





Persona

FEUILLE DE ROUTE

Le projet du RHU RECORDS s'articule autour de 6 groupes de travail (Work Packages - WP) visant à identifier et évaluer cliniquement des biomarqueurs de la corticosensibilité et à industrialiser des PoC tests.

WP 1 – Essai clinique adaptatif et plateforme clinique

Leader : Emmanuelle Mercier (Inserm)

Ce groupe de travail vise à mettre en place l'essai clinique adaptatif du RHU RECORDS ainsi que de créer la première plateforme clinique sur le sepsis en Europe. Ce work package (WP) aura également pour mission la mise à disposition de la cohorte APROCCHS au WP5 pour l'élaboration de signatures phénotypiques de la corticosensibilité et résistance grâce à des méthodes venant de l'intelligence artificielle.

L'essai clinique adaptatif est défini selon une évaluation bayésienne de chacun de ses bras. Un bras testant l'effet d'un biomarqueur sur la sensibilité aux corticostéroïdes pourra par exemple être interrompu si son efficacité n'a pas franchi les critères définis. Les travaux venant des autres WP pourront rajouter un bras à l'essai adaptatif si un nouveau biomarqueur montre un intérêt. Le montage et la promotion de l'essai adaptatif est sous la responsabilité de l'AP-HP. Le réseau CRICS-TRIGERSEP (INSERM) aura pour mission la mise en place de la plateforme clinique européenne RESIST qui aura le même schéma adaptatif bayésien.

WP 2 – Entrepôt de données cliniques et biologiques

Leaders : Christel Daniel et Anne-Laure Roux (AP-HP)

Le WP2 doit mettre en place deux entrepôts de données : un entrepôt de données stockant toutes les données digitales (cliniques, omiques, biologiques) et un entrepôt de données stockant tous les échantillons biologiques (échantillons sanguins, urinaires). Ces entrepôts sont vitaux pour le bon fonctionnement de l'essai adaptatif et des interactions des WP puisqu'ils permettront à la fois l'expérimentation du dosage de nouveaux biomarqueurs ou le développement de PoC tests tout en permettant de recouper des informations cliniques et biologiques massives (Big Data).

WP 3 – Approches spécifiques pour identifier les patients éligibles à la corticothérapie

Leader : Véronique Godot (UPEC & Inserm)

Le but de ce WP est d'établir des seuils de la cortico-résistance sur différents biomarqueurs d'intérêt : endocan, GILZ, et des paramètres morphologiques des leucocytes. A cela s'ajoute deux étapes exploratrices sur le rôle des SEGRAMS (Selective Glucocorticoid Receptor Agonists and Modulators) dans l'expression de GILZ et DUSP-1 et sur le rôle de mutations sur les gènes GR et MR.

Le partenaire industriel Beckman Coulter est impliqué dans l'évaluation des paramètres morphologiques des leucocytes dans la réponse aux corticostéroïdes. Les partenaires Biothelis et Lumedix sont impliqués dans l'évaluation d'un test urinaire de l'endocan.

WP 4 – Analyse multi-omiques de la réponse aux corticostéroïdes dans le sepsis

Leaders : Henri-Jean Garchon & Stanislas Grassin-Delyle (UVSQ, CEA, Inserm)

Le WP4 s'intéresse à l'analyse omique qui regroupe la génomique, la transcriptomique, la métabolomique. Le but ici est de relier des gènes et leur expression à la réponse des patients à la corticothérapie ou alors encore relier cette réponse directement à des produits du métabolome, comme l'air expiré. Chaque signature omique identifiée sera testée dans l'essai clinique adaptatif et pourra mener à la mise au point de tests rapides comme des PoC tests transcriptomiques ou des nez électroniques par exemple.

WP 5 – Analyse des données de santé

Leaders : Karine Zeitouni & Zaineb Chelly-Dagdia (UVSQ)

Sur la base de la cohorte APROCCHS, une première signature clinique sera définie par des méthodes de Machine Learning. Cette signature sera testée dans l'essai clinique adaptatif. Le deuxième but de ce WP sera d'intégrer les données des phases observationnelle et interventionnelle pour pouvoir définir les meilleurs paramètres et biomarqueurs définissant la sensibilité et la résistance aux corticostéroïdes.

Enfin, un travail transverse aura pour but d'aider les autres WP à sélectionner les variables d'intérêt (i.e. épurer une liste de gènes pour le WP4).

WP 6 – Point Of Care

Leader : Martin Rottman (AP-HP, Inserm, UVSQ)

Ce WP doit fournir des POC tests facilement déployable au pied du malade sur les biomarqueurs d'intérêt définis par les autres WP. En collaboration avec les partenaires Biothelis et Lumedix, un PoC test sur bandelette sera mis en place pour le dosage de l'endocan ce qui permettra une lecture rapide de ce biomarqueur de l'endothélium. Des PoC tests transcriptomiques pourront être mis en place en collaboration avec le partenaire ELICE en utilisant leur technologie de détection électrochimique. Le développement de PoC tests pour des biomarqueurs venant du WP3 comme GILZ sera

également de grande importance.

RECORDS - Projet financé par le Programme d'Investissements d'Avenir (PIA) - ANR-

18-RHUS-0004

