

Ri² CHU ANGERS

Recherche Investigation Innovation



ACTUS

Le séquençage nouvelle génération : un saut technologique pour la génomique et la médecine personnalisée

QUESTION DE RECHERCHE

Fibrose hépatique

PORTRAIT

Pr. Pascale Jeannin

FICHE PRATIQUE

CCTIRS / CNIL / CIL

PROJET DE RECHERCHE

Le test HPV urinaire



CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE D'ANGERS

www.chu-angers.fr





Un grand site hospitalo-universitaire à taille humaine ; voilà probablement ce qui caractérise au plus près les ambitions portées par le Projet d'Etablissement que notre communauté vient d'adopter.

Ce projet fait de la Recherche un des leviers du dynamisme et de l'innovation que nous devons à nos patients. Il rappelle l'importance de consolider le rayonnement de notre recherche clinique sur le plan national et affirme la nécessité de donner à nos chercheurs les moyens d'y parvenir.

Qu'il s'agisse de soutenir des thématiques emblématiques de notre expertise angevine -à l'image de la recherche en hématologie, en neurochirurgie ou encore dans le domaine des troubles vasculaires-, qu'il soit question de soutenir nos jeunes chercheurs ou de renforcer la collaboration avec les équipes labellisées et celles du territoire de santé, selon le Projet d'Etablissement la Recherche incarne notre capacité à innover et donc à garantir, à la population, un service de pointe.

C'est précisément parce que la qualité de la prise en charge de nos patients reste au premier plan des motivations de la Recherche que notre CHU souhaite, au cours des 5 prochaines années, favoriser l'émergence de cette activité au sein du plus grand nombre d'équipes hospitalières. Que les PHRC dernièrement sélectionnés soient les premiers encouragements, de l'année, à poursuivre cette politique forte de diffusion de la Recherche.

Yann Bubien,
Directeur général

Comité de rédaction :

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

Directeur de la publication : Yann Bubien

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

Responsable graphique : Ingrid Hervieu

Ont participé à ce numéro :

Pr. Dominique Bonneau - Pr. Paul Calès - Jean-Marie
Chrétien - Dr Mickaël Dinomais - Dr Alexandra Ducancelle
- Pr. Philippe Guardiola - Dr Agnès Guichet - Pr. Pascale

Jeannin - Pr. Vincent Procaccio - Pr. Pascal Reynier -
Pr. Audrey Rousseau.

Ri² CHU ANGERS

Rédaction : 4 rue Larrey - 49333 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 2268-6835

Dépôt légal : janvier 2014

Crédit photos :

Catherine Jouannet, cellule audiovisuelle CHU Angers
pour l'ensemble des visuels, sauf : p6 photo en pied
de page, photo prise par le service; p8, IRM issue de
l'imagerie du service.

Conception-réalisation et impression :

NICOLAS TSEKAS - nicolas.tsekas@orange.fr

Ce document est imprimé sur un papier 100% recyclé.

Fibrose hépatique : un diagnostic non invasif toujours plus performant

Pr. Paul Calès, service d'hépatogastroentérologie ; Directeur du laboratoire HIFIH

Grâce à l'expertise et au dynamisme de l'équipe hospitalo-universitaire du Pr. Paul Calès, Angers occupe une place de leader dans le domaine du diagnostic non invasif de la fibrose hépatique. Cette position repose aujourd'hui sur une série d'innovations et un solide portefeuille de brevets.

Connaître l'état du foie et de ses lésions sans contraindre le patient à subir une biopsie est le défi relevé avec succès par l'équipe de recherche dirigée par le Pr. Paul Calès. Cette dernière, composée d'hospitaliers avec le service d'hépatogastroentérologie du CHU et d'universitaires angevins avec le laboratoire HIFIH (lire page suivante), travaille sur le diagnostic non invasif de la fibrose hépatique, et plus particulièrement sur l'exploitation de tests sanguins (FibroMètres®).

La revue américaine *Annals of Internal Medicine*¹ vient de classer le FibroMètre® comme l'outil diagnostique le plus performant sur une série de 18 tests existant dans le monde. La dernière innovation de cette équipe de recherche est l'Elasto-FibroMètre® ou E-FibroMètre®. Il est mis en service au CHU depuis 2012 et sera commercialisé courant 2014. L'E-FibroMètre®, publié récemment dans *Liver International*², repose sur un système expert qui combine les techniques développées par les chercheurs angevins sur le diagnostic par test sanguin (FibroMètre®) et l'évaluation par élastométrie grâce au Fibroscan®. Ce dernier mesure l'élasticité du foie, elle-même proportionnelle au degré de fibrose. Le Fibroscan® analyse un signal perçu par une sonde passée sur la peau du

patient. L'Elasto-FibroMètre® associe cette technique à celle du FibroMètre® développée par l'équipe angevine (lire page suivante). Un système expert surveille la fiabilité des deux tests : lorsqu'un des deux est jugé pas assez fiable, l'autre prend le relais. Si un nouveau brevet a été déposé pour cet outil, il s'agit là d'une innovation qui est le fruit de 15 années de travaux et d'un portefeuille d'une dizaine de brevets.

Le diagnostic réalisé grâce aux tests sanguins

L'équipe de recherche du Pr. Paul Calès a été la première au monde à publier, en 1997, un test sanguin de sévérité des maladies du foie en détectant la présence d'une fibrose significative. Cette analyse de sang croisée avec un calcul informatisé conduit aux tests FibroMètres®. Ces derniers permettent

d'évaluer la présence et le stade de la fibrose d'une part (test qualitatif), puis le pourcentage de fibrose développée dans le foie d'autre part (test quantitatif). En effet, le stade de sévérité de la fibrose s'échelonne de 0 à 4, le stade 4 correspondant à la cirrhose qui recouvre elle-même différents degrés de gravité. Aussi est-il vital de connaître avec précision la gravité de la fibrose à l'intérieur de ce dernier stade.

Ceci étant, une fibrose peut être grave (stade 4) mais ne recouvrir qu'une partie minime du foie. Les évaluations du stade et du degré précis de la fibrose sont deux éléments essentiels qu'il faut connaître pour engager un traitement. A ce jour seul le FibroMètre® et son test dérivé, le CirrhoMètre®, permettent cette double analyse. Mis au point puis breveté par le CHU d'Angers et l'Université d'Angers en



L'Elasto-FibroMètre® combine les mesures et systèmes experts du FibroMètre® (analyse d'une prise de sang) et du Fibroscan® (élastométrie impulsionnelle).

¹ Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Annals of internal medicine* 2013;158:807-20.

² Calès P, Boursier J, Ducancelle A, Oberti F, Hubert I, Hunault G, de Lédignin V, Zarski JP, Salmon D, Lunel F; the ANRS HC EP 23 Fibrostar Study. Improved fibrosis staging by elastometry and blood test in chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2013 Sep 19.

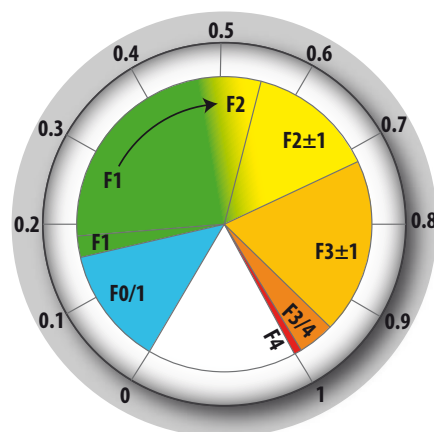
2003, le FibroMètre® a été validé puis recommandé par la Haute Autorité de Santé en 2008. Il est aujourd'hui commercialisé dans plus de 25 pays, dont les Etats-Unis à partir de mai 2014. Perfectionné au fil des ans, le FibroMètre® en est aujourd'hui à sa 3^e génération. Une étude publiée en 2011³ a montré pour la première fois qu'un test sanguin fait mieux que la biopsie du foie pour déterminer le degré de fibrose en pratique clinique.

