

Ri² CHU ANGERS

Recherche Investigation Innovation



QUESTION DE RECHERCHE

SEPSISPAM : niveau de pression artérielle et survie des patients en choc septique

ACTUS

GOAL : projet interrégional autour de la leucémie aigüe

PORTRAIT

Pr. Fabrice Prunier

FICHE PRATIQUE

Erreurs et tests statistiques d'hypothèse

PROJET DE RECHERCHE

Groupement GOCE

EDITO



Angers, le 20 juin : 4 nouvelles Fédérations Hospitalo-Universitaires (FHU) sont officiellement labellisées au sein d'HUGO (Hôpitaux Universitaires du Grand Ouest) à l'occasion d'une assemblée extraordinaire du groupement.

Avec la reconnaissance de ces 4 fédérations, HUGO et ses établissements adhérents attestent de leur volonté à encourager l'émergence de projets de recherche innovants et structurants à visibilité européenne. Ces FHU vont constituer, dans les années à venir, des éléments moteurs de la dynamique hospitalo-universitaire. Construites autour de filières thématiques émergeant à la fois dans les domaines du soin, de l'enseignement et de la recherche, elles vont permettre de développer des synergies nouvelles entre les CHU, les Universités et les établissements Publics à Caractère Scientifique et Technologique.

Parmi ces quatre fédérations figure GOAL (Grand Ouest Acute Leukemia), un projet consacré à la leucémie aiguë et coordonné par un des éminents praticiens du CHU : le Professeur Norbert Ifrah. Si Goal est particulièrement emblématique de la coopération inter-hospitalière, avec 6 CHU, 3 CLCC et 11 hôpitaux généraux impliqués, ne boudons pas notre satisfaction de voir notre établissement figurer au titre des leaders de ce programme ; mais l'excellence d'Hugo ne réside-t-elle pas dans la somme des excellences de chacun de ses membres ?

Yann Bubien,
Directeur général du CHU
Premier administrateur d'HUGO

Comité de rédaction :

Pr. Pierre Abraham, Pr. Christophe Baufretton,
Pr. Jean-Pierre Benoit, Léontina Boulay, Dr Jérôme Boursier, Dr Julien Cassereau, Jean-Marie Chrétien, Frédérique Decavel, 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. Pierre Asfar, Dr Jean-François Augusto,
Jean-Marie Chrétien, Pr. Philippe Guardiola,
Pr. Norbert Ifrah, Pr. Alain Mercat, Dr Isabelle Peller,

Pr. Fabrice Prunier, Pr. 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 : juillet 2014

Crédit photos :

Catherine-Jouanet CHU d'Angers et Albert, excepté l'imagerie page 8 issue de collection personnelle.

Conception-réalisation et impression :

✂ NICOLAS TSEKAS - nicolas.tsekas@orange.fr

Ce document est imprimé sur un papier 100% recyclé.

SEPSISPAM : évaluation de l'effet de deux niveaux de pression artérielle sur la survie des patients en choc septique

L'étude SEPSISPAM menée par une équipe du CHU d'Angers, montre l'absence d'effet sur la mortalité de différents objectifs de pression artérielle. Cette étude a été publiée et accompagnée d'un édito dans le prestigieux *New England Journal of Medicine*.

