

Ri² CHU ANGERS

Recherche Investigation Innovation

QUESTION DE RECHERCHE

BBEEG : une plateforme d'aide au diagnostic en électro encéphalogramme du nouveau-né

ACTUS

Les techniciens d'études cliniques

PORTRAIT

Pr. Loïc Sentilhes

FICHE PRATIQUE

L'indicateur SIGREC

PROJET DE RECHERCHE

PREVACT



CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE D'ANGERS

www.chu-angers.fr  



Bienvenue aux TECs !

Ceux d'entre nous qui ont connu la recherche clinique au siècle dernier se souviennent certainement des longues heures passées à rechercher les données dans les dossiers patients, puis à les recopier scrupuleusement (chaque rature devait faire l'objet d'une correction signée) dans un volumineux document papier. Pour les études académiques, aux budgets très serrés voire inexistantes, nous acheminions souvent nous mêmes ces dossiers à l'investigateur principal, à l'occasion d'un congrès par exemple.

Cet amateurisme qui a caractérisé l'essor initial de la recherche clinique est révolu. En quelques années, la recherche clinique académique s'est très rapidement professionnalisée en s'inspirant beaucoup, il faut bien l'avouer, de la recherche industrielle. Les techniciens de recherches cliniques (TEC) symbolisent parfaitement cette démarche. Professionnels rigoureux, ils maîtrisent les exigences scientifiques, éthiques et réglementaires de la recherche et contribuent très largement à sa qualité. Nous sommes maintenant nombreux à ne plus pouvoir envisager l'initiation ou la participation à un projet de recherche sans connaître le "temps TEC" qui pourra y être consacré.

Si les TECs sont devenus des acteurs incontournables de la mission de recherche des CHUs, ils restent cependant assez méconnus de ceux d'entre nous qui ne sont pas directement investis dans l'activité de recherche clinique. C'est le mérite de l'article de Catherine Hue et Nathanaëlle Cornet que de faire connaître ce nouveau métier de l'hôpital et de contribuer ainsi à la meilleure insertion des TECs au sein de notre communauté hospitalo-universitaire.

Norbert Ifrah,
Président de la commission médicale d'établissement

Comité de rédaction :

Pr. Pierre Abraham, Pr. Christophe Baufretton,
Pr. Jean-Pierre Benoit, Léontina Boulay,
Dr Jérôme Boursier, Dr Julien Cassereau,
Jean-Marie Chrétien, Frédérique Decavel,
Pr. Norbert Ifrah, Pr. Erick Legrand, Pr. Alain Mercat,
Pr. Pascal Reynier, Dr Aline Schmidt.

Directeur de la publication : Yann Buben

Rédacteur en chef : Pr. Alain Mercat

Rédacteur en chef adjoint : Pr. Jean-Pierre Benoit

Responsable de rédaction : Anita Rénier

Responsable de rédaction adjoint : Jean-Marie Chrétien

Secrétaire de rédaction : Nolwenn Guillou

Ont participé à ce numéro :

Jean-Marie Chrétien - Nathanaëlle Cornet -
Catherine Hue - Pr. Sylvie Nguyen - Dr Stéphanie Leruez
Pr. Loïc Sentilhes - Pr. Pierre-Marie Roy.

Ri² CHU ANGERS

Rédaction : 4 rue Larrey - 49933 ANGERS cedex 9
Tél. : 02 41 35 53 33 - 02 41 35 77 05
servicecommunication@chu-angers.fr

ou recherche-clinique@chu-angers.fr
Revue tirée à 3 100 exemplaires et distribuée
gratuitement au personnel du CHU d'Angers et aux
médecins libéraux du Maine-et-Loire, Mayenne et Sarthe.
N° ISSN en cours
Dépôt légal : juillet 2013

Crédit photos :

- Catherine Rouger-Jouannet - cellule audiovisuelle CHU
Angers pour l'ensemble des photos, sauf : p. 8, visuels
microscopiques, imagerie du service.

Conception-réalisation et impression :

Nicolas Tsekas - nicolas.tsekas@orange.fr

Ce document est imprimé sur un papier 100% recyclé.

BBEEG : une plateforme d'aide au diagnostic en électroencéphalogramme du nouveau-né

L Pr. Sylvie Nguyen, neuropédiatre au CHU d'Angers

Le Pr. Sylvie Nguyen est à la tête du projet de recherche en télésanté BBEEG. Il s'agit d'un outil informatique novateur au service des nouveau-nés.

BBEEG est une plateforme informatique d'aide au diagnostic en électroencéphalogramme (EEG) du nouveau-né. Cette aide se décline en trois versants : une aide par l'accès à des spécialistes via la télé-expertise, une aide par la formation à distance via une plateforme d'elearning, et une aide technologique via des outils d'analyse automatique spécifiquement développés pour l'EEG du nouveau-né.

Ce projet est mené par un consortium associant quatre établissements de santé (le CHU d'Angers, les centres hospitaliers du Mans, Laval et Saumur), trois industriels (Etiam, Theleme, 4SH) et deux universités (Université d'Angers, Université Catholique de l'Ouest). Il est soutenu par l'Agence nationale de la recherche dans le cadre de TECSAN (un appel à projet lancé dans le domaine des Technologies pour la santé et l'autonomie), par la Région Pays de la Loire, par le Fonds européen de développement régional (Feder) et par l'Agence régionale de santé des Pays de la Loire (dans le cadre d'un appel à projet TéléMédecine).

L'électroencéphalogramme consiste à enregistrer l'activité électrique spontanée du cerveau. Cette activité est représentée par des oscillations dont la fréquence et l'amplitude varient selon les régions cérébrales, l'état de vigilance, l'activité mentale en cours et surtout en fonction de l'âge et de la maturation cérébrale.

L'activité EEG est de l'ordre du microvolt et est très sensible aux artefacts. L'interprétation de l'EEG est une activité complexe car, pour distinguer le normal du pathologique, il faut prendre en compte les variations physiologiques, savoir reconnaître les artefacts, bien connaître la situation clinique.

L'EEG est utilisé principalement dans l'épilepsie avec un enregistrement simultané de la vidéo, ce qui permet d'analyser finement les synchronisations entre les signes cliniques et les signaux EEG. Cela permet d'identifier s'il s'agit d'une crise d'épilepsie ou non, d'en déterminer le type et éventuellement le point de départ. Cela nécessite évidemment que l'évènement survienne pendant l'enregistrement.

Le moment et la durée des enregistrements sont donc capitaux pour la qualité des informations fournies. L'EEG est utile aussi pour étudier le fonctionnement du cerveau quand l'état de vigilance ou la coopération du sujet ne le permet pas comme dans les comas, sous anesthésie ou chez le jeune enfant. Là aussi, le moment de l'enregistrement est capital, ce qui signifie que pour être utile dans ces situations l'EEG doit être disponible en urgence.

Les particularités de l'EEG du nouveau-né

L'apprentissage de l'électroencéphalogramme (EEG) fait partie de la formation des neurologues. Mais peu d'entre eux apprennent l'EEG du nouveau-né et connaissent les pathologies spécifiques à cet âge. Les spécialistes en EEG du nouveau-né sont peu nombreux. Or, il y a beaucoup d'indications cliniques car la période néonatale est une période à risque d'atteinte neurologique : anoxies ou infections liées à la naissance, prématurité, maladie neurologique à révélation néonatale...

Il s'agit souvent d'enregistrements prolongés avec des demandes en urgence qui augmentent, avec la généralisation de l'hypothermie contrôlée comme thérapeutique dans l'anoxie périnatale. Dans cette situation particulière, il est nécessaire d'enregistrer

l'EEG dans les 6 premières heures de vie en cas de suspicion d'anoxie cérébrale pour décider de l'instauration de l'hypothermie¹.