CirrhoMètre® et E-FibroMètre® : vers une précision toujours accrue

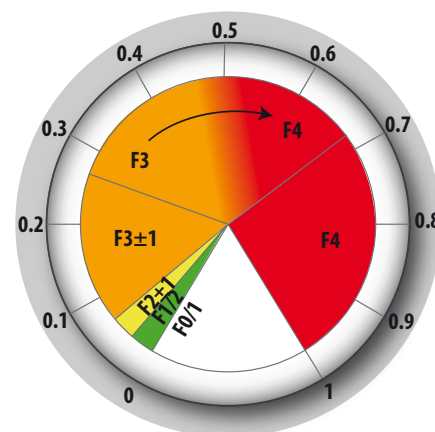
Fort des résultats performants du FibroMètre®, le Pr. Paul Calès et son équipe ont mis au point en 2009 le CirrhoMètre®. Dans l'arsenal des techniques non-invasives existantes pour diagnostiquer les maladies chroniques du foie, seul le CirrhoMètre® est spécifiquement ciblé sur la cirrhose. Egalement réalisé à partir d'une prise de sang, ce test combine l'analyse de 8 marqueurs : plaquettes, taux de prothrombine, ASAT, hyaluronate, urée, alpha2 macroglobuline ainsi que le sexe et l'âge. La fiabilité performance du CirrhoMètre® -plus de 85% des patients bien classés- le positionne parmi les investigations les plus sûres.

A chaque outil mis au point par l'équipe de recherche angevine, c'est un diagnostic plus précis qui est proposé au patient. Le dernier test en date, l'E-FibroMètre®, poursuit cette avancée avec près de 92% des patients bien classés.

Le succès de ces innovations repose également sur une chaîne de valorisation performante, qui passe par une protection



FibroMètre®



CirrhoMètre®

Classification en stades de fibrose Metavir.
La performance diagnostique de ces tests assure un bon classement de 87% des patients.

rigoureuse de la propriété intellectuelle (dépôt de brevets), par la publication dans des revues reconnues à l'international et, *in fine*, par une valorisation sur le plan applicatif. Cette dernière étape s'est traduite en l'occurrence par la création d'une société BioLiveScale (rachetée en 2012 par Echosens™).

Un diagnostic individuel

Les résultats obtenus par ces tests et systèmes experts ne sont pas des simples scores chiffrés. Ce que ces tests permettent de représenter, ce sont les lésions telles qu'un praticien pourrait les observer avec une biopsie. Toujours préoccupés par cette question du diagnostic non invasif des maladies du foie, le laboratoire HIFIH

et le service d'hépatogastroentérologie sont aujourd'hui lancés sur un nouveau concept : personnaliser le résultat d'une analyse de sang. En lien avec une équipe de biomathématiciens et biostatisticiens de l'Université d'Angers, dont Gilles Hunault, les scientifiques angevins ont optimisé leur système expert pour donner un diagnostic individuel. Ils travaillent également sur un dispositif en mesure de recevoir le prélèvement de sang puis de restituer cette analyse en trois minutes.

A l'image de ce dernier projet, les innovations de l'équipe hospitalo-universitaire dirigée par le Pr. Calès sont autant de pas vers une prise en charge personnalisée du patient. ■

L'ÉQUIPE DE RECHERCHE : LE LABORATOIRE HIFIH, UPRES EA 3859

Le laboratoire HIFIH (Hémodynamique, interaction fibrose et invasivité tumorale hépatiques) UPRES EA 3859 est attaché à l'Université d'Angers. Il est dirigé par le Pr. Paul Calès, professeur d'hépatologie. L'équipe de recherche implique également des services du CHU avec leurs spécialistes :

- Le service d'hépatogastroentérologie (Pr. Paul Calès, Drs Frédéric Oberti, Isabelle Hubert et Jérôme Boursier).
- Le laboratoire d'anatomo-pathologie (Pr. Marie-Christine Rousselet).
- Le laboratoire de biochimie (Pr. Pascal Reynier, Dr Yves Gallois et Dr Valérie Moal).
- Le laboratoire d'immunologie (Pr. Alain Chevailler).
- Le département de radiologie (Pr. Christophe Aubé).
- Le laboratoire de virologie (Pr. Françoise Lunel).



Pr. Paul Calès

³ Boursier J, Bertrais S, Oberti F, Gallois Y, Fouchard-Hubert I, Rousselet MC, Zarski JP, Calès P; multicentric studies Sniff 17, Vindig 7, Metavar 4, ANRS HC EP 23 Fibrostar. Comparison of accuracy of fibrosis degree classifications by liver biopsy and non-invasive tests in chronic hepatitis C. BMC Gastroenterol. 2011 Nov 30;11:132. PubMed PMID: 22129438; PubMed Central PMCID: PMC3247188.

Le test HPV urinaire :

Une alternative au frottis cervico-utérin. Etude pilote dans le Maine-et-Loire.

Dr Alexandra Ducancelle, Département de biologie, des agents infectieux et pharmaco-toxicologie – Virologie.

L'infection à papillomavirus humains oncogènes ou à haut risque (HPV HR) est un facteur obligatoire dans l'émergence du cancer du col utérin. Actuellement en France, le dépistage du cancer du col de l'utérus repose sur l'examen cytologique d'un frottis cervico-utérin (FCU) chez les femmes âgées de 25 à 65 ans. Malheureusement, le taux de couverture du frottis reste insuffisant (58% entre 2006 et 2008). Dans le but d'augmenter la couverture de ce dépistage, l'équipe de virologie du CHU d'Angers a mené une étude pilote dans le département du Maine-et-Loire. Son objectif était de mesurer l'adhésion des femmes à un test HPV urinaire par rapport au FCU. Ce projet, financé par la Ligue départementale contre le cancer, a été réalisé en collaboration avec la structure de gestion des dépistages des cancers "Cap santé 49".

Entre novembre 2012 et janvier 2013, 5 000 courriers ont été envoyés à des femmes âgées de 40 à 65 ans ayant refusé le FCU après deux lettres d'incitation. Ce courrier proposait la réalisation d'un test HPV urinaire. Le prélèvement d'urine était réalisé au domicile des patientes puis envoyé au laboratoire de virologie du CHU. La détection des HPV a été réalisée par une technique commerciale de PCR en temps réel (*RealTime High Risk HPV Abbott Molecular Diagnostics*). Cette technique permet la détection des HPV de génotypes 16, 18 et de 12 autres HPV oncogènes. En cas de résultat positif, la patiente était contactée par son médecin afin de réaliser rapidement un FCU.