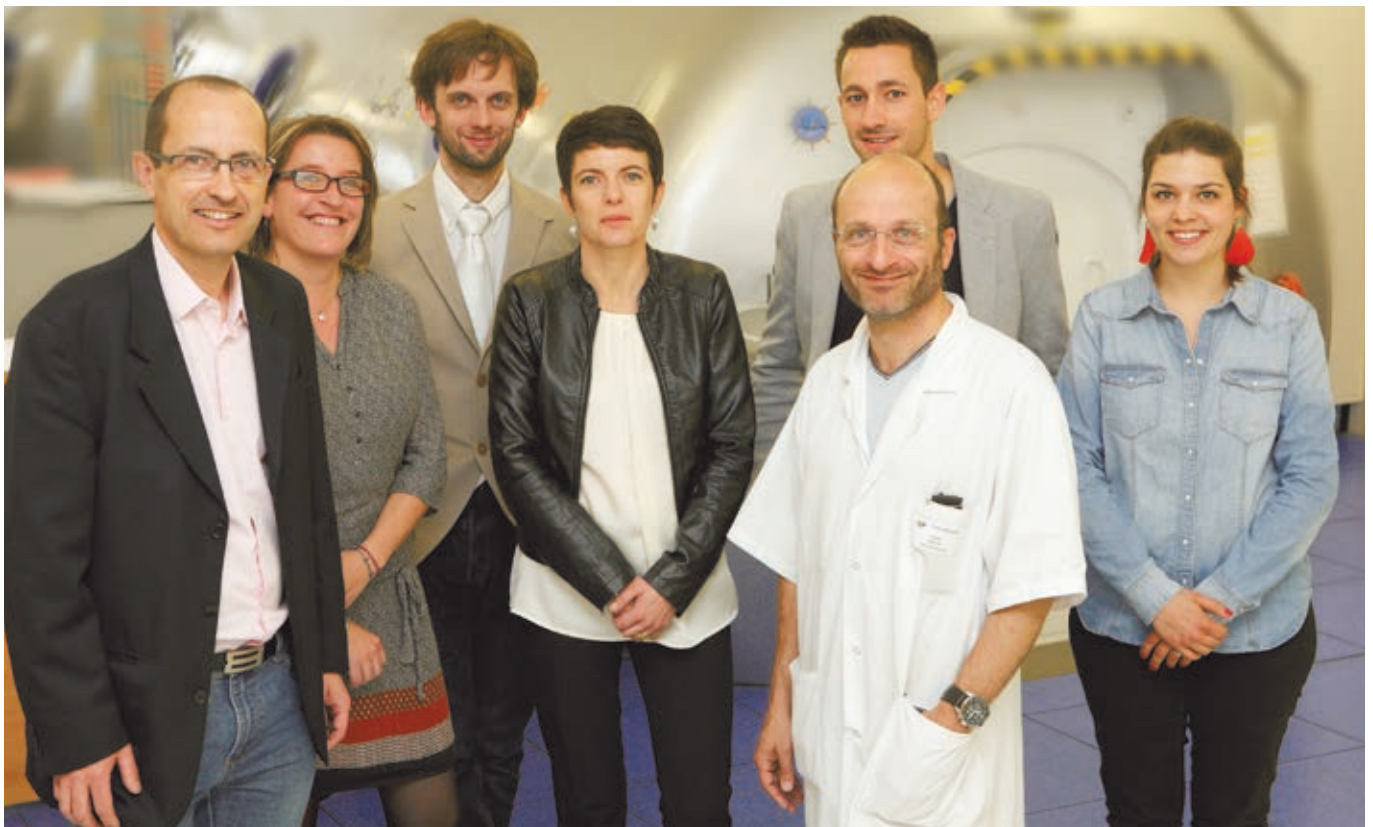
Le choc septique est grevé d'une mortalité voisine de 40%. C'est la complication la plus sévère des infections, susceptible de provoquer des défaillances de tous les

organes. Le choc septique est caractérisé par une hypotension artérielle en dépit d'une réanimation volémique adéquate. Les recommandations de la *Surviving Sepsis Campaign* stipulent d'utiliser des vasopresseurs pour corriger l'hypotension avec un objectif de pression artérielle moyenne supérieur ou égal à 65 mm de mercure (mmHg). Il s'agit d'une recommandation forte qui repose sur un niveau d'évidence faible (grade 1C).

Ces recommandations sont basées sur des études avec de faibles effectifs et qui n'ont pas montré de bénéfice à augmenter la pression artérielle moyenne au-delà de 65 mmHg. Pour répondre à la question clinique quotidienne de la pression artérielle moyenne adéquate lors de la prise en charge des patients en choc septique, une

équipe du CHU d'Angers a mis en place un essai clinique randomisé multicentrique intitulé SEPSISPAM ; un essai financé par la campagne du Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2009. Le projet a été conçu et conduit par le Pr. Pierre Asfar, avec une équipe d'attachés de recherche clinique, Christelle Gilet, Clément Olivier, Justine Schwanka et S. Paulin assistés de Mylène Gandubert. Le data management a été assuré par Jean-Marie Chrétien et l'analyse statistique par le Dr Jean-François Hamel de la cellule méthodologie et biostatistique de la DRCl.

Vingt neuf services de réanimation ont recruté 800 patients en choc septique. Les patients ont été inclus précocement dans les six heures après le début du traitement vasopresseur et ont été stratifiés à l'inclusion (...)



