

Ri² CHU ANGERS

Recherche Investigation Innovation



QUESTION DE RECHERCHE

Les troubles musculo-squelettiques :
un enjeu majeur de santé au travail

ACTUS

Projet START : 8 études
sur le suivi à long terme
après un cancer pédiatrique

PROJET DE RECHERCHE

Effets de l'hyperoxie dans le traitement
du choc septique

FICHE PRATIQUE

Essais de non infériorité et d'équivalence :
quelles en sont les principales
caractéristiques ?

PORTRAIT

Professeur Jean-François Augusto



Rejoindre la Direction d'un établissement reconnu nationalement pour le dynamisme de sa recherche, c'est s'engager à travailler avec et pour des équipes hospitalo-universitaires de grande qualité qui font avancer au quotidien les questions de santé.

À Angers, cette volonté de faire progresser la médecine, dans un souci constant d'amélioration des soins, se vérifie chaque jour sur le terrain. En atteste en tout premier lieu, le nombre de projets angevins récompensés régulièrement au niveau national, voire européen -comme nous le rappelle ce 10^e numéro de Ri²- .

La reconnaissance de l'expertise en recherche de notre CHU s'incarne aussi dans les instances dont il a la charge. Cette année, il prend la coordination du Groupement interrégional de recherche clinique et d'innovation Grand Ouest (Girci) et portera la création de la Maison de la recherche inter-départementale regroupant les départements 49, 53 et 72. En confiant au CHU d'Angers l'animation de ces structures de coordination, les principaux partenaires en recherche du grand Ouest marquent ainsi la confiance qu'ils accordent aux équipes angevines.

Soyez convaincus que je vais m'attacher à maintenir cette dynamique qui fait la valeur ajoutée internationalement reconnue des Centres Hospitaliers Universitaires français.

Cécile Jaglin-Grimonprez
Directrice Générale

Comité de rédaction :

Pr Pierre Abraham, Dr Cédric Annweiler, Léontina Boulay, Pr Jérôme Boursier, Dr Julien Cassereau, Jean-Marie Chrétien, Pr Marc-Antoine Custaud, Pr Erick Legrand, Elsa Livonnet, Pr Alain Mercat, Pr Isabelle Pellier, Pr Fabrice Prunier, Dr Aline Schmidt, Pr Valérie Ugo.

Directeur de la publication :

Cécile Jaglin-Grimonprez

Rédacteur en chef : Pr Isabelle Pellier

Rédacteur en chef adjoint : Jean-Marie Chrétien

Responsable de rédaction : Anita Rénier

Secrétaire de rédaction : Audrey Capitaine

Ont participé à ce numéro :

Pierre Asfar, Jean-François Augusto, Jean-Marie Chrétien, Charlotte Demoor-Goldschmidt, Marion Guyon, Norbert Ifrah, Jean-Daniel Kün-Darbois, Isabelle Pellier, Laurent Poiroux, Elisabeth Reguer, Yves Roquelaure, Patrick Saulnier.

Ri² CHU ANGERS

Rédaction : 4 rue Larrey - 49933 ANGERS cedex 9
Tél. : 02 41 35 53 33 - 02 41 35 77 05
directioncommunication@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 2268-6835

Dépôt légal : avril 2018

Crédit photos :

Catherine Jouannet - Cellule audiovisuelle CHU Angers pour l'ensemble des photos à l'exception de page 8 : imagerie de service

Conception-réalisation et impression :

✂ NICOLAS TSEKAS - nicolas.tsekas@orange.fr

Ce document est imprimé sur un papier 100% recyclé.

Les troubles musculo-squelettiques : un enjeu majeur de santé au travail

Professeur Yves Roquelaure, PU-PH en médecine et santé au travail, directeur de l'équipe INSERM d'Epidémiologie en Santé au Travail et Ergonomie (ESTER), responsable du service de pathologie professionnelle et santé au travail du CHU d'Angers.

Avec près de 45 000 cas en 2016, les troubles musculo-squelettiques sont la première cause de maladie professionnelle en France. La surveillance épidémiologique dans les Pays de la Loire montre qu'environ 13 % des travailleurs souffrent d'un TMS du membre supérieur diagnostiqué par leur médecin du travail.

Une source majeure d'inégalité sociale de santé

Les troubles musculo-squelettiques (TMS) touchent tous les travailleurs mais principalement ceux exposés à des tâches répétitives et/ou pénibles réalisées sous contraintes de temps et avec de faibles marges de manœuvre : ouvriers de l'industrie manufacturière et agro-alimentaire et de l'agriculture, mais aussi les employés du secteur des services (agents de service, aides-soignantes, aides à domicile, caissières, etc.). Ces constats établis au cours des années 2000 par le réseau régional de surveillance des TMS ont été récemment corroborés par les résultats de la cohorte Constances (Cf. Tableau 1). En ce sens, les TMS sont une source importante d'inégalité sociale de santé.

Les travailleurs vieillissants sont particulièrement touchés en raison de l'accroissement, avec l'âge, des troubles ou maladies associés (diabète, obésité, etc.) et des phénomènes dégénératifs qui favorisent la survenue des TMS ou aggravent leur pronostic. À cela se surajoute, chez les travailleurs les plus exposés, un vieillissement prématuré (mais évitable) des tissus. Compte tenu du vieillissement de la population active, il est à craindre un accroissement de la fréquence et de la sévérité des TMS lors de la prochaine décennie.

Une hypersollicitation liée à l'intensification du travail

Les mécanismes en cause dans la survenue des TMS sont complexes, qu'il s'agisse des mécanismes tissulaires et neurobiologiques ou des causes identifiables dans l'environnement de travail.

Les travaux de l'équipe Ester montrent que la proportion de TMS (syndrome du canal carpien) attribuables à des facteurs professionnels varie dans la population active employée (en moyenne, 25 % après prise en compte des facteurs personnels) et peut atteindre 90 % chez certains travailleurs très exposés comme les ouvriers des abattoirs.

L'exposition prolongée aux contraintes biomécaniques des situations de travail est un déterminant majeur des TMS. Les preuves

d'un lien de causalité entre l'exposition aux contraintes biomécaniques liées au travail et la survenue des TMS s'accumulent, justifiant des interventions de prévention des TMS en milieu de travail. La répétition excessive des gestes et des efforts intenses, la manipulation de charges lourdes, les mouvements forcés ou les postures inconfortables, les vibrations mécaniques et les ambiances froides doivent être les cibles de la prévention. Des recherches doivent encore être menées pour préciser les relations "dose-effet" entre l'exposition professionnelle et l'apparition ou la persistance des symptômes musculosquelettiques. Plus encore, des essais d'interventions doivent être conduits pour déterminer si et dans quelle mesure la réduction des expositions biomécaniques réduit le risque de TMS des membres. Il en est de même pour les programmes de réactivation musculaire pour lutter contre l'hyposollicitation liée au travail statique prolongé lors des tâches de bureautique ou de travaux sous binoculaire, dont les premiers résultats semblent prometteurs.