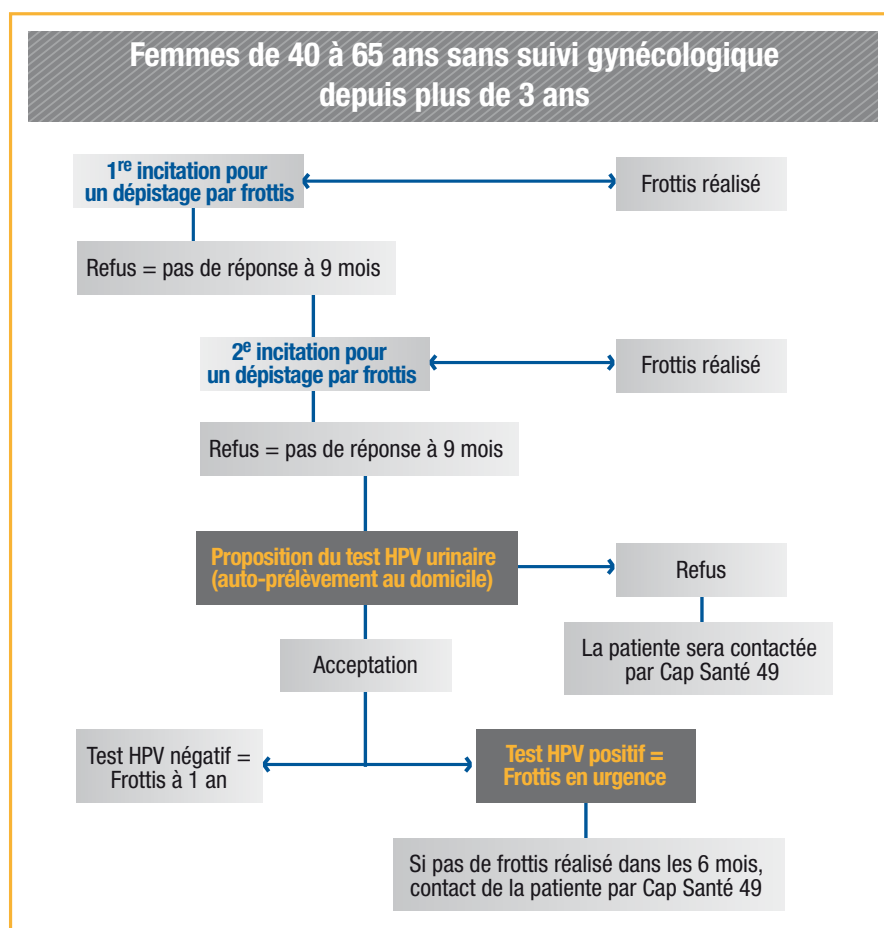
771 prélèvements ont été reçus au laboratoire et 678 ont été analysés. Parmi eux, 29 étaient positifs pour HPV : 5 dans la tranche d'âge 55-65 ans et 24 dans la tranche d'âge 40-54 ans. La répartition des génotypes était la suivante : 3 HPV 16, 22 HPV HR différents du 16 ou du 18, 3 co-infections HPV 16 + HPV HR et 1 co-infection HPV 18 + HPV HR. Vingt-six FCU ont été réalisés chez les 29 femmes

dont le test HPV était positif (2 refus et 1 colposcopie d'emblée). Ces examens ont révélé la présence de 17 FCU normaux, et 9 FCU anormaux (3 ASC-US, 1 ASC-H, 2 LSIL, 3 HSIL dont 2 lésions cervicales stade CIN3 confirmées).

Cette étude a permis de dépister des lésions cervicales de haut grade chez des femmes réfractaires au FCU. La prévalence d'HPV retrouvée dans le département est plus faible que celle décrite dans la littérature (4,3% versus 10%). Le test HPV urinaire pourrait être une alternative au dépistage classique par frottis permettant ainsi d'étendre la couverture du dépistage du cancer du col de l'utérus en France. ■



Dr Alexandra Ducancelle





Le séquençage nouvelle génération : un saut technologique pour la génomique

L'équipe pluridisciplinaire développant le NGS dans le cadre du cancer. De gauche à droite Dr Odile Blanchet (Hématologie), Pr. Audrey Rousseau (Anatomie-Pathologie), Pr. Philippe Guardiola (Plateforme STE), Dr Delphine Prunier-Mirebeau (Biochimie et Biologie moléculaire), Diane Lambert et Anne Coutolleau (Plateforme STE).

Le CHU s'est récemment équipé de deux séquenceurs à haut débit. Ils permettent de décrypter l'enchaînement complet des trois milliards de bases nucléotidiques qui constitue l'ADN et donc, le génome*. Autrement dit, ce séquençage nouvelle génération donne accès à toute l'information nécessaire à la vie. Le saut technologique est considérable, une véritable révolution pour les laboratoires et les scientifiques du CHU d'Angers.

Un défi majeur pour les biologistes

Les deux séquenceurs à haut débit, dont le CHU d'Angers s'est récemment équipé, sont installés pour le premier au plateau de biologie et médecine moléculaire (PBMM, séquenceur financé dans le cadre du plan maladies rares) et, pour le second, sur la plateforme de génomique clinique SNP, transcriptome & épigénomique (STE). Ces séquenceurs complètent les équipements existant pour l'exploration génomique par biopuces (SNP*-Arrays). Décrypter l'enchaînement complet des trois milliards de bases nucléotidiques qui constituent l'ADN et donc le génome, c'est connaître toute l'information nécessaire à la vie. Il permet de passer de l'échelle du gène à celle du génome complet. Ainsi la connaissance

de la totalité de l'information génétique d'un patient pourra être apportée en quelques jours. L'analyse de ce très grand nombre de données constitue un défi majeur pour les biologistes. L'essor du traitement bio-informatique des données (analyse et stockage) doit accompagner ce changement d'échelle avec la collecte internationale des variants génétiques (variome*) impliqués dans les maladies.

Pr. Vincent Procaccio,
Génétique

Mieux diagnostiquer les maladies rares

Le séquençage de nouvelle génération (NGS*) représente un véritable saut technologique pour le diagnostic en génétique. Si les premières applications du NGS ont surtout été axées sur le séquençage de génome entier dans le but d'identifier la cause de nouvelles maladies génétiques, cette technologie est maintenant utilisée en routine. Le séquençage traditionnel de l'ADN par la méthode de Sanger implique un très gros travail pour identifier dans un seul gène la mutation responsable de la maladie. Il faut, en effet, analyser séparément un grand nombre de fragments de ce gène pour trouver l'anomalie. Avec le NGS, il est possible non seulement d'analyser en une seule fois la séquence complète du gène, mais il est également possible d'analyser, dans le même temps, de nombreux autres gènes impliqués dans la même maladie.

Pr. Dominique Bonneau,
Génétique



L'équipe de biochimie et génétique moléculaire développant le NGS dans le cadre des maladies mitochondriales et neurogénétiques. De gauche à droite : Pr. Vincent Procaccio, Dr Céline Bris, Dr Patrizia Amati-Bonneau, Pr. Pascal Reynier, Dr Marie-Claire Malinge.

Oncobiologie : vers une meilleure maîtrise des cibles thérapeutiques

En achetant un système I-Scan Illumina et en créant la plateforme SNP*, Transcriptome & Epigénomique, le CHU d'Angers a été l'un des tout premiers en France à investir le domaine de la génomique avec une vision "recherche" et "soins". Ce premier investissement matériel, a été en partie financé par des fonds FEDER. Il a permis dès 2009 la mise en place d'un programme d'analyse par puces du transcriptome, du méthylome et du nombre de copies d'ADN pour les patients atteints de leucémie suivis localement ou inclus dans les essais thérapeutiques nationaux, notamment ceux du GOELAMS (lire RI² de décembre 2012), ainsi que pour ceux atteints de diverses maladies héréditaires. Depuis fin 2012, en collaboration avec le Pr. Audrey Rousseau du laboratoire d'anatomopathologie, ces examens sont aussi réalisés pour les patients atteints de tumeur cérébrale (lire plus loin). Le séquenceur de nouvelle génération acquis récemment par la plateforme ouvre de nouvelles perspectives en génomique du cancer sur le site. En seulement 3 jours, celui-ci permet de séquencer, pour plusieurs patients simultanément, plus de 400 gènes impliqués dans les cancers à la recherche de mutations pouvant affiner le pronostic ou permettre l'utilisation d'une thérapie ciblée spécifique de certaines de ces mutations. Cette approche moléculaire dite à haut débit permet depuis fin 2013, un screening rapide, précis et très large de mutations d'intérêt pour les patients pris en charge pour une pathologie cancéreuse sur le site.