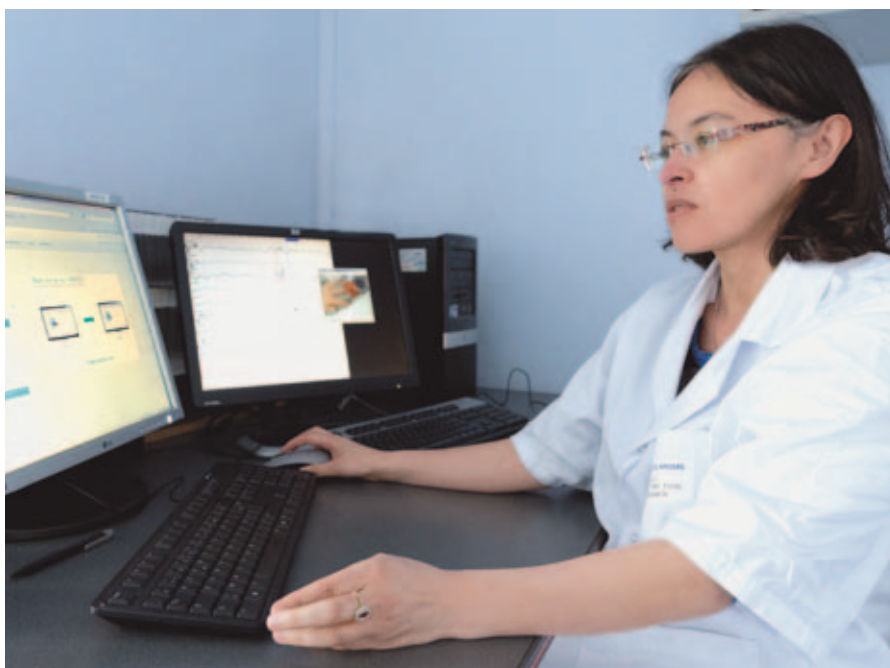
Alors que les neurophysiologistes français sont reconnus internationalement pour leurs compétences dans ce domaine, l'évolution de la démographie médicale rend problématique le maintien de l'activité et la transmission des connaissances.

Les objectifs du projet BBEEG étaient de répondre à cette problématique démographique en s'appuyant sur une plate forme collaborative. La réalisation de cette plate forme a été fractionnée en plusieurs volets, des *work packages*.

Sécuriser la transmission des données

Le premier a concerné le transport et la mise à disposition des signaux d'électroencéphalogramme et a été mené par les sociétés Etiam et Theleme. Les travaux ont consisté à sécuriser le transport des EEG et des vidéos associées en les "encapsulant" dans un format Dicom (Digital imaging and communication in medicine). Ce format utilisé en imagerie a été créé en 1985 par l'ACR (American College of Radiology) et la

¹ La mise en hypothermie précoce diminue les séquelles neurologiques en cas d'anoxie (Cochrane janvier 2013)



NEMA (National Electric Manufacturers Association) dans le but de standardiser les données transmises entre les différents appareils de radiologie. Ce standard définit un format de fichier mais aussi un protocole de transmission des données (basé sur TCP/IP).

Avant la généralisation de ce format, chaque constructeur d'appareil d'imagerie produisait des données dans un format spécifique qui rendait les images non lisibles depuis un appareil d'un autre constructeur. Ce format Dicom n'est pas applicable pour l'EEG et le problème des formats multiples reste posé pour ce type de données bien qu'il existe en théorie un format commun (format EDFplus²).

La société Etiam a une expertise reconnue dans le format Dicom en France. Ses ingénieurs ont développé un module qui encapsule dans des objets Dicom les données EEG et vidéo sans les modifier. Le module y ajoute les informations d'identification du patient et permet d'utiliser les canaux de transmission sécurisés des données de téléimagerie.

La société Theleme a développé une application de suivi des demandes et des retours d'interprétation. Cette application permet la traçabilité de l'activité de téléinterprétation. Ce développement s'est fait en interaction directe avec les futurs utilisateurs, médecins et techniciens EEG afin d'être au plus près des besoins. Un partenariat a été réalisé avec les constructeurs d'EEG pour intégrer dans leurs logiciels l'export et l'import direct des signaux EEG avec une bonne ergonomie sans avoir recours à une copie sur un support externe. Cela permet de sécuriser l'ensemble de la chaîne de transmission. Cette application est également intégrée avec les modules d'e-learning et d'analyse du signal.

Une plate forme d'e-learning

Les électroencéphalogrammes télétransmis peuvent aussi être envoyés après conversion et anonymisation sur une plateforme d'elearning dédiée à l'EEG. L'interprétation de l'EEG repose sur la reconnaissance visuelle de pattern et de figures spécifiques de certaines situations physiologiques, pathologiques et de certains stades de maturation.

La reconnaissance de ces figures suppose de les avoir vues auparavant et de les avoir mémorisées avec leur contexte diagnostique. L'enseignement de l'EEG se fait essentiellement par compagnonnage, par discussion des interprétations entre l'étudiant et l'enseignant, en faisant référence à des atlas papier constitués d'images statiques, copies d'écran sans caractère dynamique. Cette reconnaissance visuelle a une part de subjectivité, et l'interprétation reste "opérateur dépendant" comme pour l'échographie par exemple. Les discussions ou les recours à une expertise sont limités par le problème des formats des signaux, des étudiants ou spécialistes utilisant

des matériels différents ne peuvent s'envoyer que des extraits papier ou des copies d'écran.

La société 4SH, spécialisée dans l'édition de logiciels, a développé une plateforme de partage des connaissances simplifiant la création (manuelle ou automatique depuis le système de transmission), l'indexation et la diffusion des contenus complexes. Cette plateforme intègre en particulier une visionneuse Web d'EEG qui permet de retranscrire dynamiquement les signaux EEG sur un poste client sans installation. Cela permet donc de montrer des EEG dans leur intégralité, avec leur évolution au cours du temps, et avec des figures typiques parfois difficiles à distinguer du bruit de fond. La plateforme permet également de créer et de diffuser des documents, des vidéos et des cours (cas cliniques) intégrant eux même des contenus dynamiques tels que les EEG.

Les cours peuvent être réalisés avec la chaîne éditoriale Scenari (développée par l'Université Technologique de Compiègne) avec l'aide du département STIC de l'Université d'Angers (Nathalie Lusson, Thomas Desserey).

La plateforme propose un accès statique aux contenus via un "plan des connaissances" et un système d'indexation basés sur les méta-données (remarques, commentaires, tags...), les données (texte en particulier) et les actions (création, consultation, modification...) sur les contenus. L'utilisateur se verra donc proposer des contenus (document, vidéo et cours) en fonction de ses propres consultations, de ces recherches, et des actions d'autres utilisateurs ayant les mêmes centres d'intérêt (centre d'intérêt dynamique évoluant en fonction des consultations de contenu).

Une aide à l'analyse des signaux

La plateforme BBEEG permet aussi d'analyser des signaux d'électroencéphalogramme par des algorithmes, afin d'en extraire les informations

pertinentes et d'obtenir des données numériques plus facilement comparables. Une application Java a été développée par le Pr. Pierre Chauvet de l'Institut de mathématiques appliquées (Université catholique de l'Ouest) pour analyser les discontinuités de l'EEG chez l'enfant prématuré.

En effet à cet âge l'EEG a un aspect très particulier, constitué de bouffées d'activité entrecoupées d'aplatissements habituellement dénommés "intervalles inter bouffées". Le nombre et la durée de ces intervalles inter bouffées (I.I.B.) diminuent avec la maturation cérébrale et sont liés à l'apparition des sillons du cortex cérébral. Un nombre ou une durée excessifs d'I.I.B est un marqueur reconnu d'atteinte cérébrale.