L'influence des facteurs psycho-sociaux

La dimension psychologique et symbolique des TMS est importante, comme pour tous les phénomènes douloureux chroniques. Les facteurs psychosociaux liés au travail, tels que la forte pression psychologique associée à une faible autonomie, génèrent des situations

QU'EST QU'UN TROUBLE MUSCULO-SQUELETTIQUE (TMS) ?

Les TMS liés au travail regroupent un ensemble d'affections douloureuses liées à l'hypersollicitation des tissus situés au voisinage des articulations (muscles, tendons, disques intervertébraux, nerfs, vaisseaux). Ils regroupent des affections cliniquement caractérisées, dites spécifiques (tendinopathies de l'épaule, syndrome du canal carpien) et des troubles douloureux non spécifiques localisés ou non.



Professeur Yves Roquelaure.

de tension au travail augmentant le risque de TMS, notamment lorsque les travailleurs manquent de soutien ou de reconnaissance de la part de leur hiérarchie. Plus récemment, il a été montré les liens entre les TMS et les pratiques managériales favorisant le sentiment d'injustice, ainsi qu'avec le sens donné par les travailleurs au travail et à la qualité du travail, ce qui offre d'autres leviers d'intervention. Comme pour la composante biomécanique, des recherches restent nécessaires pour préciser l'influence des facteurs psychosociaux dans la survenue et la prévention des TMS et de l'incapacité qui en résulte.

Prévention des TMS : un effort d'intégration des approches est nécessaire

Priorité doit être donnée à l'amélioration des conditions de travail. L'organisation du travail et les pratiques managériales sont des éléments clés de la prévention des TMS, car elles influencent en cascade les conditions de réalisation du travail et les caractéristiques biomécaniques, psychosociales, environnementales des situations de travail auxquelles les travailleurs doivent faire face (Cf. Figure 1).

La prévention des TMS doit mobiliser l'ensemble des acteurs de l'entreprise, non seulement le CHSCT et le service de santé au travail, mais aussi le chef d'entreprise, en s'appuyant sur l'encadrement, les représentants du personnels et les travailleurs eux-mêmes. Un consensus se dégage pour une démarche globale et participative, inscrite dans la durée et dans la vie de l'entreprise. Pour cela, il est nécessaire que la question des TMS puisse être discutée de manière sereine dans le cadre du plan de prévention des risques professionnels. La qualité du dialogue

social dans l'entreprise et le fonctionnement du CHSCT (ou de la représentation des travailleurs) sont alors des paramètres importants de l'efficacité préventive.

L'existence d'un faisceau de causes plutôt que d'une cause unique est une caractéristique majeure des TMS qui impose d'adopter une démarche globale d'évaluation des risques et de prévention.

La prévention des TMS doit donc dépasser une vision technico-centrée pour interroger les modèles productifs, organisationnels et managériaux des entreprises dans une perspective ergonomique. Elle doit s'appuyer sur une politique globale de santé au travail à l'échelle de la branche professionnelle ou du territoire. L'enjeu majeur est de favoriser l'émergence de conditions de travail soutenables tout au long de la vie professionnelle. ■

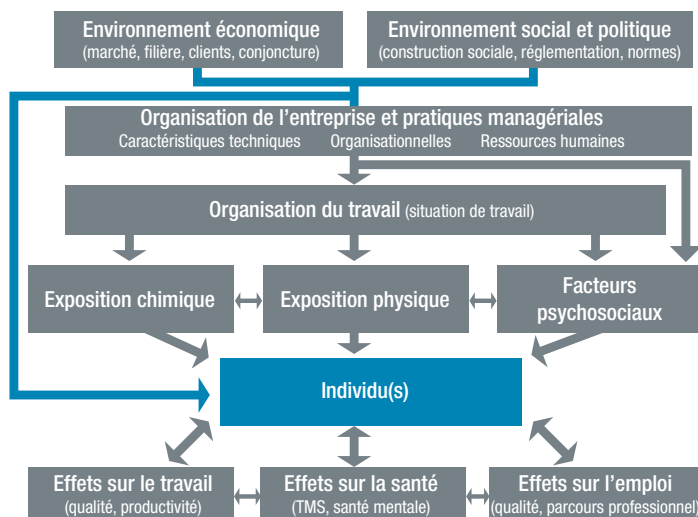


Figure 1. Modèle intégré des TMS

TROIS NIVEAUX DE PRÉVENTION

Il est impératif de donner la priorité à la prévention à la source mais en intégrant les trois niveaux de prévention pour accroître l'efficacité préventive globale :

- **La prévention primaire** : limiter en priorité l'apparition des TMS par une réduction des risques à la source (notamment en prenant en compte les exigences en termes d'ergonomie dès la conception des équipements de travail) ;
- **La prévention secondaire** : faire en sorte, par un dépistage précoce et une prise en charge adaptée, que les troubles ainsi diagnostiqués ne s'aggravent pas ou ne récidivent pas ;
- **La prévention tertiaire** : faciliter la poursuite de l'activité professionnelle et le maintien durable dans l'emploi de ceux qui présentent des douleurs chroniques.