L'équipe de recherche Sepsispam, de gauche à droite : Jean-Marie Chrétien, Mylène Gandubert, Dr Jean-François Hamel, Chrystelle Gilet, Pr. Pierre Asfar, Clément Olivier, Justine Schwanka.

en fonction d'un antécédent d'hypertension artérielle ou non. Les patients ont été traités avec deux cibles de pression artérielle moyenne : groupe contrôle 65-70 mmHg selon les recommandations internationales ou groupe interventionnel 80-85 mmHg. Le recrutement des patients a duré 23 mois pour une durée théorique de recrutement de 36 mois.

SEPSISPAM publiée dans le *New England*

Les résultats de cette étude ont fait l'objet d'un article publié dans le *New England Journal of Medicine* de mars 2014¹.

La mortalité à 28 jours, critère de jugement principal évalué, n'était pas significativement différente entre les deux groupes (34,0% contre 36,6% respectivement). Il n'y avait toujours pas de différence statistiquement significative à 90 jours (42,3% contre 43,8%). La fréquence des événements indésirables n'était pas non plus différente (17,8% contre 19,1%). Les patients assignés à l'objectif de pression artérielle moyenne élevée avaient cependant plus souvent développé une fibrillation atriale (6,7% contre 2,8%). Les patients ayant une hypertension chronique avaient moins recours à l'épuration extra-rénale s'ils étaient traités dans le groupe à objectif de pression artérielle moyenne élevée.

Les résultats de l'étude SEPSISPAM dans le sous-groupe avec hypertension chronique indiquent que cibler une pression artérielle moyenne plus élevée que les valeurs recommandées par la *Surviving Sepsis Campaign* est probablement acceptable et n'est pas associé à davantage d'effets délétères.

ORIGINAL ARTICLE

High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock

Pierre Asfar, M.D., Ph.D., Ferhat Meziani, M.D., Ph.D., Jean-François Hamel, M.D., Fabien Grelon, M.D., Bruno Megarbane, M.D., Ph.D., Nadia Anguel, M.D., Jean-Paul Mira, M.D., Ph.D., Pierre-François Dequin, M.D., Ph.D., Soizic Gergaud, M.D., Nicolas Weiss, M.D., Ph.D., François Legay, M.D., Yves Le Tulzo, M.D., Ph.D., Marie Conrad, M.D., René Robert, M.D., Ph.D., Frédéric Gonzalez, M.D., Christophe Guitton, M.D., Ph.D., Fabienne Tamion, M.D., Ph.D., Jean-Marie Tonnelier, M.D., Pierre Guezennec, M.D., Thierry Van Der Linden, M.D., Antoine Vieillard-Baron, M.D., Ph.D., Eric Mariotte, M.D., Gaël Pradel, M.D., Olivier Lesieur, M.D., Jean-Damien Ricard, M.D., Ph.D., Fabien Hervé, M.D., Damien Du Cheyron, M.D., Ph.D., Claude Guerin, M.D., Ph.D., Alain Mercat, M.D., Ph.D., Jean-Louis Teboul, M.D., Ph.D., and Peter Radermacher, M.D., Ph.D. for the SEPSISPAM Investigators*

En-tête de l'article publié dans le prestigieux *New England Journal of Medicine* de mars 2014

Trois implications cliniques majeures

Dans un éditorial accompagnant l'article, James Russel de l'University of British Columbia à Vancouver, Canada, estime que l'étude SEPSISPAM a au moins trois implications cliniques majeures, la première étant qu'il "n'y a pas d'indication à cibler en routine une pression artérielle moyenne élevée chez les patients en choc septique" étant donné l'absence de différence de mortalité entre les groupes. La deuxième est qu'un "objectif de pression artérielle moyenne élevée peut diminuer le risque de lésion rénale et la nécessité d'une épuration extra-rénale, avec un nombre de patients à traiter de 9,5 pour prévenir le recours à l'épuration extra-rénale chez un patient, chez les patients avec hypertension".

L'éditorialiste précise ce résultat en insistant sur les risques et les coûts bien connus de l'épuration extra-rénale.