L'application analyse les EEG convertis en format commun (EDF+) et affiche à la fois des données numériques (nombre, pourcentage...) et la répartition des I.I.B. au cours de l'enregistrement. Des courbes de référence reliant l'âge maturatif aux différentes statistiques sur les I.I.B ont été construites et des indices de risque sur le développement sont à l'étude, basés sur des modèles de classification automatique. L'application est conçue pour pouvoir implémenter d'autres algorithmes et les combiner entre eux. Le Pr. Nguyen et son équipe visent une utilisation en recherche clinique mais aussi en recherche en informatique, les EEG utilisés pour l'e-learning pouvant servir de base de test pour des algorithmes nouveaux. ■

Auteurs : Pr. Sylvie Nguyen, Patrice Anota, Alexandre Vigneau (CHU Angers), Stéphane Croci (ETIAM), Etienne Blanchet (4SH), Pierre Chauvet (UCO), Dr Luc Mony (CH Le Mans).

² <http://www.edfplus.info/>

COMMENT ACCÉDER AUX FONCTIONNALITÉS DE BBEEG ?

Toutes ces fonctionnalités sont accessibles depuis un portail web commun, développé avec le soutien de la Direction du système d'informations (DSI) du CHU d'Angers. Ce portail est le point d'accès unique à la plateforme BBEEG, il met à disposition des outils pour la gestion des utilisateurs et de leurs habilitations. Il gère ainsi une authentification unique de l'utilisateur par carte de professionnel de santé (carte CPS³) ou par login/mot de passe qu'il transmet aux différents modules.

Il permet également de superviser l'ensemble de la plateforme BBEEG, de centraliser des statistiques pour évaluer l'activité et dispose d'outils collaboratifs comme un forum d'échanges autour de cas cliniques ou de questions techniques portant sur l'EEG.

Ce portail est accessible à l'adresse suivante : <http://bbegg.chu-angers.fr/portail> et la plateforme d'elearning est ouverte au personnel du CHU d'Angers après création d'un compte utilisateur.

³ <http://esante.gouv.fr/services/espace-cps>

ILS ONT CONTRIBUÉ À CE PROJET :



PREVACT

Les conséquences des traitements anti-vitamine K (AVK) en cas de traumatisme crânien léger

Professeur Pierre-Marie Roy, investigateur coordinateur, pour toute l'équipe investie sur ce projet de recherche

Dans le cadre de la thématique vasculaire et après les travaux sur la maladie thromboembolique et les nouveaux traitements anticoagulants, notre équipe de recherche composée de professionnels du service des urgences s'intéresse aux conséquences des traitements anti-vitamine K (AVK). Nous avons émis l'hypothèse qu'après la survenue d'un traumatisme crânien léger (TCL) chez un patient prenant un traitement AVK, l'administration "systématique" de facteurs de coagulation à visée préventive serait plus efficace qu'une stratégie visant à limiter les hémorragies constatées.

En effet, la survenue d'un traumatisme crânien, même sans gravité apparente, expose les patients sous anticoagulants à un risque hémorragique important. Après un TCL, 16 à 25% des patients sous anti-coagulants développent une hémorragie intracrânienne, soit 2,5 fois plus qu'en l'absence de traitement AVK et avec une mortalité 2 fois plus importante.

Les recommandations actuelles (HAS 2009) sont donc de faire rapidement un scanner cérébral et, en cas d'hémorragie, de réaliser une réversion. On entend par réversion, l'administration de facteurs de coagulation et éventuellement de vitamine K afin d'annuler transitoirement l'effet des AVK. Ce traitement permet ainsi d'arrêter le saignement et d'éviter que l'hémorragie ne s'aggrave. Cependant, lorsqu'une hémorragie est constituée, même bien prise en charge, les séquelles peuvent être importantes et la mortalité reste de l'ordre de 5 à 10%.

Notre équipe a pensé que prévenir serait peut-être mieux que guérir et que si nous pouvions administrer des facteurs de coagulation très tôt après le traumatisme, nous pourrions peut-être éviter la survenue de l'hémorragie. Cette hypothèse est le cœur du projet Prevact "Preventive REversal of Vitamine K Antagonist in minor Craniocerebral Trauma".

Ainsi, lors de l'étude Prevact, deux prises en charge vont être comparées chez les patients ayant un TCL sous AVK :

- Une prise en charge basée sur les recommandations actuelles en ne réalisant une réversion que si une hémorragie intracrânienne est constatée au scanner cérébral.

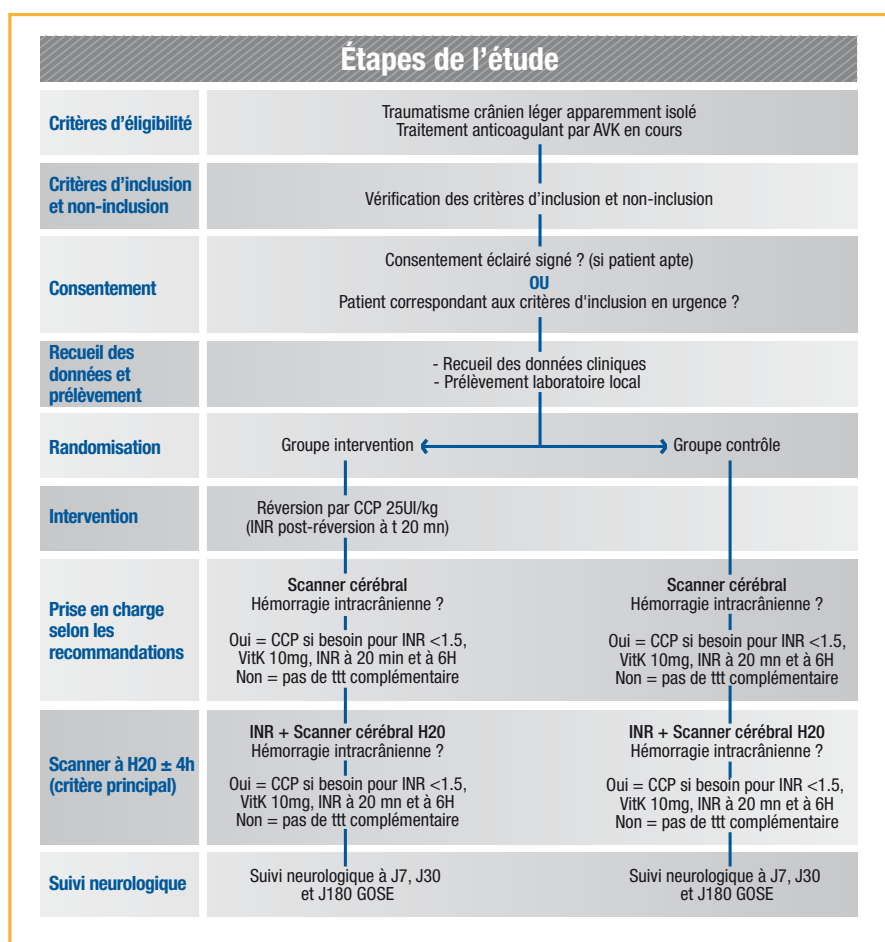
- Une prise en charge préventive qui découle de l'hypothèse émise par l'équipe de recherche, en réalisant une réversion systématique dès l'admission.

Le critère de jugement principal sera la fréquence des hémorragies intracrâniennes sur un scanner réalisé 16 à 24 heures après l'inclusion. L'importance des hémorragies, les éventuels accidents thrombotiques ainsi que le devenir des patients à court et moyen terme seront aussi étudiés.