Hommes - Fréquences des douleurs persistantes chez les actifs	Poignet		Coude		Epaule		Cou		Dos		Genou	
	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%
Classes d'âge	p<0,0001		p<0,0001		p<0,0001		p<0,0001		p<0,0001		p<0,0001	
30-39 ans (n=2 094)	8,4	[6,5-10,7]	6,3	[4,6-8,5]	11,4	[9,3-13,9]	9,7	[8,0-11,8]	22,1	[19,5-25,0]	13,1	[11,1-15,3]
40-49 ans (n=2 801)	12,1	[10,3-14,3]	10,9	[9,2-12,8]	16,5	[14,5-18,8]	15,0	[13,0-17,3]	22,9	[20,5-25,5]	19,0	[16,7-21,5]
50-59 ans (n=2 450)	16,2	[13,9-18,9]	12,0	[10,1-14,1]	19,4	[17,0-21,9]	16,2	[14,1-18,4]	28,3	[25,6-31,2]	24,6	[21,8-27,6]
60-69 ans (n=514)	17,2	[10,4-27,0]	7,8	[4,4-13,3]	17,7	[11,4-26,5]	18,6	[11,9-27,8]	27,6	[20,4-36,1]	26,6	[19,3-35,5]
PCS actuelle	p<0,0001		p<0,0001		p<0,0001		p<0,0001		p<0,0001		p<0,0001	
Artisan (n=162)	12,8	[5,3-27,7]	10,4	[3,7-25,8]	17,8	[9,3-31,2]	10,8	[6,5-17,4]	25,1	[15,3-38,4]	22,7	[13,4-35,7]
Cadre (n=3 512)	8,5	[7,1-10,1]	6,3	[5,2-7,7]	12,5	[10,9-14,4]	11,7	[10,0-13,6]	17,4	[15,5-19,4]	14,7	[12,9-16,6]
Profession intermédiaire (n=1 830)	9,7	[7,8-12,0]	8,6	[6,8-10,9]	14,3	[12,0-17,0]	12,9	[10,8-15,3]	22,2	[19,4-25,1]	16,9	[14,4-19,6]
Employé (n=940)	12,5	[9,7-16,0]	9,4	[6,9-12,6]	12,9	[10,2-16,2]	12,8	[10,0-16,1]	26,5	[22,4-31,1]	20,5	[16,6-25,0]
Ouvrier (n=907)	19,4	[15,6-23,8]	15,6	[12,6-19,2]	22,8	[19,1-27,1]	19,1	[15,7-23,1]	34,7	[30,5-39,3]	25,1	[21,3-29,3]
Autre (n=357)	12,4	[7,1-20,8]	11,0	[6,0-19,4]	17,4	[12,1-24,4]	13,8	[9,2-20,1]	21,5	[16,1-28,2]	13,4	[9,3-19,0]
Contrat	p=0,015		p=0,122		p=0,699		p=0,073		p=0,065		p=0,212	
CDI (n=6 733)	11,1	[9,8-12,4]	9,1	[8,1-10,3]	15,2	[13,9-16,7]	12,9	[11,7-14,2]	24,1	[22,4-25,8]	18,1	[16,6-19,6]
CDD (n=282)	15,6	[9,8-23,8]	8,4	[4,7-14,4]	17,5	[11,3-26,1]	18,3	[11,7-27,3]	25,0	[18,4-33,1]	21,4	[14,6-30,2]
Autres (n=488)	13,6	[8,8-20,4]	8,0	[4,2-14,5]	13,9	[10,3-18,6]	12,9	[9,3-17,5]	17,8	[13,6-22,8]	16,1	[11,8-21,7]
Intérimaire (n=99)	24,2	[13,4-39,6]	11,1	[6,1-19,3]	19,6	[11,3-31,8]	21,1	[12,2-33,8]	34,8	[22,7-49,2]	25,8	[15,0-40,6]
Manquant (n=257)	16,9	[11,0-25,0]	17,0	[10,2-27,0]	18,2	[11,3-27,9]	19,1	[12,5-28,2]	28,5	[20,8-37,7]	24,7	[17,1-34,3]

n : effectif de l'échantillon ; % : pourcentage pondéré ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; PCS : catégorie socio-professionnelle ; CDI : contrat à durée indéterminée ; CDD : contrat à durée déterminée.

Tableau 2. Prévalence des douleurs musculosquelettiques persistantes en fonction de l'âge, de la catégorie socioprofessionnelle et du type de contrat (Cohorte Constances, 2016).

Effets de l'hyperoxie

dans le traitement du choc septique

Pr Pierre Asfar, service de Réanimation médicale et médecine hyperbare

La mortalité du choc septique reste élevée (autour de 40 %) et est rapportée à la phase initiale à la survenue d'un choc réfractaire ou secondairement au syndrome de défaillance multi-viscérale très souvent associé à des infections nosocomiales. La prise en charge est codifiée par des conférences de consensus internationales. Les objectifs habituels de la ventilation artificielle en réanimation sont de maintenir la pression partielle artérielle en oxygène entre 55 et 80 mm Hg ou la saturation artérielle en oxygène entre 88 et 95 %, en réglant la fraction inspirée en oxygène au minimum. Cette stratégie vise à minimiser les risques de toxicité pulmonaire et neurologique des hautes concentrations en oxygène. Un certain nombre d'arguments expérimentaux et cliniques suggèrent que l'utilisation pendant une durée limitée de hautes concentrations en oxygène (hyperoxie) pourrait s'avérer bénéfique chez les patients placés sous ventilation mécanique pour un choc septique.

Les solutés salés hypertoniques sont une des alternatives en tant que soluté de remplissage vasculaire chez les patients en choc septique. Ils permettent d'améliorer l'état l'hémodynamique et réduisent les marqueurs de l'inflammation. Cependant ils n'ont été évalués que dans des études à faible effectif et en association avec des

hydroxyéthyl amidons qui ne sont plus recommandés dans le choc septique car ils augmentent la morbidité et la mortalité. Il ne reste en pratique à notre disposition que les solutés salés cristalloïdes balancés ou non, et les solutés salés hypertoniques.

L'objectif de l'essai HYPER2S était double : évaluer l'efficacité de l'hyperoxie et de l'administration d'un soluté salé hypertonique à 3 % sur la réduction de la mortalité à J28 d'où un schéma expérimental en factorielle 2x2 sans interaction qui testait d'une part l'administration d'oxygène pur (hyperoxie) versus une stratégie d'oxygénation conforme aux recommandations (normoxie, étude en ouvert) et d'autre part une stratégie de remplissage comparant le soluté salé isotonique à 0.9 % versus le soluté salé hypertonique à 3 % (étude en double aveugle) chez 800 patients dans le cadre d'une étude multicentrique randomisée.

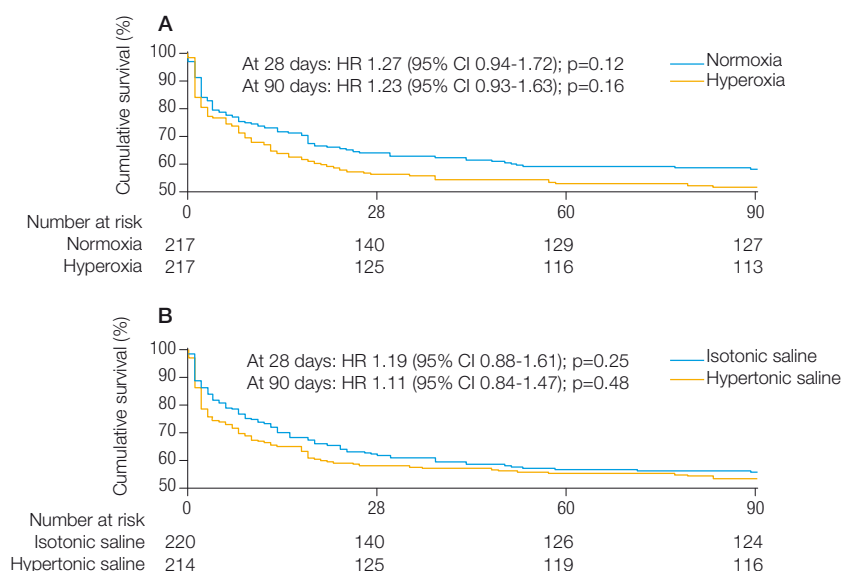
En 20 mois, 442 patients furent recrutés (normoxie [n=223] or hyperoxie [n=219]; isotonique [n=224] or hypertonique [n=218]). L'essai fut interrompu prématurément pour une surmortalité dans le groupe hyperoxie. La mortalité à J28 de 93/2017 (43 %) dans le groupe hyperoxie versus 77/2017 (35 %) dans le groupe normoxie (hazard ratio [HR] 1.27, 95 % CI 0.94-1.72; p=0.12). 89/214 (42 %) patients sont décédés dans le



Pr Pierre Asfar, coordinateur de l'étude HYPER2S.

groupe hypertonique versus 81/220 (37 %) dans le groupe isotonique (HR 1.19, 0.88-1.61; p=0.25).

