dpt of Pediatrics and University of Turku, Faculty of Medicine Turku, Finland

Chronic Granulomatous Disease (CGD) is a rare inherited disorder in which phagocytes lack NADPH oxidase activity. The most common form is the X-linked CGD (X91-CGD), caused by mutations in the *CYBB* gene. Clinical, functional and genetic characterizations of 16 CGD cases of male patients and their relatives were done. We classified them as suffering from different variants of CGD (X91⁰, X91⁻ or X91⁺) according to NOX2 expression and NADPH oxidase activity in neutrophils. Eleven mutations were novel (9 X91⁰-CGD and 2 X91⁻-CGD). One X91⁰-CGD was due to a new and extremely rare double missense mutation Thr208Arg-Thr503Ile. We investigated the pathological impact of each single using stable transfection of each mutated cDNA in the NOX2 knock-out PLB-985 cell line. Both mutations leading to X91⁻-CGD were also novel; one deletion c.-67delT was localized in the promoter region of *CYBB*, the second one c.253-1879A>G mutation activates a splicing donor site, which unveils a cryptic acceptor site, leading to the inclusion of a 124-nucleotide pseudo-exon between exons 3 and 4 and responsible for the partial loss of NOX2 expression. Both X91⁻-CGD mutations were characterized by a low cytochrome *b*₅₅₈ expression and a faint NADPH oxidase activity. The functional impact of new missense mutations is discussed in the context of a new 3D-model of the dehydrogenase domain of NOX2. Our study demonstrates that low NADPH oxidase activity found in both X91⁻-CGD patients correlates with mild clinical forms of CGD whereas X91⁰-CGD and X91⁺-CGD cases remain the most clinically severe forms.