Il s'agit d'une étude randomisée en ouvert et multicentrique (20 centres). Il est prévu d'inclure 400 patients. Elle est financée dans le cadre d'un PHRC national (Projet Hospitalier de Recherche Clinique). Le CHU d'Angers en est le promoteur. Le groupe de recherche en est actuellement à la phase de mise en place avec un début des inclusions prévu pour l'automne. ■



Professeur Pierre-Marie Roy, coordonnateur de l'étude et Docteur Catherine Ridereau, radiologue.





Technicien d'étude clinique : un professionnel au cœur de la recherche

Catherine Hue, Pharmacien, chef de projet au Centre de recherche clinique

Les personnels non médicaux engagés dans la recherche clinique réunis en séminaire au CHU.

C'est un acteur incontournable de la recherche clinique : le TEC, ou technicien d'études cliniques. Il assiste les investigateurs dans l'organisation et la réalisation des essais cliniques. Au 15 juin 2013, le CHU d'Angers comptait 25,3 équivalents temps plein de personnel affecté à ces missions. Les TEC ont été conviés, ainsi que d'autres paramédicaux impliqués dans la recherche clinique, au premier séminaire organisé par le CHU pour échanger autour de leurs pratiques professionnelles.

Véritable soutien pour les investigateurs, le technicien d'études cliniques (TEC) est aujourd'hui un professionnel aux compétences indispensables pour la recherche clinique. Sa mission : assister les investigateurs dans l'organisation et la réalisation des essais cliniques. A travers

les différentes tâches qu'il assume au cours d'un projet, le TEC fait le lien entre tous les intervenants qu'un essai clinique est susceptible de solliciter : le secteur Essais cliniques de la pharmacie, le Centre de Ressources Biologiques, la radiologie, les laboratoires...

Le technicien d'études cliniques intervient en amont de l'ouverture d'un essai clinique dans le service. Il peut ainsi être amené à répondre à des enquêtes de faisabilité de l'étude dans le centre hospitalier qui se porte candidat pour la recherche, voire à accueillir sur place les représentants du promoteur de l'étude.

Lorsque le centre hospitalier est sélectionné pour mener la recherche, le TEC valide avec l'investigateur principal du centre la grille des surcoûts potentiels générés par le projet. L'objectif est que soit établie la convention financière entre l'hôpital et le promoteur. Cette étape administrative accomplie, le TEC participe avec les médecins investigateurs à la mise en place de l'étude dans le service orchestrée par l'attaché de recherche clinique (ARC) du promoteur. Après que cette visite de mise en place ait été réalisée, le technicien d'études cliniques détermine en fonction des nécessités de l'étude, les circuits des prélèvements biologiques. Certains prélèvements peuvent par exemple partir au centre de ressources biologiques (CRB) du CHU ou encore être envoyés dans

des laboratoires centralisés, à la demande du promoteur. Avec la pharmacie, le TEC fixe également les circuits des produits expérimentaux tels que les médicaments, les dispositifs médicaux...

Une activité de recherche au plus près des patients

Le TEC rédige ensuite les procédures internes, des documents supports qui vont permettre de sélectionner, d'inclure et de suivre les patients ayant donné leur consentement éclairé conformément aux spécificités du protocole.

Ces documents supports permettent au TEC de préparer la liste des tâches à effectuer lors de chaque visite des patients : examen clinique, examens radiologiques, prélèvements biologiques, technicité et préparation d'échantillons biologiques pour envoi par un transporteur, remise des ordonnances, des questionnaires, recueil des événements indésirables et des traitements concomitants, programmation des prochains rendez-vous...

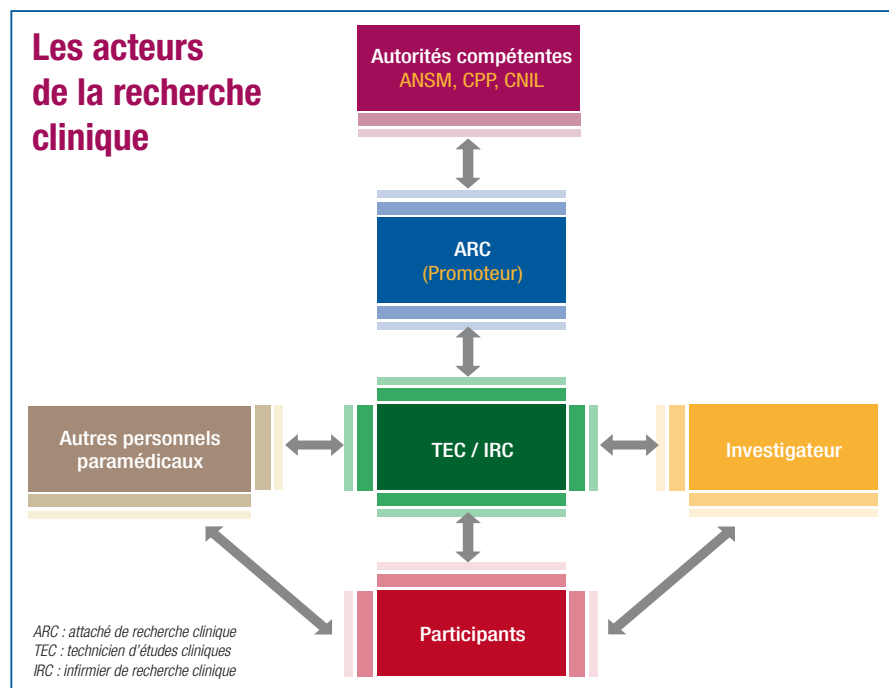
Au fil des visites des patients, le TEC assure le recueil des données en complétant pour chaque patient un cahier d'observations (case report form – CRF) ; il accueille l'ARC du promoteur pour le contrôle des données lors des visites de monitoring. Il répond aux demandes de corrections (queries) sur la base de données adressées par le data management (gestionnaire des données informatisées), et

veille à ce que les événements indésirables graves soient déclarés dans le délai de 24 heures prévu par la réglementation.

Lorsque tous les patients de l'étude ont été inclus et ont terminé leur suivi, le promoteur procède à une visite de clôture dans le centre hospitalier investigateur. A cette occasion le technicien d'études cliniques effectue une dernière vérification des dossiers administratifs

avec l'attaché de recherche clinique avant de procéder à l'archivage, la législation imposant la conservation des documents pendant 15 ans.

La charge de travail d'un TEC varie d'un projet à l'autre et il est ainsi amené à gérer simultanément plusieurs projets, ce qui oblige à une bonne organisation et une vraie disponibilité pour les investigateurs. ■



UN SÉMINAIRE ORGANISÉ AU CHU

Pour la première fois au CHU d'Angers, une journée a été organisée, le 24 mai dernier, pour réunir les techniciens d'études cliniques (TEC), les infirmières de recherches cliniques (IRC) et les attachés de recherche clinique (ARC) autour de thématiques liées à leurs activités professionnelles.

Les 46 personnes présentes ont dans un premier temps échangé autour des normes IATA (International Air Transport Association), qui réglementent le transport aérien des échantillons biologiques. Cette introduction aux normes a été faite par Catherine Hue, pharmacien, chef de projet au Centre de recherche clinique.

Le deuxième temps du séminaire a été animé par Nadia Le Quilliec, infirmière de l'Unité de prévention et lutte contre les infections nosocomiales (Uplin). Celle-ci a proposé un échange autour du thème "Mains propres : prévenir le risque de transmission des infections en établissement de santé, en consultation, en hospitalisation, à votre domicile". Enfin, les professeurs Jacques Dubin et Georges Leftheriotis sont intervenus pour la troisième et dernière thématique de



cette journée : "Les limites de l'intervention du TEC".