Pour conclure chez les patients en choc septique l'hyperoxie pourrait aggraver la mortalité et le remplissage vasculaire conduit avec un soluté salé hypertonique à 3 % ne modifie pas la survie. ■



À PROPOS DE L'ÉTUDE :

Comité de pilotage de l'étude HYPER2S :
Pr Pierre Asfar, Dr Frédérique Schortgen,
Dr Valérie Seegers, Pr Peter Radermacher.
PHRC National 2010 et PHRC Inter-régional 2011.

Références bibliographiques : Asfar P, Schortgen F, Huber-Lang M, Radermacher P, *Hyperoxia in Septic Shock: Crafty Therapeutic Weapon or Double-Edged Sword?* Crit Care Med. 2017 Oct ; 45(10):1796-1798



Projet START : 8 études sur le suivi à long terme après un cancer pédiatrique

Le projet START (Suivi à long Terme : Aides virtuelles, Recherche & Transversalité), est l'un des trois projets retenus par l'INCa à la suite de l'appel à projets PAIR pédiatrie (Programmes d'actions intégrées de recherche). Il est coordonné par le CHU d'Angers pour une durée de 4 ans. Cofinancé par l'INCa, la fondation ARC et la Ligue contre le cancer à hauteur d'1,9 million d'euros, ce projet -d'envergure nationale- regroupe 14 équipes d'épidémiologistes, de chercheurs et de cliniciens. Coordonné par le Dr Charlotte Demoor-Goldschmidt et le Pr Isabelle Pellier de l'unité hémato oncologie et immunologie pédiatrie du CHU Angers, il vise à conduire des recherches et améliorer le suivi médical et la recherche des adultes guéris d'un cancer pédiatrique.

Aujourd'hui, les enfants traités pour un cancer ont une survie à 5 ans proche de 80%. Mais le risque de développer des complications à long terme augmente avec le temps. Ce risque est dépendant du type de traitement institué mais également de facteurs génétiques et personnels. Devenu un véritable enjeu de santé publique - en France, il est estimé qu'environ 1 adulte sur 750 a eu un cancer dans l'enfance - des dispositifs variés de suivi à long terme (SLT) sont mis en place dans certaines villes et régions. Mais moins de 50% des anciens patients en bénéficient. Deux écueils principaux : le manque d'information et le défaut d'organisation de la transition entre médecine pédiatrique et médecine d'adultes.

Le projet START réunit des équipes investies dans le SLT avec plusieurs objectifs : *"améliorer le suivi à long terme des anciens patients en sensibilisant le plus grand nombre d'entre eux et le monde médical par une information appropriée grâce à un panel d'outils très variés. L'ambition est également de poursuivre la recherche pour augmenter les connaissances sur cette thématique avec des études de sciences humaines et sociales (qualité de vie et éthique), épidémiologique et de recherche fondamentale (susceptibilité génétique)".*

Une recherche en sciences humaines et sociales (SHS)

Une étude abordera le problème éthique des relances médicales envoyées à ces anciens patients, soulevant la question de la frontière entre soins et insistance déraisonnable. Toute l'ambiguïté résulte de la notion de guérison, de l'envie d'oublier et du risque d'effets secondaires.

Une évaluation de la qualité de vie et des répercussions fonctionnelles des anciens patients enregistrés dans les registres nationaux traités par chirurgie oncologique orthopédique avec ou sans radiothérapie sera aussi réalisée.

Le développement d'outils destinés à améliorer le suivi à long terme

→ **Établissement de scores de risque.**

Ils permettront aux cliniciens de hiérarchiser le suivi médical et de cibler les priorités pour un patient donné. Ceci sera réalisé grâce à des modèles statistiques classiques et des algorithmes appliqués sur des données déjà rassemblées dans deux grandes cohortes françaises (FCCSS et LEA).

- **Création d'outils pédagogiques en ligne**, avec évaluation de leur impact permettant de guider le couple patient-médecin traitant répondant ainsi à la demande de plusieurs enquêtes de terrain et d'associations d'anciens patients.
- **Création d'un logiciel de soins permettant de créer et de suivre les plans personnalisés de soins de l'après-cancer par les médecins de ville et/ou de l'hôpital.** Un module patient sera également développé pour une autonomisation du patient dans son suivi.
- **Mise en place d'un service de prévention et d'aide à distance** en santé associant un forum thématique régulé par des professionnels, une ligne téléphonique et un site internet thématique.

Recherche fondamentale et suivi épidémiologique

- Après avoir reçu le même traitement, certains anciens patients semblent plus

vulnérables que d'autres à développer des complications à long terme. Chez les malades de la cohorte LEA (Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent) seront recherchés des facteurs génétiques hérités associés à 3 effets secondaires : le syndrome métabolique, la cardiomyopathie et l'ostéonécrose selon une approche GWAS (Genome-Wide Association Study). Cette approche consiste à comparer la fréquence de nombreux variants génétiques distribués sur l'ensemble des chromosomes entre un groupe de cas atteints de la maladie et un groupe de témoins, sans hypothèse préalable sur les gènes d'intérêt.

- L'étude épidémiologique sera réalisée en partenariat avec la cohorte CONSTANCES (cohorte épidémiologique "généraliste" de 200 000 adultes français âgés de 18 à 69 ans). Des questionnaires généraux seront envoyés aux anciens patients traités après 2000, permettant d'informer et de réaliser une analyse comparative, avec la population générale. ■



Lique descendit omni aut ipiciatque intur re endam, abore et omniminis re volor aut es volore veriam.

Dans le cadre du 2^e projet PAIR pédiatrie accepté, nommé "Recherche multi-régionale sur les traitements optimisés du cerveau" (coordination Dr C Dufour-IGR), un financement a été attribué au Dr M. Dinomais (CHU-Les Capucins) en lien avec les équipes de radiologie, de neuropédiatrie et d'oncologie pédiatrique du CHU d'Angers.

2 QUESTIONS À :

Pr Norbert Ifrah, président de l'Institut national du cancer

Ri² : Qu'est-ce qu'un Programme Intégré de Recherche (PAIR) ?