La troisième implication est qu'"il existe plusieurs objectifs de pression artérielle moyenne pour le choc septique, selon la situation des patients". Dans quelques essais cliniques randomisés et contrôlés et en pratique clinique, les praticiens utilisent plus de fluides (favorisant le risque d'œdème pulmonaire) attendu que d'autres utilisent plus de vasopresseurs (favorisant le risque de lésions rénales). "Les méthodes pour atteindre une pression artérielle moyenne cible chez les patients en choc septique sont probablement la clé du succès de la stratégie, et mériteraient davantage de recherches", conclut le Pr. James Russell. ■

DÉFAILLANCES RÉNALES OBSERVÉES EN FONCTION DE L'OBJECTIF DE PRESSION ARTÉRIELLE

	PAM basse	PAM Haute	P value
Créatinine plasmatique multipliée par 2 (tous les patients) - no. (%)	161 (41.5)	150 (38.7)	0.42
Absence d'HTA chronique no. (%)	71 (33.0)	85 (38.5)	0.32
HTA Chronique - no. (%)	90 (52.0)	65 (38.9)	0.02
Epuration extra-rénale entre J1 et J7 (tous les patients) - no. (%)	139 (35.8)	130 (33.5)	0.5
Absence d'HTA chronique - no. (%)	66 (30.7)	77 (34.8)	0.36
HTA Chronique - no. (%)	73 (42.2)	53 (31.7)	0.046

Groupelement GOCE :

Structuration de la recherche en oncologie pédiatrique sur le Grand Ouest

Dr Isabelle Pellier, Unité hématologie-oncologie-immunologie pédiatrique.

Avec près de 400 nouveaux cas par an, le nombre d'enfants porteurs de cancer diagnostiqués chaque année dans l'interrégion représente 1/5 du nombre total des cas diagnostiqués sur le plan national. Dans une pathologie aussi rare que les cancers de l'enfant, le développement de la recherche nécessite une mutualisation des moyens disponibles.

Le groupe interrégional GOCE (Grand Ouest cancers de l'enfant), reconnu par l'INCa (Institut National du Cancer) en 2010, regroupe les unités d'Oncopédiatrie de six CHU de l'interrégion HUGO (Angers, Brest, Nantes, Poitiers, Rennes, Tours), celui de Caen et 2 CRLCC (Nantes, Rennes). Parmi ses principaux objectifs, figure le développement de la recherche clinique et translationnelle grâce à une équipe de coordination et d'un conseil scientifique.

Une base de données interrégionale a été créée regroupant les données de diagnostic, de traitement et de suivi. Opérationnelle depuis fin 2013, elle doit constituer, à terme, un outil précieux d'aide à la recherche clinique en recensant l'ensemble des malades. Ce premier maillon est complété par un module de suivi à long terme (synthèse des traitements reçus et des séquelles potentielles) pour, qu'à l'avenir, les informations de l'ensemble des patients soient centralisées, du diagnostic à la période de "l'après cancer". Des Techniciens d'Etude Clinique (TEC) ont été recrutés pour assurer un recueil coordonné et opérationnel sur site et renforcer l'appropriation de l'outil (financés par le groupement interrégional de recherche clinique et d'innovation Grand Ouest GIRCI GO).



Sur le périmètre de GOCE, des centres experts sont définis pour développer la recherche sur des thématiques précises. Chaque centre communique au conseil scientifique et à l'ensemble du groupe un résumé des projets qu'il s'engage à développer dans les années à venir.

Cette structuration interrégionale vise ainsi à soutenir les potentiels créatifs émergents en renforçant la qualité des projets de recherche, améliorant les données concernant la faisabilité des futurs protocoles, et en valorisant les résultats par un affichage et des publications "Grand Ouest". ■



Docteur Isabelle Pellier, coordonnateur Grand Ouest Cancer de l'enfant (CHU d'Angers.)



Grand Ouest Cancers de l'Enfant

Développement des **réunions de concertation pluridisciplinaires** interrégionales

Identification de **filières de soins**

Développement de la **recherche clinique et translationnelle** (mise en place d'une base de données interrégionale)

Développement de la **formation et de l'enseignement** (cours hebdomadaires par visioconférence)

Une équipe de coordination

50% de temps médical
de coordination

Un bureau

50% de chef de projet

Un comité scientifique

1,6 équivalent temps plein (ETP)
de temps de secrétariat

Un groupe paramédical

3 mi-temps de radio-pédiatre

**Un groupe sciences
humaines et sociales**

25% IDE

Une base de données
interrégionale

2 ETP d'attaché de recherche
clinique répartis sur 7 sites

50% de biostatisticien

Leucémie aiguë : les CHU du Grand Ouest fédérés dans le projet GOAL

Pr. Norbert Ifrah, chef du service des maladies du sang du CHU d'Angers, médecin coordonnateur de GOAL.