Un prochain rendez-vous sera très certainement proposé en janvier 2014. Le séminaire devrait être bi-annuel.

3 QUESTIONS À :

Nathanaëlle CORNET,
technicienne d'études cliniques
en hépato-gastro-entérologie



Pouvez-vous nous décrire votre parcours ?

Après l'obtention d'un DESS en Biochimie, j'ai suivi une formation au métier d'attaché de recherche clinique (ARC) en 2005 au sein d'un organisme privé. Suite à un stage, j'ai été recrutée en tant qu'ARC à la Direction de la recherche clinique et de l'innovation (DRCI) du CHU d'Angers. En 2009, après avoir travaillé sur des projets de diverses thématiques, j'ai rejoint le service d'hépatogastro-entérologie, pour m'occuper principalement de protocoles de cancérologie digestive. Ainsi, j'ai pu alterner les missions d'ARC et technicienne d'études cliniques (TEC).

Quels aspects de votre métier de TEC mettriez-vous le plus en avant ?

Etre en contact avec les investigateurs, les équipes soignantes et les patients, voir comment fonctionne un service, assister aux examens, en apprendre un peu plus tous les jours sur sa spécialité médicale... c'est ce qui me plaît le plus. Il faut savoir mener de front de nombreuses tâches, être disponible parfois immédiatement pour les inclusions lorsque le protocole l'exige, anticiper ses absences pour que les inclusions puissent continuer.

Quelles sont les qualités et compétences requises pour être un bon TEC ?

Il faut une très bonne organisation et de la rigueur, de l'autonomie, un bon sens de l'adaptation et du relationnel. Côté compétences, une bonne connaissance de la réglementation et des procédures, la maîtrise de l'outil informatique et de l'anglais médical sont indispensables.

Mutations du gène OPA1 associées à une surdité

Dr Stéphanie Leruez - Département d'ophtalmologie - Publication dans *Brain*



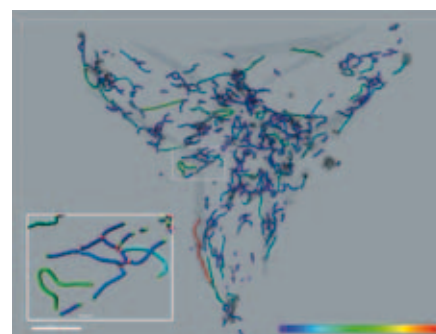
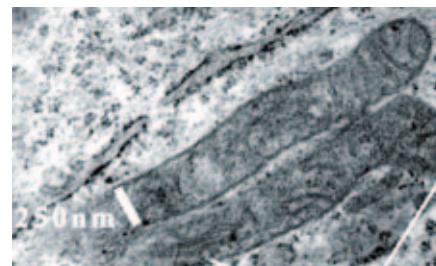
Dr Stéphanie Leruez,
Département d'ophtalmologie.

Le gène OPA1 est le gène majeur de l'atrophie optique dominante, ou maladie de Kjer, qui est une des neuropathies optiques héréditaires les plus fréquentes. Ce gène code pour une dynamine/GTPase ubiquitaire de 960 acides aminés, impliquée dans la dynamique du réseau mitochondrial (voir photo).

La maladie se manifeste par une baisse visuelle progressive, souvent constatée à l'âge scolaire et qui peut évoluer ensuite, parfois jusqu'à la cécité. Dans 20% des cas, des manifestations extra ophtalmologiques peuvent s'y associer, notamment une surdité neurosensorielle. L'association entre une atrophie optique dominante et la surdité est classiquement liée à la mutation R445H dans l'exon 14, mais d'autres mutations ont déjà été rapportées. L'objectif de cette étude était de déterminer, dans un grand groupe de patients, le type et la fréquence de toutes les mutations responsables de ce phénotype.

Dans notre étude, un séquençage du gène OPA1 a été effectué sur plus de 1 000 cas d'atrophie optique héréditaire entre 2003 et 2011, identifiant une mutation chez 327 patients. Parmi ces patients nous avons recensé ceux qui étaient affectés par une atrophie optique associée à une surdité, qui n'avait pas une autre explication.

L'association de l'atrophie optique dominante et de la surdité a été retrouvée chez 21 individus appartenant à 13 familles. Tous les patients étaient atteints d'une atrophie optique et d'une surdité de perception, dont la gravité était variable et parfois sévère.



En haut : vue microscopique d'une mitochondrie en tant qu'objet biologique.

En bas : image du réseau mitochondrial.

L'analyse moléculaire a mis en évidence la classique mutation R445H pour 10 individus. Six autres mutations ont été retrouvées dans cette série, dont deux qui n'étaient pas connues auparavant, comme pathogènes.

Plusieurs mutations du gène OPA1 peuvent être responsables du même phénotype associant une neuropathie optique et neuropathie auditive. L'atteinte du nerf auditif, s'aggrave progressivement dans 50% des cas, pouvant causer un handicap sensoriel profond dominant le tableau clinique. Dans ces cas, la baisse auditive précède l'atteinte visuelle dans un tiers des cas et justifie la réalisation d'un examen ophtalmologique devant une neuropathie auditive inexpliquée. ■



Réalisation d'un audiogramme chez un patient.

L'indicateur SIGREC

Jean-Marie Chrétien,

Responsable de la cellule méthodologie, biostatistiques et data-management DRCI

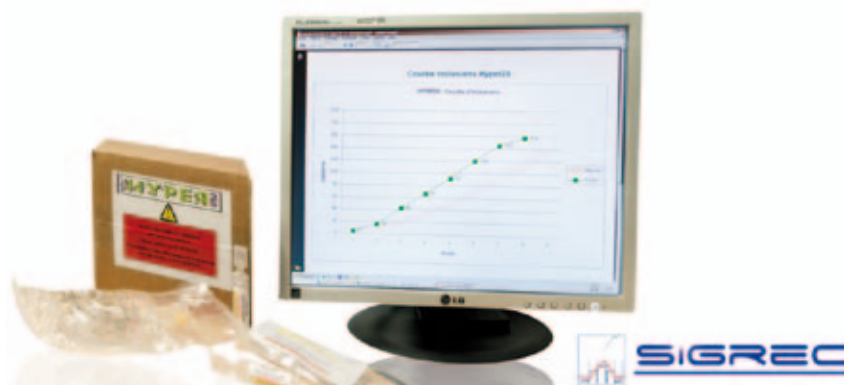
Le score SIGREC* existe depuis 2008. Il a été créé par le CHRU de Lille à la demande de la DGOS pour répartir entre les établissements 10% des MERRI** (part modulable) dédiés aux essais cliniques. Il est basé sur les déclarations d'essais et d'inclusions des promoteurs. Le décompte des inclusions fait l'objet d'une validation croisée avec les centres investigateurs.

Est-ce que tous les types de recherche sont concernés ?

Tous les types d'étude peuvent figurer dans la base SIGREC. Mais, seules les "recherches biomédicales" et les "études de soins courants" promues par des établissements sièges de DRCI sont prises en compte dans le calcul des indicateurs. Les études observationnelles ne sont pas prises en compte, il en va de même pour les recherches biomédicales ou de soins courants menées par des groupes coopérateurs (GOELAMS, GELA...) ou par des organismes de recherche (ANRS, INSERM, INRA...).

Qui ajoute les essais à la base SIGREC ?

Le centre coordonnateur crée l'essai dans la base SIGREC, puis il transmet une invitation aux centres qui doivent participer. Les centres investigateurs valident leur participation et identifient l'investigateur en charge des inclusions et les TEC/IRC associés au projet. Une fois l'association avec un investigateur ou un TEC/IRC réalisée, le projet devient visible lorsque l'utilisateur se connecte au serveur SIGREC.