Pr Norbert Ifrah : Créés en 2007 par l'Institut national du cancer et rejoint en 2010 par la Ligue Nationale Contre le Cancer et la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, les PAIR ont pour ambition de soutenir l'ensemble des dimensions et questions de recherche : biologie fondamentale, recherche clinique, épidémiologie, technologies innovantes, prévention, dépistage, diagnostic, traitement et les aspects de sciences humaines et sociales (SHS) dans le cadre d'une pathologie. Les 3 institutions financent à part égale pour un montant total autour de 5 millions d'euros.

Ces programmes doivent permettre d'accroître la fédération d'équipes de recherche françaises ayant un regard

original sur les questions posées à l'interface de l'ensemble de ces disciplines et d'accélérer le transfert des connaissances vers la pratique clinique au bénéfice des patients. Chaque PAIR comporte une phase de réflexion et d'élaboration multidisciplinaire (1 à 2 ans de préparation). Les projets soumis à l'Appel A Projets (AAP) qui en découle sont évalués par un comité d'experts internationaux.

Dans le cadre du PAIR pédiatrie, 10^e programme lancé par l'Institut national du cancer, 3 projets ont été sélectionnés.

Ri² : Pourquoi un PAIR pédiatrie ?

Pr N. I. : Chaque année, 2 500 nouveaux cas de cancers sont recensés chez les enfants et adolescents. Il s'agit de la 2^e cause de mortalité chez les moins de 15 ans, après les accidents. Les efforts de recherche doivent se poursuivre pour améliorer le pronostic des cancers pédiatriques et limiter les séquelles des traitements. C'est pourquoi l'Institut national du cancer fait de la lutte contre ces cancers une priorité et décline, dans le Plan cancer 2014-2019, des mesures concrètes visant à promouvoir l'excellence des soins et à dynamiser la recherche.

La préparation de ce PAIR a réuni de nombreux experts répartis dans 8 groupes de travail : (radiothérapie, SHS, interopérabilité des bases de données, modèles-organoides, génome/épigénome, immunothérapie, essais précoces et prédispositions aux cancers).

Les associations de patients ont été impliquées dans cette phase préparatoire.

À l'issue de ces travaux, trois lignes directrices ont été déterminées pour lancer l'AAP :

1. la prédisposition et susceptibilité aux cancers chez l'enfant ;
2. de la biologie des cancers aux innovations thérapeutiques ;
3. l'après cancer.

Les projets sélectionnés doivent permettre de mieux comprendre les cancers des enfants afin d'améliorer leur prise en charge, en s'appuyant sur l'ensemble des travaux de recherche fondamentaux et translationnels.

Remodelage osseux et pathologies oro-faciales : des avancées au CHU d'Angers

Dr Jean-Daniel Kün-Darbois - Service de chirurgie maxillo-faciale et stomatologie, CHU Angers.
GEROM Groupe d'Etude Remodelage Osseux et bioMatériaux, IRIS-IBS, Université d'Angers.

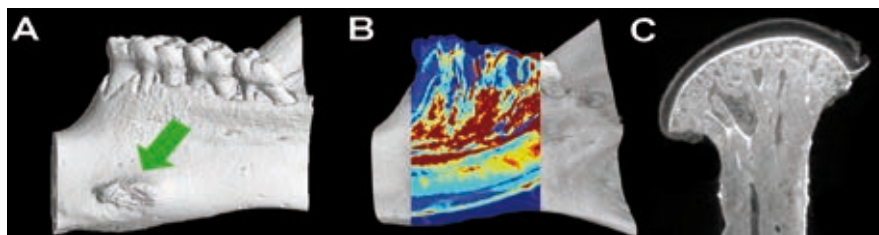


Docteur Jean-Daniel Kün-Darbois

La chirurgie maxillo-faciale est la chirurgie faciale au sens large : parties molles et os. Le remodelage osseux assure l'entretien et l'adaptation du squelette toute la vie.

La toxine botulique (BTX) entraîne une paralysie musculaire réversible. Elle est injectée dans les muscles masticateurs dans diverses pathologies : trismus, bruxisme et dysfonctions temporo-mandibulaires. Les conséquences mandibulaires des injections de BTX sont un sujet encore inexploré. Des injections de BTX ont été réalisées dans les muscles masticateurs chez le rat. Une perte osseuse trabéculaire a été observée en microtomographie aux rayons X (microCT) associée à un foyer cortical hypertrophique résultant d'un déséquilibre des forces musculaires. Une technique d'analyse vectorielle de la porosité osseuse a été mise au point.

Une atteinte cartilagineuse des condyles mandibulaires dans ce modèle a été recherchée. Une technique d'analyse du cartilage articulaire a été mise au point en microCT par imprégnation des échantillons à l'acétate d'uranyle. Une radio-opacité du cartilage articulaire, sans altération tissulaire, a été obtenue. Aucune atteinte cartilagineuse après injection de BTX n'a été observée.



A) Mandibules de rats en vue interne montrant l'hypertrophie osseuse réactionnelle à l'injection de BTX

B) Analyse vectorielle de la porosité

C) Coupe microCT d'un condyle mandibulaire de rat montrant la radio-opacité du cartilage articulaire après imprégnation par acétate d'uranyle

Les tori sont des hypertrophies de l'os cortical des mâchoires présentes dans 20% de la population générale. Ni leur physiopathologie, ni leurs caractéristiques spécifiques ne sont connues. Une étude a été conduite pour analyser par histologie et microCT des tori mandibulaires après exérèse. Une asymétrie du remodelage osseux a été observée : les bordures ostéoïdes étaient du côté du bord libre des tori, les lacunes de résorption et les ostéoclastes étaient du côté opposé.

L'ostéonécrose mandibulaire (ONM) aux bisphosphonates (BP) et sa physiopathologie ont fait l'objet d'une étude sur modèle animal. Cette maladie constitue une complication redoutable des traitements antirésorbeurs osseux. Elle peut entraîner douleurs, infections et fractures pathologiques. Des injections d'un BP (l'acide zolédronique) ont été effectuées chez le rat et des avulsions dentaires (facteur déclenchant) ont été réalisées. Plus de la moitié des animaux a

développé des lésions d'ONM cliniques et en microCT. Une technique d'analyse de la microvascularisation osseuse mandibulaire a été mise au point avec injection d'un mélange de gélatine et baryte. Une augmentation de la densité vasculaire réactionnelle aux avulsions dentaires a été observée uniquement chez les rats n'ayant pas reçu des BP. Les BP ont un effet anti-angiogénique *in vitro* connu ; ces résultats ont montré qu'ils ont également un effet anti-angiogénique *in vivo*.