Pr. Philippe Guardiola,
Hématologie

Caryotype moléculaire

Les deux nouveaux séquenceurs complètent un équipement déjà performant pour l'exploration génomique par biopuce qui fonctionnent avec la SNP*-Array (Single Nucleotide Polymorphism), une variante de la CGH*-Array (Hybridation Génomique Comparative). La SNP-Array est un outil diagnostique qui permet de rechercher des microremaniements du génome humain (perte ou gain d'un fragment génomique) sur l'ensemble du génome avec une résolution aussi fine que celle de la taille d'un gène. La SNP-Array permet en outre le génotypage et la détection des pertes d'hétérozygotie qui sont de puissants outils d'identification des gènes responsables de pathologies récessives autosomiques*.

Dr Agnès Guichet,
Génétique

La détection par SNP-array d'altérations génétiques spécifiques peut aussi aider au diagnostic des tumeurs, à l'évaluation de leur pronostic voire à la prédiction de la réponse à certaines thérapies. Le rôle clé de la biologie moléculaire dans la prise en charge des cancers est particulièrement illustré dans les gliomes* diffus de l'adulte. La codélétion des chromosomes 1p et 19q est ainsi un marqueur diagnostique, pronostique et prédictif de réponse à la chimiothérapie dans les oligodendrogliomes.

Pr Audrey Rousseau,
Département de Pathologie
cellulaire et tissulaire

Vers une médecine personnalisée

Il existe plusieurs millions de sites polymorphes dans le génome qui distinguent les individus entre eux. Ces variations de séquences influencent la sensibilité ou la résistance naturelle aux maladies multifactorielles propre à chacun. La façon dont chaque individu répond à une thérapie est aussi fortement influencée par ce déterminisme génétique. Ces variants génomiques, dont l'inventaire est en cours de constitution au niveau international (Human Variome* Project, HVP), sont donc de nouveaux biomarqueurs diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques qui s'intégreront progressivement dans une pratique médicale de plus en plus individualisée. La complexité de l'analyse provient du fait que chaque variant pris individuellement à un poids prédictif relativement faible et un intérêt limité, alors que la somme de ces biomarqueurs génomiques a un impact significatif. Cette nouvelle approche de la médecine, nécessairement clinico-biologique et pluridisciplinaire, devra évidemment s'accompagner d'une profonde réflexion éthique pour garantir en particulier la confidentialité de ces informations génomiques.

Pr. Pascal Reynier,
Biochimie et biologie moléculaire

* LEXIQUE

Autosomes : Tous les chromosomes sauf les chromosomes X et Y.

Caryotype : Visualisation de l'ensemble des chromosomes d'une cellule.

CGH : Comparative Genomic Hybridation.

Exome : Ensemble des exons présents dans le génome. Représente environ 1,5 % du génome humain.

Exon : Fragment de gène dont la séquence, après transcription, se retrouve dans l'ARN messager mature.

Génome : Ensemble du matériel génétique d'un individu ou d'une espèce.

Gliome : Tumeur du système nerveux central issue du tissu glial, c'est-à-dire du tissu de soutien des neurones.

HVP : Human Variome Project (projet du variome humain) - <http://www.humanvariomeproject.org>

NGS : Next Generation Sequencing

SNP : Single Nucleotide Polymorphism

Variome : Ensemble des variations génétiques présentes dans le génome d'une espèce.



De gauche à droite : Dr Magalie Barth, Dr Agnès Guichet et Pr. Dominique Bonneau du staff de Génétique développant le NGS dans le cadre, notamment, de l'étude des maladies génétiques.

L'IRM fonctionnelle

Pour mieux comprendre la plasticité cérébrale postlésionnelle chez les enfants avec paralysie cérébrale

Dr Mickaël Dinomais - Département de médecine physique et de réadaptation, CHU Angers ; UNAM, Université d'Angers



Dr Mickaël Dinomais

La paralysie cérébrale est définie comme un trouble du mouvement et/ou de la posture liée à une lésion cérébrale précoce non progressive, c'est-à-dire intervenant sur un cerveau en cours de développement ou immature (pendant la vie fœtale ou les deux premières années de vie de l'enfant). Il peut s'agir par exemple de lésions secondaires à un accident vasculaire cérébral néonatal ou à des lésions périventriculaires de la substance blanche. C'est la première cause de handicap moteur de l'enfant, elle touche 1 enfant pour 1 500 naissances. Actuellement, la médecine physique et de réadaptation (MPR) propose un certain nombre de prises en charge rééducatives qui sont d'autant efficaces que débutées le plus précocement possible. L'étude de l'organisation et de la réorganisation cérébrale après lésion de l'encéphale (plasticité postlésionnelle) peut permettre de mieux connaître les mécanismes physiopathologiques sous-tendant l'effet de la rééducation et de la récupération fonctionnelle afin de proposer de nouvelles méthodes de rééducation.

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) est un moyen d'exploration du fonctionnement cérébral, et donc de la

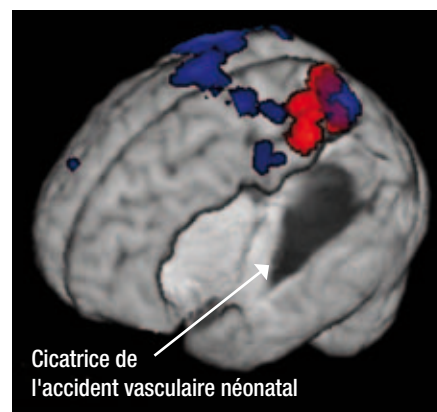
plasticité cérébrale. Cet outil est non invasif, non irradiant et ne nécessite pas de produit de contraste, ce qui permet d'utiliser cette méthode chez l'enfant. Cette technique est maintenant disponible au CHU sous l'impulsion du Dr Aram Ter Minassian et du Pr. Christophe Aubé.

Récemment, soutenue par le CHU d'Angers, l'équipe de recherche a confirmé, chez des enfants présentant une paralysie cérébrale unilatérale (hémiplégie cérébrale infantile) que le mouvement passif de leur main parétique activait des zones cérébrales (figure ci-contre) proches de la lésion (cortex moteur lésé). D'autre part, dans cette population, elle a montré, alors même que l'enfant ne bouge pas sa main, que l'observation d'un mouvement d'ouverture-fermeture d'une main du côté de la main paralysée, active un réseau cérébral sensori-moteur identique à celui qui s'active lorsque l'enfant exécute réellement le même mouvement. Aussi, lorsque l'on combine cette tâche d'observation du mouvement à un mouvement passif de la main parétique, on observe une activation plus importante des aires sensori-motrices, notamment des aires de "haut niveau". Cette tâche de mouvement passif vidéo-guidé semble pouvoir constituer une tâche de rééducation motrice dont l'efficacité clinique sera à tester ultérieurement.

Enfin, certains chercheurs proposent actuellement l'imagerie mentale (l'enfant imagine qu'il bouge sa main paralysée) comme une tâche de rééducation. Avant de proposer cela aux patients, l'équipe a testé l'effet de l'imagination du mouvement sur

l'activation cérébrale. Ses résultats montrent qu'en cas de lésions de l'hémisphère gauche, il y a peu d'activation cérébrale alors qu'en présence d'une lésion de l'hémisphère droit les activations retrouvées lors de l'imagination d'un mouvement sont proches de celles observées chez des sujets sains. Aussi, l'équipe pense que l'imagination d'un mouvement comme tâche de rééducation n'est pas ou peu pertinente en cas de lésion de l'hémisphère gauche.