Qui valide les données renseignées ?

Chaque centre investigateur doit déclarer ses inclusions à l'unité ou sous forme de cumuls sur une période donnée. Une vérification croisée est effectuée avec les cumuls d'inclusions déclarés par le promoteur. La validation finale est effectuée par la cellule opérationnelle SIGREC située au CHRU de Lille.

Comment le score SIGREC d'un établissement est-il calculé ?

Le score SIGREC d'un établissement est la somme de 4 scores basés sur le nombre d'essais et le nombre d'inclusions dans les essais promus par l'établissement ou les essais menés au sein de l'établissement par d'autres promoteurs éligibles aux MERRI.

Les scores Essais et Inclusions sont multipliés par 2 pour les essais de phase I et II. Pour qu'un essai soit comptabilisé, il faut qu'au moins une inclusion dans l'année ait été enregistrée.

Quels sont les personnels concernés par SIGREC ?

Tous les médecins investigateurs, les techniciens de recherche clinique, les

infirmières de recherche clinique sont concernés par SIGREC.

Comment accède-t-on au serveur SIGREC ?

Le serveur SIGREC est accessible avec les mêmes mots de passe et identifiants que pour le serveur SIGAPS.

Quelles ont été les évolutions du score SIGREC ?

Au début, le nombre d'inclusions était pondéré en fonction du nombre total d'inclusions dans l'essai par un mécanisme complexe avec effet de seuil. La pondération appliquée était établie chaque année en fonction des essais renseignés. À compter de 2012, l'effet de seuil introduit par cette pondération a été supprimé par l'utilisation d'un score simple et continu destiné à limiter le poids des essais à fort nombre d'inclusions.

La variation des crédits SIGREC liée aux différences d'activité d'une année à l'autre est maintenant minimisée par l'utilisation progressive de 3 années d'activité au lieu d'une seule.

Quelle est la place du CHU d'Angers au niveau national ?

L'APHP est le leader national pour les 4 sous-scores Sigrec. Si par sa taille, le CHU d'Angers est classé 26^e sur 31, ainsi qu'au 26^e rang pour le nombre d'essais en cours, il se situe au 16^e rang pour le nombre d'inclusions dans les essais promus et au 13^e pour les inclusions dans les essais externes. Ces chiffres sont le reflet du dynamisme des équipes angevines dans la mise en œuvre des essais. ■

	Essais promus par l'établissement	Essais menés par des promoteurs externes
Score Essais	5 points par essai monocentrique, 10 points par essai multicentrique	1 point par essai
Score Inclusions	$\ln(x+1)$ où x est le nombre total d'inclusions dans l'essai pour l'année considérée.	$\ln(y+1)$ où y est le nombre d'inclusions dans le centre pour l'année considérée.

* Sigrec : Système d'information et de gestion de la recherche et des essais cliniques.

** Merri : Missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation.

Recherche en soins : une dynamique motrice à Angers

Le CHU a organisé en avril dernier les premières Journées francophones de la recherche en soins. Ce congrès a donné une nouvelle impulsion à la recherche paramédicale, attirant quelque 500 professionnels de santé intéressés par cette nouvelle approche de la pratique soignante.

JOURNÉES FRANCOPHONES DE LA RECHERCHE EN SOINS : QUELQUES CHIFFRES...

500 congressistes, réunis pendant deux jours.

8 pays francophones représentés lors du congrès.

50 projets de recherche paramédicale exposés à travers des posters.

8 ateliers thématiques organisés, tous ont affichés complet.

1 adresse à retenir : <http://jfrs-blog-chu-angers.blogspot.fr/>. Tous les posters, résumés d'ateliers et présentations des participants y sont disponibles.

9 et 10 avril 2015 : les prochaines Journées francophones de la recherche en soins.

Alors qu'elle est développée depuis de nombreuses années au Canada, en Grande-Bretagne et dans bien d'autres pays, la recherche en soins en est encore, en France, à ses premiers pas. Mais c'est un véritable bond en avant que cette discipline vient de réaliser grâce aux premières Journées francophones de la recherche en soins organisées par le CHU en avril dernier. *"La recherche en soins doit être considérée comme une recherche médicale à part entière. La nécessaire formation des soignants à la méthodologie et aux aspects réglementaires de la recherche impose un accompagnement initial fort par des médecins aguerris en recherche clinique. Le développement de la recherche en soins reposera avant tout sur la motivation individuelle des soignants"*, assure le Professeur Alain Mercat, responsable du Centre de recherche clinique et de l'innovation, Chef du pôle médecines spécialisées et intensives au CHU d'Angers. Cette motivation, les équipes paramédicales du CHU en font la preuve depuis plusieurs années en s'investissant dans des études diverses et rigoureuses. En 2012, trois projets de recherche paramédicale ont été retenus pour l'appel d'offre interne :

un projet sur l'allaitement maternel du nouveau-né prématuré hospitalisé, un deuxième sur l'impact des soins socio-esthétiques sur la qualité de vie des patients traités pour un lymphome non-hodgkinien et un troisième sur la place des médecines non-conventionnelles au sein du service de chirurgie cardiaque.

Pour accompagner le dynamisme de ses équipes soignantes, le CHU a décidé de doubler le montant de l'enveloppe dédiée à l'appel d'offre interne pour les projets de recherche paramédicale de 2013 et de la porter à 50 000 €.

"Dans le domaine des soins infirmiers, assure Marie-Claude Lefort, Directrice des soins et coordonnateur de la recherche en soins du CHU, il existe des savoirs utiles. Le défi consiste à créer des savoirs reproductibles reposant sur des preuves de pratiques professionnelles (Evidence based practice ou EBP) pour la profession infirmière. L'introduction des EBP permet aux infirmières de développer, en lien avec les autres professionnels de santé (paramédicaux et médicaux), des programmes de recherche qui valorisent l'apport de la spécificité de thématiques innovantes." ■



Atelier thématique lors de ces journées riches en enseignement.

TROIS PROJETS DE RECHERCHE PRIMÉS LORS DES JFRS

Prix du jeune chercheur, par Elsevier-Masson

Une pratique mathématique en contexte professionnel : le cas des calculs de doses médicamenteuses et soins infirmiers. D. Benlahouès, cadre de santé et formateur à l'IFSI Bicêtre.

Prix scientifique du jury, par le CHU d'Angers et Hospimedia

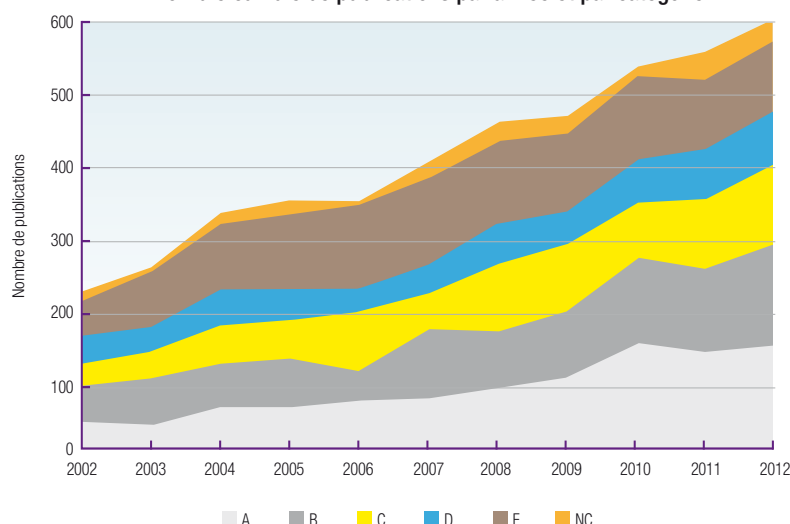
Entre management directif et participatif : rôle de l'éthique normative ou réflexive dans le management des cadres de santé. I. Duguey, cadre de santé à l'Institut Bergonié de Bordeaux et J. Foucaud, Docteur en sciences de l'éducation et chargé d'expertise scientifique en promotion de la santé à l'INPES.