Pr. Philippe Guardiola, responsable de la plateforme de génomique clinique SNP, transcriptome et épigénomique.

Le Projet GOAL, coordonné par le CHU d'Angers, est lauréat de l'appel à projet 2013 lancé par le groupement HUGO (Hôpitaux universitaires du Grand Ouest) pour la création d'une fédération hospitalo-universitaire. Cette fédération renforcera l'articulation entre laboratoires de recherche et équipes hospitalières dans le champ de la leucémie aiguë. Un projet dont *Ri²* expose ici les grands objectifs.

Les leucémies aiguës (LA) chez l'adulte et l'enfant sont un domaine d'excellence des six hôpitaux universitaires du Grand Ouest (HUGO). Pour les malades, cependant, un sous-dimensionnement des services cliniques en chambres équipées conduit trop souvent à une saturation et à des transferts lointains, dans des situations critiques voire menaçantes à court terme...

Ces maladies sont relativement rares. La plupart des centres développent des tests coûteux ainsi que des recherches parallèles sans réelle concertation sur des thèmes identiques comme l'évolution clonale, les approches génomiques, le microenvironnement tumoral, la pharmacologie... En recherche clinique, chaque centre HUGO agit sous l'étiquette de grands groupes coopératifs faute de masse critique propre, si bien qu'aucun d'eux n'obtient pour lui-même une reconnaissance internationale et industrielle à la vraie mesure de ses compétences. D'où des partenariats épars ou fragiles, mais aussi un relatif déficit en chercheurs fondamentaux dans ce domaine.

C'est pour répondre à ces diverses problématiques que les CHU du Grand Ouest unissent compétences et expertises dans le projet GOAL (Grand Ouest Acute Leukemia Project).

Une chambre adaptée pour chaque patient atteint de leucémie aiguë

Le projet GOAL réunit les laboratoires et les services d'hématologie d'adultes et d'enfants des 6 CHU de l'interrégion (Angers, Nantes, Rennes, Brest, Tours et Poitiers). Il va structurer un réseau susceptible de trouver, au sein d'HUGO, une chambre adaptée aux patients atteints de LA si leur hôpital de recours le plus proche est saturé. Surtout, il s'attachera à définir des modalités de diagnostic et de soins strictement reproductibles d'un site à l'autre, proches d'une norme industrielle, qui garantira une égalité des chances pour chacun.

Actuellement, les tests coûteux et ultra spécialisés sont limités au "site expert". Le projet GOAL a notamment pour objectif de les rendre disponibles pour tous les établissements du territoire Hugo afin d'assurer une évaluation précise de chaque situation, au diagnostic comme à l'éventuelle rechute.

Il ouvrira un espace de dialogue et d'échanges entre les hôpitaux universitaires pour créer des synergies, éviter les situations de concurrence non structurante, pour permettre davantage de projets d'une pertinence accrue et pour ouvrir

des horizons aux générations montantes. Pour des chercheurs de talent de champ disciplinaire, c'est toute l'interrégion qui s'en trouvera attractive.

Par ailleurs, le projet GOAL s'attachera à développer des outils non linéaires de mesure de la qualité de vie, adaptés à des situations où chaque poussée de la maladie fournit au patient une perception accrue de la gravité des enjeux.

GOAL réunira personnels de recherche en sciences humaines et sociales et cliniciens. Il permettra de renforcer les masters existants, développer de nouveaux modèles biologiques ainsi que des programmes de formation pour plusieurs métiers.

Une base unique de données cliniques et biologiques

Il est connu mais notable que ni la répartition des sous-groupes de leucémie aiguë (LA), ni l'efficacité du traitement ne sont répartis harmonieusement en fonction de l'âge. C'est pourquoi le projet GOAL établira

une même base de données cliniques et biologiques pour tous les patients enfants, adolescents et adultes atteints de LA au sein d'HUGO, afin par exemple d'identifier les anomalies cytogénétiques ou moléculaires récurrentes rares qui - à l'échelon de chaque centre- passeraient pour isolées et fortuites. Cet outil permettra aussi, par exemple, de vérifier si la signification d'une maladie résiduelle est la même à tout âge et dans toutes les configurations.

Cette base unique n'a pas d'équivalent. Elle constituera le préalable au développement de travaux épidémiologiques et sera un facteur d'attraction supplémentaire pour des chercheurs talentueux, pour les entreprises industrielles désireuses de développer de nouvelles technologies ou de nouveaux médicaments en partenariat.