Ces travaux déboucheront sur des études cliniques dont certaines ont débuté. Une collaboration entre les services de chirurgie maxillo-faciale des CHU de Nantes et Angers et l'unité de recherche angevine GEROM, dirigée par le Pr Daniel Chappard, a été initiée. ■



Vue 3D de la microvascularisation mandibulaire chez le rat (microCT après injection d'un produit radio-opaque)

À PROPOS DE L'ÉTUDE

Botulinum toxin in masticatory muscles of the adult rat induces bone loss at the condyle and alveolar regions of the mandible associated with a bone proliferation at a muscle entheses
Kün-Darbois JD, Libouban H, Chappard D - Bone

Contrast enhancement with uranyl acetate allows quantitative analysis of the articular cartilage by microCT

Kün-Darbois JD, Manero F, Rony L, Chappard D - Micron

Asymmetric bone remodeling in mandibular and maxillary tori
Kün-Darbois JD, Guillaume B, Chappard D - Clin Oral Invest

Essais de non infériorité et d'équivalence : quelles en sont les principales caractéristiques ?

Pr Patrick Saulnier - Département de méthodologie et de biostatistiques

Menés dans des conditions optimales (traitement versus placebo, contrôlés, randomisés, multicentriques...), les essais thérapeutiques de supériorité restent des outils de choix lorsqu'on veut évaluer une nouvelle intervention thérapeutique ou diagnostique. En effet, ils peuvent être réalisés avec un minimum d'effectif dépendant de la différence cliniquement acceptable Δ_{sup} définie au préalable, cette différence étant définie principalement à partir de critères cliniques. Néanmoins ces essais peuvent souffrir de différentes contraintes pratiques et éthiques dont la principale est l'attitude à adopter lorsque la différence escomptée n'est pas démontrée. Comme alternative à la démonstration que B est meilleur que A (essai de supériorité), on peut aussi montrer B n'est pas plus mauvais que A (essais de non infériorité) ou que B est équivalent à A (essai d'équivalence).

efficacité "suffisante". L'essai de non infériorité permet d'exclure que le nouveau traitement entraîne une perte d'efficacité supérieure à une certaine limite, fixée *a priori* et qui est devrait être la plus grande perte d'efficacité cliniquement négligeable.

La conclusion d'un essai de non infériorité peut se faire :

- en testant de façon unilatérale la différence observée à la borne de non infériorité
- en vérifiant que l'intervalle de confiance de cette différence est entièrement supérieur à la borne de non infériorité.

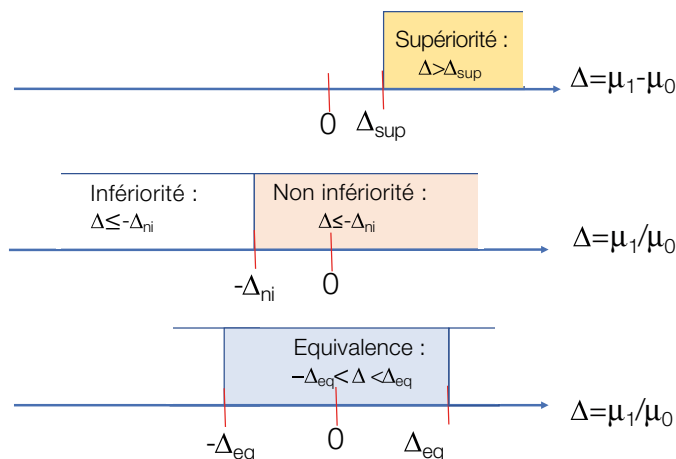
À l'issu d'un essai de non infériorité concluant, rien ne permet d'exclure que le nouveau traitement soit en réalité moins efficace que celui de référence. La seule chose acquise (avec un risque α de 5%) est que la perte d'efficacité est inférieure à la limite que les investigateurs ont

supérieure Δ_{eq} dans laquelle l'investigateur estime que la différence entre B et A est raisonnable. Les essais d'équivalence doivent être mis en place (au détriment des essais de non infériorité) dans les essais médicament pour la mise en place d'une nouvelle forme pharmaceutique ou la mise en place d'un générique. Ils sont aussi obligatoires dans les phases de transposition industrielle dans l'élaboration de nouveaux médicaments. La conclusion d'un essai d'équivalence peut se faire de deux façons différentes :

- soit en réalisant deux tests unilatéraux correspondant aux deux bornes d'équivalence
- soit en montrant que l'intervalle de confiance de la différence mesurée est entièrement inscrit dans la zone d'équivalence.

Dans les deux types d'essais précédents (tout comme les essais de supériorité), on comprend l'importance capitale de poser ces différentes bornes avec le maximum de précaution. Ces dernières conditionnent les calculs d'effectifs garantissant une puissance statistique suffisante dans les conclusions de non infériorité, d'équivalence ou de supériorité.

Un élément important est qu'en pratique les essais d'équivalence et de non infériorité imposent une analyse *per* protocole (PP). En effet, un traitement en intention de traiter (ITT) aurait pour conséquence de minimiser la différence entre B et A (qui est alors un avantage pour un essai de supériorité).



Dans les essais de non infériorité, on se doit de fixer une perte d'efficacité maximale Δ_{ni} (de B par rapport à A) que l'on est prêt à tolérer. Il est notable que bien souvent $\Delta_{ni} < \Delta_{sup}$, ce qui entraîne une inflation du nombre de sujets nécessaires dans les essais de non infériorité en comparaison avec les essais de supériorité. L'essai de "non infériorité" ne permet pas de conclure que le nouveau traitement a une efficacité identique à celle du traitement de référence mais simplement qu'il a une

choisie et sont donc prêts à perdre compte tenu des avantages qu'offre le nouveau traitement par ailleurs (tolérance, facilité d'utilisation, coût, etc.). Or prouver ces avantages impose de les tester en critères secondaires par plusieurs essais de supériorité. Ces essais peuvent avoir à souffrir de la diminution de la p-value acceptable étant donné la multiplicité des tests que ces démonstrations imposent.

L'essai d'équivalence impose de se fixer une marge (borne inférieure - Δ_{eq} et borne

En conclusion :

- L'absence de différence ne permet pas de conclure à l'équivalence,
- Les essais d'équivalence doivent être d'une grande qualité et sont consommateurs en patients,
- En non-infériorité ou équivalence, on admet que le nouveau traitement puisse être moins efficace que le traitement de référence d'une quantité définie et faible,
- La perte d'efficacité consentie en non-infériorité ne se justifie qu'en échange d'un avantage dans un autre domaine. ■

Recherche en soins : près de 300 participants aux JFRS

Le CHU d'Angers et le réseau recherches et innovations paramédicales du GIRCI Grand Ouest, ont organisé la 4^e édition des Journées Francophones de la Recherche en Soins (JFRS), les 5 et 6 avril dernier au centre des affaires de Terra Botanica.

Près de 300 professionnels paramédicaux représentant de nombreuses professions et venant de plusieurs pays francophones se sont retrouvés autour du thème **“Rechercher, soigner : relevons ensemble le défi des maladies chroniques”**. Avec pour objectif principal d'être un espace de rencontres et d'échanges, les JFRS participent largement à la fédération des acteurs paramédicaux, nationaux et internationaux, intéressés ou investis dans la recherche. Ces journées contribuent ainsi à l'amélioration et à la pertinence des pratiques professionnelles dans de nombreux contextes de soins.