L'IRM fonctionnelle constitue un outil de connaissance de la plasticité cérébrale, d'autres études sont nécessaires pour aller plus loin dans la compréhension de la plasticité cérébrale. ■



IRM fonctionnelle chez un enfant présentant une hémiplégie droite secondaire à un accident vasculaire cérébral néonatal de l'artère cérébrale moyenne gauche. Les zones activées pendant un mouvement passif de la main paralysée sont représentées en rouge, les zones activées pendant le mouvement passif de la main saine sont représentées en bleu. (seuil statistique, FDR < 0,05)

A PROPOS DE L'ÉTUDE

L'équipe de recherche : Dr Mickaël Dinomais (département de médecine physique et réadaptation pédiatrique), Dr Aram Ter Minassian (anesthésie - réanimation chirurgicale), Pr. Sylvie N'Guyen (neurologie pédiatrique), Pr. Christophe Aubé, (imagerie médicale), Pr. Isabelle Richard (Département de médecine physique et réadaptation adulte).

Effect of observation of simple hand movement on brain activations in patients with unilateral cerebral palsy: an fMRI study. Dinomais M, Lignon G, Chinier E, Richard I, Ter Minassian A, Tich SN. Res Dev Disabil. 2013 Jun;34(6):1928-37.

The effect of video-guidance on passive movement in patients with cerebral palsy: fMRI study. Dinomais M, Chinier E, Lignon G, Richard I, Ter Minassian A, Tich SN. Res Dev Disabil. 2013 Oct;34(10):3487-96.

Utilisation des données de santé dans le cadre de la recherche CCTIRS / CNIL / CIL.

Déclaration, autorisation : comment ?

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

Un peu d'histoire...

Dans les années 70, l'émoi causé par le projet Safari a conduit à la promulgation de la loi du 6 février 1978. L'objectif de cette loi, qui a donné naissance à la Cnil (Commission nationale de l'informatique et des libertés), était de garantir que le développement des technologies informatiques se ferait dans le respect de la vie privée, des libertés individuelles et des libertés publiques. Les pouvoirs de la Cnil ont été accrus en 2004, par la transposition de la directive européenne n° 95/46/CE. Les données de santé utilisées dans le cadre de la recherche sont régies par les chapitres IX (recherches biomédicales) et X (évaluation des pratiques de soins) de la loi.

Qu'est-ce qu'un CIL ? Quel est son rôle ?

Face au nombre croissant de dossiers, la Cnil a encouragé les établissements à mettre en place des Correspondants Informatique et Libertés (CIL) pour simplifier les démarches. Le CIL est un interlocuteur privilégié de la Cnil désigné par le directeur de l'établissement de santé et agréé par la Cnil. De par sa fonction, il dispose d'une liberté d'organisation, de décision et d'une protection.

La principale mission du CIL est de tenir un registre des déclarations normales et demandes d'autorisations. Il doit veiller en toute indépendance au respect de la loi et participe à la diffusion de l'information concernant la protection des données. Il doit présenter chaque année un bilan de son activité au responsable des traitements.

Quels sont les traitements de données de recherche qui relèvent de la déclaration normale ?

Les études de soins courants monocentriques, les études non intervention-

nelles monocentriques et les recherches sur données déjà recueillies relèvent de la déclaration normale.

A noter : La nomination d'un CIL dispense d'effectuer les déclarations normales directement auprès de la Cnil. Les traitements sont enregistrés dans le registre d'établissement.

A quoi correspond la "MR01" utilisée pour les recherches biomédicales ?

Il s'agit d'une méthodologie de référence édictée par la Cnil. Cette méthodologie décrit les informations que l'on a le droit de recueillir, les conditions d'accès, de conservation et d'utilisation. Cela concerne uniquement les recherches biomédicales (avis CPP et/ou de l'ANSM) à l'exclusion des soins courants.

Sans engagement de conformité à la MR01, l'avis CCTIRS (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche en Santé) doit être suivi d'une demande d'autorisation Cnil. Or, signer l'engagement MR01 permet de dispenser de faire des déclarations pour les études qui rentrent dans le cadre de la MR01. Ces études peuvent être consignées dans le registre tenu par le CIL.

Est-ce que toutes les études interventionnelles rentrent dans le cadre de la MR01 ?

Certaines catégories de données sont exclues de la MR01. C'est le cas lorsqu'on recueille l'identité complète des personnes, l'adresse et numéros de téléphones nécessaires à l'organisation d'un suivi ou lorsque l'objet principal de l'étude est l'étude des comportements. Dans ces situations, il faut faire une demande d'avis auprès du CCTIRS suivi d'une demande d'autorisation auprès de la Cnil.

A noter : Le recueil de l'origine ethnique des patients rentre dans le cadre de la MR01 s'il est justifié scientifiquement dans le protocole.

Que faut-il faire si on est en dehors de la déclaration normale ou de la MR01 ?

Il faut faire une demande d'avis au CCTIRS suivi d'une demande d'autorisation auprès de la Cnil. Cela concerne les cas suivants : recherche biomédicale qui ne rentre pas dans le cadre de la MR01, étude non interventionnelle (observationnelle) multicentrique et étude de soins courants multicentrique.

A noter : Une étude conduite dans un seul établissement mais pour laquelle on recontacte le médecin traitant ou un spécialiste ayant suivi le patient en ville est traitée comme une étude multicentrique et doit faire l'objet d'une demande d'avis au CCTIRS.

Pour les études sur l'évaluation des soins il faut remplir un dossier Cnil de demande d'autorisation d'évaluation des pratiques de soins (pas de CCTIRS dans ce cas). Une étude dans laquelle on questionne le patient après sa sortie ou on interroge son médecin traitant n'est pas considérée par la Cnil comme une évaluation des pratiques de soins.

Qui est le responsable du traitement ?

Que ce soit un dossier de déclaration normale, une demande d'autorisation, une demande d'avis au CCTIRS, le responsable du traitement est toujours le directeur de l'établissement.

Puis-je déclarer moi-même un traitement sur le site de la CNIL ?

Pour la déclaration des traitements, il faut se rapprocher du CIL ou de la personne en charge des déclarations Cnil au sein de son établissement. ■

Résultats de l'appel d'offre interne



La Direction générale du CHU a augmenté cette année l'enveloppe pour l'appel d'offre interne pour la porter à 275 000 €. La part consacrée au financement de projets de recherche paramédicaux a été doublée, passant de 25 000 € pour 2012 à 50 000 € pour 2013. Cet effort budgétaire reflète le soutien que l'établissement tient à apporter à ses équipes soignantes. Il s'inscrit dans la même dynamique que les 1^{res} Journées francophones de la recherche en soins organisées en avril dernier par l'établissement. Parmi les 20 projets de recherche médicale et les 3 projets paramédicaux soumis au conseil scientifique de la DRCI*, 12 ont été retenus.