Prix de l'innovation et du développement, par Infirmier.com

Le placement d'un filtre antibactérien dans le circuit de ventilateurs à turbine utilisés pour délivrer de la ventilation non invasive entraîne une augmentation de la résistance du circuit et une perte de pression significatives. Du CHUV de Lausanne : D. Thévoz et J. Simons, kinésithérapeutes au service de physiothérapie cardio-respiratoire, L. Piquilloud, médecin-réanimateur, chef de clinique, Pr. P. Jolliet chef de service et J.-P. Revelly, médecin-cadre du service de médecine intensive adulte.

En 10 ans, le CHU d'Angers multiplie par 2,75 ses publications

Nombre cumulé de publications par année et par catégorie



Les revues les mieux classées sont de rang A. Cela correspond à 10% des revues par discipline classées par Impact factor décroissant. Les 15% qui suivent sont des revues de rang B.

Rang Année	A	B	C	D	E	NC	Total	Score
2002	35	46	28	37	43	11	200	2 726
2003	32	58	37	29	71	6	233	2 888
2004	55	52	51	44	84	13	299	3 643
2005	55	58	52	37	97	16	315	3 830
2006	61	40	75	30	104	7	317	3 612
2007	66	85	47	38	110	19	365	4 436
2008	78	73	85	50	105	24	415	4 562
2009	91	86	86	41	99	21	424	4 774
2010	134	110	70	57	104	12	487	5 799
2011	123	108	88	66	86	35	506	5 651
2012	133	129	102	68	89	28	549	5 789

Articles publiés dans des revues rang A - Période octobre 2012 mai 2013

(1^{er} ou dernier auteur du CHU)

Boursier J, Rawls JF, Diehl AM, Obese Human Beings With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Display Alterations in Fecal Microbiota and Volatile Organic Compounds., Clin Gastroenterol Hepatol 2013;..
Belizna C, Subra JF, Henrion D, Ghali A, Renier G, Royer M, Corre YL, Martin L, Voswinkel J, Jfrah N, Prognosis of vasculitis associated myelodysplasia., Autoimmun Rev 2013.

Jarry C, Osieurak F, Delafuys D, Chauviré V, **Etxarri-Bouyx F**, **Le Gall D**, Apraxia of tool use: More evidence for the technical reasoning hypothesis., Cortex 2013.

Boussicault G, Nguyen The Tich S, Branger B, Guimard P, Florin A, Rozé JC, Flamant C, The Global School Adaptation Score: A New Neurodevelopmental Assessment Tool for Very Preterm Children at Five Years of Age., J Pediatr 2013.

Annweiler C, **Beauchet O**, Bartha R, Wells JL, Borrie MJ, Hachinski V, Montero-Odasso M, Motor cortex and gait in mild cognitive impairment: a magnetic resonance spectroscopy and volumetric imaging study., Brain 2013;136:859-71.

Penaloza A, Verschuren F, Meyer G, **Quentin-Georget S**, **Soulie C**, Thys F, **Roy PM**, Comparison of the Unstructured Clinician Gestalt, the Wells Score, and the Revised Geneva Score to Estimate Pretest Probability for Suspected Pulmonary Embolism., Ann Emerg Med 2013.

Leruez S, Milea D, Defoort-Dhellemmes S, Colin E, Crochet M, **Procaccio V**, **Ferré M**, Lamblin J, Drouin V, Vincent-Delorme C, Lenaers G, Hamel C, Blanchet C, Juul G, Larsen M, **Verny C**, **Reynier P**, **Amati-Bonneau P**, **Bonneau D**, Sensorineural hearing loss in OPA1-linked disorders., Brain 2013.

Gernigon M, Marchand J, Ouedraogo N, **Leftheriotis G**, **Piquet JM**, **Abraham P**, Proximal ischemia is a frequent cause of exercise-induced pain in patients with a normal ankle to brachial index at rest., Pain Physician 2013;16:57-64.

Tarhouni K, Guihot AL, Freidja ML, Toutain B, Henrion B, **Baufretton C**, **Pinaud F**, **Procaccio V**, Grimaud L, Ayer A, Loufrani L, Lenfant F, Arnal JF, **Henrion D**, Key role of estrogens and endothelial estrogen receptor α in blood flow-mediated remodeling of resistance arteries., Arterioscler Thromb Vasc Biol 2013;33:605-11.

Annweiler C, Montero-Odasso M, Hachinski V, Seshadri S, Bartha R, **Beauchet O**, Vitamin D concentration and lateral cerebral ventricle volume in older adults., Mol Nutr Food Res 2013;57:267-76.

Morren MA, **Hoppé A**, Renard M, Debic Rychter M, Uytendaele A, Dubreuil P, **Martin L**, Imatinib mesylate in the treatment of diffuse cutaneous mastocytosis., J Pediatr 2013;162:205-7.

Boursier J, Zarski JP, de Ledinghen V, **Rousselet MC**, Sturm N, Leball B, **Fouchard-Hubert I**, **Gallois Y**, **Oberti F**, **Bertrais S**, **Calès P**, Multicentric Group from ANRS/HCEP23 FIBROSTAR Studies, Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography., Hepatology 2013;57:1182-91.

El Haj M, Postal V, **Allain P**, Destination memory in Alzheimer's Disease: when I imagine telling Ronald Reagan about Paris., Cortex 2013;49:82-9.

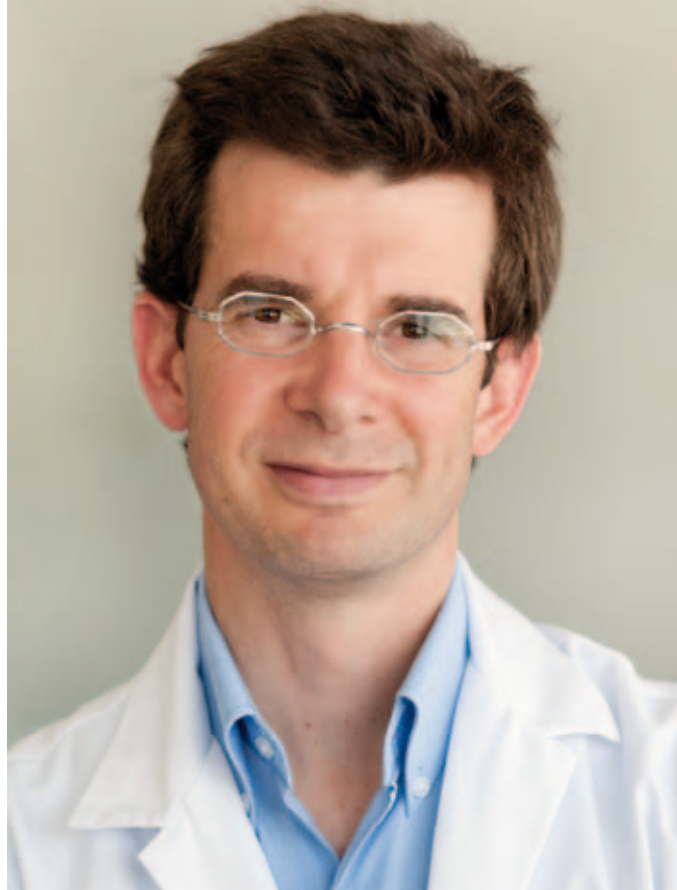
Corvaisier M, **Delneste Y**, **Jeanvoine H**, Preisser L, Blanchard S, Garo E, **Hoppe E**, Barré B, **Audran M**, **Bouvard B**, **Saint-André JP**, **Jeannin P**, Correction: IL-26 Is Overexpressed in Rheumatoid Arthritis and Induces Proinflammatory Cytokine Production and Th17 Cell Generation., PLoS Biol 2012;10:..
Ouedraogo N, Barbeau C, Legrand M, Marchand J, Leftheriotis G, Abraham P, "Routine" arterial echo-doppler is not sufficient to exclude an arterial origin of exercise-induced proximal lower limb pain., Int J Cardiol 2012.