Des ateliers ayant pour thèmes l'innovation, la pédagogie, le management et la stratégie, la recherche clinique et l'éthique ont été proposés. Des master-class ont permis des rencontres et des échanges avec des professionnels reconnus.

Valérie Berger, infirmière, cadre supérieur de santé au CHU de Bordeaux, docteur en sciences de l'éducation et chercheuse investie dans le domaine des maladies chroniques, présidait le comité scientifique des JFRS.

Pour cette 4^e édition, le comité d'organisation a souhaité innover en proposant un appel à communications sous trois formes : des communications orales de dix minutes, des posters et un concours de présentation “Ma recherche en 180 secondes”, concours qui a renforcé la dynamique de ces deux journées.



Thésaurus : un site dédié aux appels d'offres en cours

Les appels d'offres dédiés à la recherche sont nombreux et il est parfois difficile pour les chercheurs d'en être informés. Le GIRCI Grand Ouest publie déjà sur son site une liste d'appel d'offres destinée aux chercheurs de l'inter-région (<http://www.girci-go.org/> rubrique appels d'offres). Afin de proposer aux chercheurs un outil plus exhaustif, le GIRCI Grand Ouest s'est associé au GIRCI Est qui a développé un thésaurus des appels à projets dans le domaine de la recherche médicale et paramédicale. Consultable par les hospitaliers, ce portail permet de vérifier les conditions requises par chaque appel à projets d'intérêt.

Pour des informations plus détaillées, un lien internet oriente l'interlocuteur vers l'agence de financement (sociétés savantes, fondations, département de l'ANR concerné...). Il est possible également de recevoir ces appels à projets par l'intermédiaire d'alertes mails sur des thématiques présélectionnées. Ce site constitue une source d'informations actualisée à consulter lorsque l'on recherche un soutien pour développer un projet de recherche.

EN SAVOIR + <http://www.girci-est.fr/thésaurus/>

Résultats pour le CHU d'Angers de l'appel à projet du ministère de la Santé

Investigateurs	Projets de recherche
1 programme hospitalier de recherche clinique national (PHRC-N)	
Pr Jérôme Boursier <i>Hépatogastro-Entérologie</i>	TRAFIC : comparaison de deux stratégies pour le diagnostic non-invasif de la fibrose avancée et de la cirrhose applicables à l'ensemble des patients avec une hépatopathie dysmétabolique - financée à hauteur de 589 282 €
2 programmes hospitaliers de recherche infirmière et paramédicale (PHRIP)	
Frédéric Noublanche <i>Gérontologie</i>	ACTIPACT : programme d'accompagnement à l'activité physique chez la personne âgée de 75 ans et plus hospitalisée en court séjour gériatrique - financé à hauteur de 349 685 €
Laurent Poiroux <i>Réanimation médicale</i>	OXYREA-2 : étude prospective randomisée visant à évaluer l'effet sur le confort de deux stratégies d'oxygénothérapie chauffée et humidifiée par rapport à une oxygénothérapie conventionnelle chez des patients inconfortables sous oxygénothérapie conventionnelle - financée à hauteur de 276 088 €

Journée scientifique HUGO

Investigateurs	Projets de recherche
Bourse Espoir HUGO 2017	
Dr Damien LUQUE PAZ <i>Laboratoire d'hématologie et immunologie</i>	Mise en place d'un réseau HUGO pour l'utilisation du séquençage de nouvelle génération (NGS) ciblé à visée diagnostique dans les syndromes myéloprolifératifs
Journée scientifique HUGO 2017 - Prix du meilleur poster	
Dr Aurélien VENARA <i>Chirurgie viscérale et endocrinienne</i>	Prévention de l'iléus postopératoire : from bench to bedside

Quand réaliser et publier une étude tu voudras, ces 12 commandements tu suivras

1) Ta question avec soin tu poseras, ta bibliographie avec attention tu feras

La formulation PICO¹ d'une question de recherche est une aide à l'interrogation des bases de données bibliographiques. Aux articles connus, il faut ajouter ceux issus d'une recherche Pubmed en utilisant la codification arborescente du MeSH (*Medical Subject Heading*) et de sa version française².

2) Avec attention, la méthode tu choisiras

Le choix de la méthodologie et le calcul de l'effectif sont toujours des moments difficiles mais essentiels pour la crédibilité et la faisabilité de votre étude. Des concessions doivent parfois être faites au regard des capacités d'inclusion ou du design envisagé. Les professionnels de la Maison de la Recherche (méthodologistes, statisticiens) sont là pour apporter leur expertise.

3) Avec précision, le protocole tu rédigeras

Ce document essentiel contient toutes les informations justifiant l'étude et qui sont nécessaires à sa réalisation (rationnel, prise en charge des patients, surveillance, justification de l'effectif, techniques statistiques, surcoûts...). La cellule de montage de projet apporte son aide à cette étape. Au-delà des aspects réglementaires, de la conception à la publication, le protocole est un outil de travail pour les équipes en charge de la conduite d'une étude ; on doit décrire ce que l'on va faire et faire ce qui a été décrit. L'écrire permet de clarifier ses idées avec synthèse et rigueur. Il est aussi un guide synthétique tout au long de l'étude pour toutes les personnes s'impliquant dans votre projet.

4) À l'application de la réglementation tu veilleras

En fonction de la qualification réglementaire, l'étude relèvera de différentes autorités (CPP, ANSM, CNIL) ou simplement de l'avis d'un comité d'éthique. Au quotidien, l'investigateur doit s'assurer que la réglementation est respectée (information et consentement, suivi des patients, vigilance...)

5) Dans ClinicalTrials.gov, enregistrée avant la 1^{re} inclusion ton étude sera

Pour améliorer la qualité des publications le Consortium des Editeurs de Journaux Biomédicaux (ICMJE) édicte des recommandations³. L'enregistrement dans ClinicalTrials.gov des études interventionnelles avant la 1^{re} inclusion est incontournable. Il doit être réalisé avec soin car les reviewers comparent les informations de ClinicalTrials.gov avec celles de la publication (critères d'inclusions, de jugement...). Les règles de l'ICMJE s'imposent pour toute publication dans une revue de rang A ou B.

6) Avec ferveur aux inclusions tu procèderas, tes centres avec constance tu encourageras

L'implication du coordinateur de l'étude dans les mises en place et le suivi est essentielle pour la motivation des centres. Un suivi régulier et la rédaction régulière d'une newsletter sont des facteurs de motivation pour tous.

7) À la qualité de tes données attention tu porteras

Suite à une analyse des risques encourus pour les patients et pour l'étude, un plan de contrôle des données sources et des contrôles de cohérence sur la base de données est établi. Lorsqu'arrive le moment des dernières inclusions, la patience est une vertu essentielle. L'analyse ne peut être réalisée que lorsque la base est finalisée.