9 projets médicaux

Investigateurs	Projets de recherche
Dr Jean-François Augusto Néphrologie - Dialyse - Transplantation	Implication des protéines clusterine et haptoglobine au cours de la physiopathologie du sepsis et du choc septique - Etude Sepsisclu.
Dr François Beloncle Néphrologie	Comparaison chez le volontaire sain des effets de 3 solutions cristalloïdes de remplissage vasculaire sur le débit sanguin rénal et ses déterminants - Etude Balrea.
Dr Estelle Colin Biochimie et génétique	Caractérisation d'un gène responsable d'un syndrome néphrotique syndromique.
Dr Mickaël Daligault Chirurgie cardiovasculaire et thoracique	Atteinte tissulaire au cours de l'ischémie chronique d'effort. Validation d'un modèle d'étude du muscle Sartorius humain.
Valérie Desquiere-Dumas Biochimie et génétique	Mise en Place d'un test fonctionnel d'analyse et de validation de mutations de l'ADN mitochondrial par la création de modèles cybrides.
Dr Morgane Guerin-Moreau Dermatologie - Vénérologie	Impact du métabolisme glucidique dans l'artériopathie du PseudoXanthome Elastique.
Dr Aline Schmidt Maladies du sang	Evaluation des taux circulants de la molécule PTX3 au cours des aplasies fébriles prolongées après chimiothérapie de leucémie aiguë lymphoblastique ou myéloblastique ou au cours de l'intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe de cellules souches périphériques.
Dr Thibault Schotte Urgences adultes	Titration morphinique autocontrôlée par le patient par un dispositif mécanique à usage unique versus administration par l'infirmière chez les patients ayant une douleur aiguë sévère aux urgences. Protocole "Tacidou".
Pr. Loïc Sentilhes Obstétrique - Médecine fœtale	Intérêt du dosage de l'ADN fœtal dans le sang maternel pour le dépistage du placenta accreta dans une population à risque (ADN-Accreta).

3 projets paramédicaux

Investigateurs	Projets de recherche
Frédéric Noublanche Gériatrie	Prévention de la chute du patient âgé au Centre Hospitalo-Universitaire d'Angers : élaboration d'un outil clinique infirmier de criblage du risque de chute.
Claire Rabaute Orthoptiste - Ophtalmologie	VOG-HD : Faisabilité d'une vidéo-oculographie chez des patients atteints de la maladie de Huntington.
Séverine Sauzé Cadre de santé - IDE Médecine interne et maladies vasculaires	Diminution du taux de ré-hospitalisation des patients de plus de 65 ans via la pluridisciplinarité.

Résultats des appels d'offres nationaux et inter-régionaux

■ 2 projets médicaux

- **Pr. Loïc Sentilhes**, Obstétrique - Médecine fœtale

TRAAP : Acide tranexamique pour la prévention de l'hémorragie du postpartum après un accouchement par les voies naturelles : une étude multicentrique randomisée en double aveugle contre placebo - Appel offre national.

- **Pr. Hervé Rakotonirina**, Médecine nucléaire

LEUCOPRO® : Tomoscintigraphie hybride aux leucocytes marqués dans le diagnostic des infections de prothèses. Projet de recherche GIRCI-Grand Ouest, en attente de validation de la DGOS.

■ 1 projet paramédical

- **Cyril Le Roy**, IDE - réanimation médicale

CHIC : Impact de la méthode de relais de noradrénaline sur la stabilité de la pression artérielle chez le patient en état de choc en réanimation - Appel offre national.