Corvaisier M, **Delneste Y**, **Jeanvoine H**, Preisser L, Blanchard S, Garo E, **Hoppe E**, Barré B, **Audran M**, **Bouvard B**, **Saint-André JP**, **Jeannin P**, IL-26 is overexpressed in rheumatoid arthritis and induces proinflammatory cytokine production and Th17 cell generation., PLoS Biol 2012;10:e1001395.
Celle S, **Annweiler C**, Pichot V, Bartha R, Barthélémy JC, Roche F, **Beauchet O**, Association between ambulatory 24-hour blood pressure levels and brain volume reduction: a cross-sectional elderly population-based study., Hypertension 2012;60:1324-31.

Zhang L, Cavarro-Ménard C, Le Callet P, **Tanguy JY**, A perceptually relevant channelized joint observer (PCJO) for the detection-localization of parametric signals., IEEE Trans Med Imaging 2012;31:1875-88.

Pr. Loïc Sentilhes

Responsable du secteur obstétrical et de la médecine fœtale au CHU d'Angers, Loïc Sentilhes est l'un des plus jeunes Professeurs d'Université-praticiens hospitaliers de gynécologie-obstétrique en France. La richesse de ses travaux sur l'hémorragie de la délivrance font du CHU un centre de référence dans la prise en charge des grossesses à risques.



Ri² Angers : *Comment votre parcours s'est-il orienté vers la gynécologie obstétrique ?*

Pr. Loïc Sentilhes : J'ai découvert la gynécologie-obstétrique, à l'occasion d'un stage pendant mon externat. Au cours d'une garde, lors de ce stage, j'ai vu mon premier accouchement. Je suis resté très marqué par cette naissance. Il y avait une émotion si particulière qui se transmettait du couple à l'équipe. J'ai pris conscience de la chance que j'avais de pouvoir accompagner un couple dans ce moment aussi intense, et aussi important, même s'il est quotidien dans une maternité, qui survient après parfois un parcours du combattant.

Ri² : *Pouvez-vous nous raconter votre arrivée au CHU d'Angers ?*

Pr. L. S. : C'était en 2007. Je suis arrivé en tant que praticien hospitalier, après avoir eu des contacts à plusieurs reprises avec le Pr. Philippe Descamps et son équipe. Philippe Descamps cherchait un éventuel successeur au Pr. Fournié. Je suis arrivé 4 ans avant d'être nommé Professeur d'Université, ce qui m'a donné le temps de découvrir une équipe dynamique, accueillante et chaleureuse dont la qualité du travail tant sur le plan médical que sur le plan humain est rare et extrêmement précieuse, et ce quel que soit le corps de métier concerné.

Ri² : *Comment sont nés vos premiers travaux de recherche ?*

Pr. L. S. : Les premiers ont été effectués au cours de l'internat. J'ai commencé par m'intéresser aux accouchements des jumeaux. Ensuite, j'ai développé mes travaux sur la prise en charge de l'hémorragie de la délivrance et l'impact de ces prises en charge en cas de nouvelle grossesse. Enfin, je me suis intéressé à une situation à haut risque d'hémorragie grave de la délivrance : le placenta accreta. Le placenta est dit accreta quand il pénètre dans la paroi de l'utérus, souvent au niveau d'une ancienne cicatrice de l'utérus comme une

césarienne. Cette situation est devenue plus fréquente du fait de l'augmentation de notre taux de césariennes en France, comme dans le monde entier. Ces travaux sont nés des interrogations de certaines patientes qui m'ont en particulier questionné sur les possibilités de grossesse après une grave hémorragie.

Ri² : *À quelles conclusions êtes-vous arrivé ?*

Pr. L. S. : Concernant la prévention de l'hémorragie de la délivrance, nous avons démontré, dans le cadre d'une étude multicentrique française randomisée, que la traction du cordon ombilical, après la naissance de l'enfant, pour l'expulsion du placenta (procédure qui était jusqu'à présent recommandée par toutes les sociétés savantes), ne permettait pas de réduire le risque d'hémorragie, contrairement à ce que l'on pensait. Suite à nos travaux et à d'autres, l'Organisation Mondiale de la Santé ne préconise plus cette traction du cordon ombilical. Concernant le placenta accreta, nous avons validé, dans le cadre d'une large étude multicentrique française, une nouvelle technique appelée le traitement conservateur. Les anglosaxons ont toujours préconisé de réaliser l'ablation de l'utérus en cas de placenta accreta. En France, au milieu des années 90, l'idée a été émise de réaliser une césarienne, faire naître l'enfant, et laisser le placenta en place pour qu'il se libère naturellement dans les semaines qui suivent la naissance. Avec la mise en commun de toutes les données des centres participant à l'étude, on a constaté que cette technique permettait de préserver l'utérus pour une grossesse ultérieure sans majoration (voire diminution) des complications pour la mère. Cette procédure est aujourd'hui recommandée comme une option possible pour la prise en charge des patientes ayant un placenta accreta.

Ri² : *Comment s'organisent aujourd'hui vos activités de recherche ?*

Pr. L. S. : Pour tout médecin chercheur, sanctuariser des moments spécifiques pour l'activité de recherche n'est pas simple, même si c'est indispensable. Comme mes autres collègues, nous sommes des cliniciens

devant faire face à des urgences et enjeux humains majeurs, mais aussi des enseignants qui devons assumer la formation de nos étudiants. Cependant, les projets de recherche se poursuivent avec le soutien fort du CHU d'Angers qui vient, par exemple, récemment d'accepter de financer un projet de recherche pour tester un nouvel outil pour le diagnostic prénatal du placenta accreta.

Ri² : *Votre emploi du temps intègre aussi des fonctions à l'échelle nationale et internationale...*

Pr. L. S. : Oui, je suis notamment coordonnateur national des Recommandations pour la Pratique Clinique (RPC) élaborées pour le Collège National des Gynécologues-Obstétriciens Français (CNGOF). Les prochaines RPC vont, l'année prochaine, concerner justement la prise en charge des hémorragies de la délivrance. Et depuis cette année, j'ai été recruté par l'Organisation Mondiale de la Santé pour intégrer un comité d'experts chargé de déterminer les priorités concernant les futurs projets de recherche concernant la santé maternelle et périnatale. Enfin, je participe à un groupe d'experts internationaux (AIP group) qui s'intéresse spécifiquement aux problématiques du placenta accreta. ■

En 5 dates :

- 1975 : Naissance à Ouagadougou (Burkina-Faso)
- 1999 : Concours d'Internat, spécialité gynécologie-obstétrique, Rouen
- 2005 : Doctorat en médecine
- 2007 : Arrivée au CHU d'Angers en tant que praticien hospitalier
- 2011 : Nommé Professeur de gynécologie-obstétrique au CHU d'Angers, et Directeur technique et d'enseignement de l'école des sages-femmes d'Angers.