8) Avec soin les analyses tu feras réaliser

L'analyse sera réalisée sur la base d'un plan d'analyse préalablement établi à partir des méthodes décrites dans le protocole. Les programmes de transformation des données (recodification, données calculées) et d'analyses sont à conserver.

9) Pour la présentation des résultats, suivre les recommandations tu devras

Des *check-lists*⁴ existent pour présenter chaque type d'étude. Elles sont utilisées par les *reviewers* pour vérifier la présence des éléments nécessaires à la présentation des résultats.

10) Lors de la rédaction, les services de C-3PO et R2-D2, tu t'adjointras

Un protocole bien écrit contient déjà une grande partie des éléments de la publication. Pour les publications dans la langue de Shakespeare, il faut s'adjointre les services de relecteurs/traducteurs professionnels.

11) Pour choisir ta revue de SIGAPS tu t'aideras

Le classement des revues (A, B, C, D, E) est disponible sur le site sigaps-p.chu-angers.intra accessible depuis l'intranet.



12) Après moult soumissions et corrections, valider avec ferveur dans Sigaps, tu pourras

¹ PICO : http://www.dumg-tours.fr/IMG/pdf/La_question_de_recherche.pdf

² MeSH Bilingue : <http://mesh.inserm.fr/FrenchMesh/presentation.htm>

³ ICMJE : <http://www.icmje.org/recommendations/>

⁴ Check-List de publication pour différents type d'études : <http://www.equator-network.org/>

Professeur Jean-François Augusto

Néphrologue au CHU, le Professeur Jean-François Augusto prend en charge les patients souffrant de maladies rénales et transplantés rénaux. Les maladies auto-immunes affectant les reins comme le lupus systémique et les vascularites à ANCA sont au cœur de ses recherches.



Ri² Angers : Pourquoi avoir choisi le CHU d'Angers et la néphrologie comme spécialité ?

Pr Jean-François Augusto : À la fin de mes études à Caen, j'avais le choix entre Angers et Bordeaux. J'ai finalement décidé d'effectuer mon internat en Anjou plutôt qu'en Aquitaine, pour des questions géographiques surtout. Après avoir hésité avec l'endocrinologie, j'ai commencé par deux stages en néphrologie. La rencontre avec le Pr Subra m'a rapidement convaincu de choisir la discipline. C'est la transversalité de notre spécialité qui m'intéresse le plus. J'ai aussi beaucoup appris de ma spécialisation en Réanimation médicale auprès du Pr Alain Mercat et du Pr Pierre Asfar. En Néphrologie, les patients ne souffrent pas uniquement des reins et des compétences dans beaucoup d'autres domaines sont nécessaires pour bien soigner les patients.

Ri² : Cela suppose des liens étroits avec d'autres services de soins ?

Pr J-F. A. : Oui, en soin, nous avons des relations privilégiées avec les services de Réanimation médicale et chirurgicale, d'Hématologie, de Chirurgie vasculaire, avec le laboratoire d'Immunologie. Cela se traduit par des coopérations solides. En recherche, nous sommes intégrés dans le laboratoire Inserm U1232 dirigé par le Dr Yves Delneste et le Pr Pascale Jeannin. Nous travaillons également en étroite collaboration avec le Dr Alain Chevailler au laboratoire d'Immunologie.

Ri² : L'immunologie est votre principal sujet de recherche ?

Pr J-F. A. : Je m'intéresse aux maladies auto-immunes, principalement le lupus systémique et les vascularites à ANCA. Les recherches ne sont pas simples à mener car

ce sont des maladies rares et multifactorielles. Au laboratoire, j'étudie plus particulièrement des molécules classées dans la famille des récepteurs solubles de l'immunité innée. Ma thèse d'université a porté sur l'étude de la molécule clusterine et son implication au cours de la réponse inflammatoire. Le CHU a d'ailleurs financé, il y a deux ans, une étude prospective qui est encore en cours, une centaine de patients ont été inclus. Cette étude, SEPSISCLU, a pu être menée grâce à l'implication du service de Réanimation médicale. Ces travaux de recherche ont abouti au dépôt de deux brevets par le laboratoire. J'ai aussi beaucoup travaillé sur la molécule pentraxine 3 et le rôle des auto-anticorps anti-pentraxine 3 au cours du lupus et des vascularites à ANCA.

Pr J-F. A. : Vos travaux de recherche vous amènent également à travailler sur les complications après-transplantation rénale ?

Pr P.V.B. : Nous menons avec le Dr Johnny Sayegh des recherches cliniques et translationnelles portant sur le risque infectieux et sur les marqueurs prédictifs du risque de rejet et de cancer après transplantation rénale. Avec notre équipe, nous avons obtenu, en novembre 2017, un financement de 24 000 euros en réponse à l'appel à projets interne du CHU. Cette étude, portée par le Dr Anne-Sophie Garnier, CCA dans le service, a pour but d'évaluer le marqueur CD45RC exprimé à la membrane des lymphocytes. Lorsqu'il est surexprimé, il semble prédire le risque de rejet aigu, alors qu'il est sous-exprimé chez les patients qui développent un cancer après greffe rénale. Ce financement va permettre de mener une étude prospective multicentrique avec la participation des services de Néphrologie du CHU de Poitiers (Pr Antoine Thierry) et de Tours (Pr Matthias Buchler). L'étude démarrera en juin 2018. Si les résultats de l'étude confirment nos

hypothèses, nous pensons que cela pourrait avoir un impact direct sur les soins aux patients.

Ri² : Et l'enseignement dans tout cela ?

Pr P.V.B. : C'est l'autre versant de la fonction de PU-PH que j'apprécie beaucoup. J'enseigne la néphrologie aux étudiants de second cycle et je coordonne, plus largement, les enseignements dispensés aux 4^{es} années de médecine. J'apprécie de donner des cours et d'interagir avec les étudiants. J'aime les cours vivants et pouvoir transmettre aux étudiants ce que l'on connaît et ce qu'il reste encore à comprendre.

De même, je participe à la formation clinique et à l'encadrement des travaux de recherche des internes de néphrologie et d'autres spécialités effectuant leur stage dans le service. Au niveau inter-régional et national, je participe aux enseignements proposés aux futurs néphrologues. ■

En 7 dates :

- 1976 : naissance à Alençon (Orne)
- 2003/2008 : Internat au CHU d'Angers et Master 2 en physiopathologie.
- 2008/2009 : Clinicat au sein du service de Réanimation médicale.
- 2009/2011 : Clinicat au sein du service de Néphrologie.
- 2013 : Nommé MCU-PH, discipline : néphrologie.
- 2015 : Thèse d'immunologie et année de post doctorat avec le Pr Patrick Blanco à Bordeaux (recherches sur le lupus systémique).
- 2016 : Habilité à diriger des recherches, nommé PU-PH discipline : néphrologie.