Articles publiés dans des revues rang A et B - Période juin à novembre 2013

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

- Desquiret-Dumas V, Gueguen N, Leman G, Baron S, Nivet-Antoine V, Chapin S, Chevrollier A, Vessières E, Ayer A, Ferre M, Bonneau D, Henrion D, Reynier P, Procaccio V. Resveratrol Induces a Mitochondrial Complex I Dependent Increase in NADH Oxidation Responsible for Sirtuin Activation in Liver Cells. *J Biol Chem* 2013;288:77211
- Hibert P, Prunier-Mirebeau D, Beseme O, Chwastyniak M, Tamareille S, Lamon D, Furber A, Pinet F, Prunier F. Apolipoprotein a-I is a potential mediator of remote ischemic preconditioning. *PLoS One* 2013;8:e77211
- Kalakech H, Tamareille S, Pons S, Godin-Ribuot D, Carmeliet P, Furber A, Martin V, Berdeaux A, Ghaleh B, Prunier F. Role of hypoxia inducible factor-1 α in remote limb ischemic preconditioning. *J Mol Cell Cardiol* 2013;65C:98-104
- Ebran JM, Milea D, Trelohan A, Bonicel P, Hamel JF, Leftheriotis G, Martin L. New insights into the visual prognosis of pseudoxanthoma elasticum. *Br J Ophthalmol* 2013
- Calès P, de Ledinghen V, Guécho J. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 2013;159:371-2
- Annweiler C, Brugg B, Peyrin JM, Bartha R, Beauchet O. Combination of memantine and vitamin D prevents axon degeneration induced by amyloid-beta and glutamate. *Neurobiol Aging* 2013
- Gagnadoux F, Le Vaillant M, Paris A, Pigeanne T, Chollet S, Masson P, Bizieux-Thaminy A, Humeau MP, Meslier N, IRSR Sleep Cohort Group. Adherence to positive airway pressure in non-sleepy patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2013;42:863-6
- Samama CM, Lecoules N, Kierzek G, Claessens YE, Riou B, Rosensch N, Mismetti P, Sautet A, Barrellier MT, Aptsin K, Jonas M, Caeiro JR, van der Veen AH, Roy PM, FONDACAST Study Group. Comparison of fondaparinux with low molecular weight heparin for venous thromboembolism prevention in patients requiring rigid or semi-rigid immobilization for isolated non-surgical below-knee injury. *J Thromb Haemost* 2013;11:1833-43
- Beloncle F, Sayegh J, Eymerit-Morin C, Duveau A, Augusto JF. AA amyloidosis as a complication of primary lymphedema. *Amyloid* 2013
- Pinaud F, Daligault M, Enon B, de Bruix JL. Endovascular treatment of inoperable acute type A dissection via the transapical approach. *Eur Heart J* 2013
- Prunier F, Terrien G, Le Corre Y, Apana AL, Bière L, Kauffenstein G, Furber A, Bergen AA, Gorgels TG, Le Saux O, Leftheriotis G, Martin L. Pseudoxanthoma elasticum: cardiac findings in patients and Abcc6-deficient mouse model. *PLoS One* 2013;8:e68700
- Lerolle N, Carloti A, Melican K, Aubey F, Pierrot M, Diehl JL, Caille V, Hékimian G, Gandrille S, Mandet C, Bruneval P, Dumenil G, Gorgel D. Assessment of the interplay between blood and skin vascular abnormalities in adult purpura fulminans. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:684-92
- Guérin-Moreau M, Leftheriotis G, Lecorre Y, Etienne M, Amode R, Hamel JF, Croué A, Lesaux O, Machel L, Martin L. High-frequency (20-50 MHz) ultrasonography of pseudoxanthoma elasticum skin lesions. *Br J Dermatol* 2013
- Schmidt-Tanguy A, Voswinkel J, Henrion D, Subra JF, Loufrani L, Rohmer V, Ifrah N, Belzina C. Antithrombotic effects of hydroxychloroquine in primary antiphospholipid syndrome patients. *J Thromb Haemost* 2013;11:1927-9
- Trzepizur W, Le Vaillant M, Meslier N, Pigeanne T, Masson P, Humeau MP, Bizieux-Thaminy A, Goupil F, Chollet S, Ducluzeau PH, Gagnadoux F, Institut de Recherche en Santé Respiratoire des Pays de la Loire (IRS) Sleep Cohort Group. Response. *Chest* 2013;144:357-8
- Vessières E, Guihot AL, Toutain B, Maquigneau M, Fassot C, Loufrani L, Henrion D. COX-2-derived prostanooids and oxidative stress additionally reduce endothelium-mediated relaxation in old type 2 diabetic rats. *PLoS One* 2013;8:e68217
- Ramond-Roquin A, Bodin J, Sérazin C, Parot-Schinkel E, Ha C, Richard I, Petit Le Manach A, Fouquet N, Roquelure Y. Biomechanical constraints remain major risk factors for low back pain. Results from a prospective cohort study in French male employees. *Spine J* 2013
- Ayoubi F, Launay C, Annweiler C, Fantino B, Kabeshova A, Beauchet O. Fear of falling, falls, and gait variability in older community-dwelling individuals: is there an association? *J Am Geriatr Soc* 2013;61:1236-8
- de Decker L, Launay C, Annweiler C, Kabeshova A, Beauchet O. Number of drug classes taken per day may be used to assess morbidity burden in older inpatients: a pilot cross-sectional study. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:1224-5
- Burban M, Hamel JF, Tabka M, Renou de la Bourdonnaye M, Duveau A, Mercat A, Cales P, Asfar P, Lerolle N. Renal macro- and microcirculation autoregulatory capacity during early sepsis and norepinephrine infusion in rats. *Crit Care* 2013;17:R139
- Beauchet O, Celle S, Roche F, Bartha R, Montero-Odasso M, Allali G, Annweiler C. Blood pressure levels and brain volume reduction: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2013;31:1502-16
- Bastiat G, Pritz CO, Roider C, Fouchet F, Lignières E, Jesacher A, Glueckert R, Ritsch-Marte M, Schrott-Fischer A, Saulnier P, Benoit JP. A new tool to ensure the fluorescent dye labeling stability of nanocarriers: a real challenge for fluorescence imaging. *J Control Release* 2013;170:334-42
- Souday V, Radermacher P, Asfar P. Cerebral arterial gas embolism-a race against time! *Crit Care Med* 2013;41:1817-9
- Annweiler C, Beauchet O. Vitamin D and cognition: recommendations for future trials. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:1049-50
- Launay C, Annweiler C, de Decker L, Kabeshova A, Beauchet O. Early hospital discharge of older adults admitted to the emergency department: effect of different types of recommendations made by a mobile geriatric team. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:1031-3
- Annweiler C, Beauchet O, Bartha R, Grasse A, Milea D, Montero-Odasso M. Association between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and optic chiasm volume. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:1026-8
- Hirsjärvi S, Sancey L, Dufort S, Bellocche C, Vanpouille-Box C, Garcion E, Coll JL, Hindré F, Benoit JP. Effect of particle size on the biodistribution of lipid nanocapsules: comparison between nuclear and fluorescence imaging and counting. *Int J Pharm* 2013;453:594-600
- Trzepizur W, Le Vaillant M, Meslier N, Pigeanne T, Masson P, Humeau MP, Bizieux-Thaminy A, Goupil F, Chollet S, Ducluzeau PH, Gagnadoux F, Institut de Recherche en Santé Respiratoire des Pays de la Loire (IRS) Sleep Cohort Group. Independent association between nocturnal intermittent hypoxemia and metabolic dyslipidemia. *Chest* 2013;143:1584-9
- Boursier J, de Ledinghen V, Sturm N, Amrani L, Bacq Y, Sandrini J, Le Bail B, Chaigneau J, Zarski JP, Gallois Y, Leroy V, Al Hamany Z, Oberli F, Fouchard-Hubert I, Dib N, Bertrais S, Rousselet MC, Calès P, Multicentre group ANRS HC EP23 FIBROSTAR. Precise evaluation of liver histology by computerized morphometry shows that steatosis influences liver stiffness measured by transient elastography in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2013
- Beauchet O, Annweiler C, Celle S, Bartha R, Barthélémy JC, Roche F. Higher Gait Variability is Associated with Decreased Parietal Gray Matter Volume Among Healthy Older Adults. *Brain Topogr* 2013
- Quedraogo N, Chanut M, Aubourg M, Le Hello C, Hidden V, Audat G, Harbonnier M, Abraham P. Development and evaluation of the Walking Estimated-Limitation Calculated by History questionnaire in patients with claudication. *J Vasc Surg* 2013;58:981-8
- Bruneau A, Feuilloy M, Dussaussoy C, Gagnadoux F, Leftheriotis G, Abraham P. The walking-induced transient hack concept is valid & relies on a transient early-exercise hypoxemia. *PLoS One* 2013;8:e62651
- Fortrat JO, Baum C, Jeanguillaume C, Custaud MA. Noisy fluctuation of heart rate indicates cardiovascular system instability. *Eur J Appl Physiol* 2013;113:2253-61
- Lemée JM, Com E, Clavreul A, Avril T, Quillien V, de Tayrac M, Pineau C, Menei P. Proteomic analysis of glioblastomas: what is the best brain control sample? *J Proteomics* 2013;85:165-73
- Jacques C, Guillotin D, Fontaine JF, Franc B, Mirebeau-Prunier D, Fleury A, Malhiery Y, Savagner F. DNA microarray and miRNA analyses reinforce the classification of follicular thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E981-9
- Beloncle F, Lerolle N, Radermacher P, Asfar P. Target blood pressure in sepsis: between a rock and a hard place. *Crit Care* 2013;17:126
- Mirebeau-Prunier D, Le Pennec S, Jacques C, Fontaine JF, Gueguen N, Boutet-Bouzamondo N, Donnart A, Malhiery Y, Savagner F. Estrogen-related receptor alpha modulates lactate dehydrogenase activity in thyroid tumors. *PLoS One* 2013;8:e58683
- Bouchet F, Geworski L, Knoop BO, Ferrer L, Barriolo-Riedinger A, Millardet C, Fourcade M, Martineau A, Belly-Poinsignon A, Djoumessi F, Tendero K, Keros L, Montoya F, Mesleard C, Martin AL, Lacoëuille F, Couturier O. Calibration test of PET scanners in a multi-centre clinical trial on breast cancer therapy monitoring using 18F-FLT. *PLoS One* 2013;8:e58152
- Evellard M, Bruna T, Kouatchet A, Dubé L, Poiroux L, Dabin E, Hitoto H, Mercat A, Joly-Guillou ML, Desfontaines H. Using a qualitative study to understand the failure of a strategy implemented for improving hand hygiene adherence in 4 intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34:447-8
- Lelièvre B, Legras P, Godon C, Franconi F, Saint-André JP, Bouchara JP, Diquet B. Experimental models of disseminated scedosporiosis with cerebral involvement. *J Pharmacol Exp Ther* 2013;345:198-205
- Foucher ED, Blanchard S, Preisser L, Garo E, Ifrah N, Guardiola P, Delneste Y, Jeannin P. IL-34 induces the differentiation of human monocytes into immunosuppressive macrophages. antagonistic effects of GM-CSF and IFN γ . *PLoS One* 2013;8:e56045
- Hirsjärvi S, Dufort S, Bastiat G, Saulnier P, Passirani C, Coll JL, Benoit JP. Surface modification of lipid nanocapsules from polysaccharides: from physicochemical characteristics to in vivo aspects. *Acta Biomater* 2013;9:6686-93
- Tew G, Copeland R, Le Faucheur A, Gernigon M, Nawaz S, Abraham P. Feasibility and validity of self-reported walking capacity in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2013;57:1227-34
- Mostefai HA, Bourget JM, Meziani F, Martinez MC, Leonetti D, Mercat A, Astar P, Germain L, Andriantsitohaina R. Interleukin-10 controls the protective effects of circulating microparticles from patients with septic shock on tissue-engineered vascular media. *Clin Sci (Lond)* 2013;125:77-85
- Lemaire L, Bastiat G, Franconi F, Lautram N, Duong Thi Dan T, Garcion E, Saulnier P, Benoit JP. Perfluorocarbon-loaded lipid nanocapsules as oxygen sensors for tumor tissue pO₂ assessment. *Eur J Pharm Biopharm* 2013;84:479-86
- Royer M, Cervera P, Kahan A, Menkès CJ, Puéchal X. Mucormycosis cerebral arteritis mimicking a flare in ANCA-associated vasculitis. *Lancet Infect Dis* 2013;13:182
- Fosse P, Girault S, Hoareau J, Testard A, Couturier O, Morel O. Unusual uptake of 18FDG by a hepatic adenoma. *Clin Nucl Med* 2013;38:135-6
- Mahe G, Abraham P, Le Faucheur A, Bruneau A, Humeau-Hurtier A, Durand S. Cutaneous microvascular functional assessment during exercise: a novel approach using laser speckle contrast imaging. *PLoS Arch* 2013;465:451-8
- Abraham P, Mateus V, Bieuzen F, Quedraogo N, Cisse F, Leftheriotis G. Calc muscle stimulation with the Veinoplus device results in a significant increase in lower limb inflow without generating limb ischemia or pain in patients with peripheral artery disease. *J Vasc Surg* 2013;57:714-9
- Annweiler C, Muir SW, Nabeel S, Gopaul K, Beauchet O, Montero-Odasso M. Higher serum vitamin D concentration is associated with better balance in older adults with supra-optimal vitamin D status. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:163-5
- Gimenez-Roqueplo AP, Caumont-Prim A, Houzard C, Hignette C, Hernigou A, Halimi P, Niccoli P, Leboulleux S, Amar L, Borson-Chazot F, Cardot-Bauters C, Delemer B, Chabolle F, Couplier I, Libé R, Peitzsch M, Peyrard S, Tenenbaum F, Plouin PF, Chateletier G, Rohmer V. Imaging work-up for screening of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHx mutation carriers: a multicenter prospective study from the PGL EVA Investigators. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E162-73
- Bureau C, Di Martino V, Calès P. A major new step in non-invasive evaluation of portal hypertension: elastography. *Liver Int* 2013;33:4-6
- Sérazin C, Ha C, Bodin J, Imbernon E, Roquelure Y. Employment and occupational outcomes of workers with musculoskeletal pain in a French region. *Occup Environ Med* 2013;70:143-8
- Moysan E, Bastiat G, Benoit JP. Gemcitabine versus Modified Gemcitabine: a review of several promising chemical modifications. *Mol Pharm* 2013;10:430-44
- Marchand A, Levaltier X, Croué A, Arbelle B, Ifrah N, Martin L. Cutaneous amyloidosis revealing multiple myeloma with systemic amyloidosis. *Acta Derm Venereol* 2013;93:204-5
- Haubois G, de Decker L, Annweiler C, Launay C, Allali G, Herrmann FR, Beauchet O. Derivation and validation of a Short Form of the Mini-Mental State Examination for the screening of dementia in older adults with a memory complaint. *Eur J Neurol* 2013;20:538-90
- Marchand-Libouban H, Guillaume B, Bellaiche N, Chappard D. Texture analysis of computed tomographic images in osteoporotic patients with sinus lift bone graft reconstruction. *Clin Oral Invest* 2013;17:1267-72
- Ter Minassian A, Ricalens E, Humbert S, Duc F, Aubé C, Beydon L. Dissociating anticipation from perception: Acute pain activates default mode network. *Hum Brain Mapp* 2013;34:2228-43

Pr. Pascale Jeannin

Le Professeur Pascale Jeannin est l'une des expertes internationales de l'immunité innée. En lien avec le laboratoire d'immunologie du CHU et le laboratoire universitaire (Inserm/CNRS) implanté sur le même site, ses travaux font avancer la compréhension des mécanismes associés aux réponses immunitaires protectrices ou parfois néfastes.



Ri2 Angers : *Vous êtes spécialiste de l'immunologie. Comment vous êtes-vous intéressée à cette discipline ?*

Pr. Pascale Jeannin : J'ai découvert l'immunologie au cours de mon DEA. L'immunologie est une science encore mal connue et pourtant impliquée dans la majorité des pathologies humaines. Je me suis plus particulièrement spécialisée dans le domaine de l'immunité innée. Celle-ci contrôle l'intensité et la nature des réponses immunes lymphocytaires.

Ri2 : *Qu'est-ce qui est aujourd'hui au cœur de vos travaux de recherche ?*

Pr. P. J. : Je travaille sur deux axes de recherche complémentaires : l'un est lié à la cancérologie et l'autre aux maladies auto-immunes. Dans le cas du cancer, on observe qu'il n'y a pas ou peu de réponse spontanée du système immunitaire vis-à-vis des cellules tumorales alors qu'on aimerait en avoir. A l'inverse, dans les maladies auto-immunes, le système immunitaire reconnaît les propres cellules de l'hôte comme étrangère et les détruit, et cette réaction est délétère.

Ri2 : *Quel est le lien entre les réponses dans le cas du cancer et dans le cas des maladies auto-immunes ?*

Pr. P. J. : La compréhension de l'immunosuppression associée au cancer d'une part, et des mécanismes impliqués dans les

réponses auto-immunes d'autre part, devrait permettre de transférer les connaissances pour mettre en place des thérapies adaptées. Deux laboratoires y travaillent de façon conjointe. Le laboratoire Universitaire (Inserm et CNRS) qui a une activité de recherche fondamentale et translationnelle, est labellisé par la Ligue contre le cancer. Il est également attaché au Centre de recherche en cancérologie Nantes-Angers. Puis il y a le service d'immunologie du CHU d'Angers, dirigé par le Dr Alain Chevailler, dans lequel sont développés des projets en lien avec la recherche clinique. Ces projets sont réalisés grâce à la mise en place d'une plateforme d'exploration et de monitoring en immunologie.

Ri2 : *L'immunologie est impliquée dans la majorité des pathologies. Vous êtes donc amenée à faire équipe avec diverses disciplines ?*

Pr. P. J. : Oui, c'est l'un des points forts de notre activité et du site hospitalo-universitaire angevin. Ce sont des collaborations efficaces et fructueuses avec différents services cliniques : hématologie, néphrologie, gynécologie, rhumatologie, néphrologie, réanimation médicale, pédiatrie et plus récemment hépato-gastroentérologie et pneumologie. Nous travaillons aussi avec les départements de virologie et de pathologie cellulaire et tissulaire. Cet ancrage dans les services permet d'avoir bien à l'esprit les

applications potentielles de nos travaux de recherche, il apporte un regard plus clinique à nos approches de recherche.

Ri2 : *Pourriez-vous donner un exemple de découverte récente ?*

Pr. P. J. : Nous avons identifié le rôle clé de la molécule interleukine 26 (IL-26), dans les réactions inflammatoires chroniques et en particulier dans la polyarthrite rhumatoïde, maladie caractérisée par une inflammation articulaire persistante. Dans la polyarthrite, l'IL-26 est produite spontanément par les cellules de l'articulation des patients. Cette découverte a fait l'objet d'une publication dans le Plos biology. ■

En 6 dates :

- 1991 : Doctorat Pharmacie et DES de biologie médicale à l'Université de Lille
- 1993 : Doctorat immunologie Institut Pasteur.
- 1997 : Chef de projet centre d'immunologie Pierre-Fabre (Saint-Julien-en-Genevois)
- 2000 : Publications dans Nature Immunology et Immunity
- 2003 : Nommée PU-PH en immunologie à Angers
- 2012 : Publication dans le Plos biology, article sur l'identification d'un nouveau médiateur d'inflammation.