Les groupes coopératifs d'envergure au moins nationale constituent un environnement privilégié pour les essais de phase III, lesquels nécessitent un grand nombre de patients habituellement en première poussée de leur maladie. Cependant, ces essais sont extrêmement lourds, longs et coûteux. Complément de

ces gros réseaux, GOAL mettra l'accent sur des essais de phase précoce, plus simples et moins coûteux que ceux de phase III, mais qui a contrario nécessitent une harmonisation des pratiques inter-centres inaccessible à l'échelle nationale.

En outre, cette association des CHU dans une zone géographique relativement petite concentrant une population assez massive (11 millions d'habitants), et offrant des liaisons rapides et fréquentes contribuera également à la mise en oeuvre d'essais de haute technicité actuellement en souffrance en France, dont la thérapie cellulaire représente le modèle. ■



Pr. Norbert Ifrah



Pr. Philippe Guardiola



Les équipes de recherche des quatre nouvelles FHU accompagnées des représentants des CHU et Universités de l'interrégion HUGO.

Le vendredi 20 juin 2014, le CHU d'Angers a accueilli la labellisation officielle de quatre fédérations hospitalo-universitaires (FHU). Ces labellisations FHU font suite à un appel à projet interrégional lancé à l'été 2013 par le groupement des Hôpitaux universitaires du Grand Ouest. Forts des recommandations du jury international, réunis les 3 et 4 décembre derniers à Nantes, les CHU et les Universités du Grand Ouest et l'INSERM ont reconnu comme fédérations hospitalo-universitaires les quatre projets ayant obtenu le meilleur classement (A+) ; une reconnaissance qui s'est concrétisée à travers la signature, à Angers, d'une convention cadre de partenariat et les décisions de leur labellisation.

Le projet GOAL (Grand Ouest Acute Leukemia), porté par le Pr. Norbert Ifrah figure parmi ces quatre lauréats. Les quatre équipes de recherche lauréates ont présenté leurs travaux aux représentants des établissements de santé et des Universités de l'interrégion HUGO.

Rôle de l'immunité innée au cours des maladies inflammatoires aiguës

Dr Jean-François Augusto - Service de néphrologie-dialyse-transplantation, CHU Angers ; Université d'Angers.
Unité INSERM 892 – CNRS 6299, équipe immunité innée et immunothérapie



Dr Jean-François Augusto

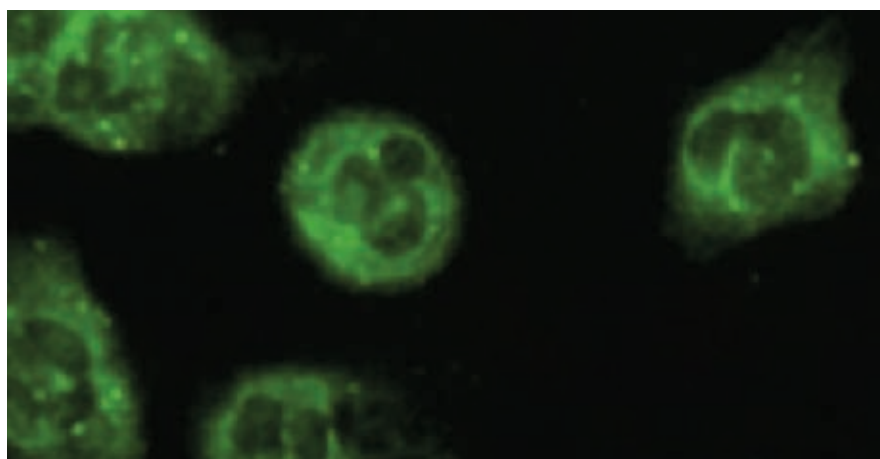
L'immunité innée constitue la première ligne de défense de l'organisme contre les microorganismes et joue également un rôle central dans la distinction du soi et du non soi. Contrairement à l'immunité adaptative (lymphocytes B et T), l'immunité innée est immédiatement opérationnelle et permet l'initiation de la réponse inflammatoire aiguë en réponse à des signaux de danger (molécules d'origine microbienne). Ces signaux de danger sont détectés par l'intermédiaire de récepteurs (Pattern Recognition Receptors ou PRR) exprimés ou sécrétés (opsonines) par les cellules immunitaires. Cette première étape de détection est suivie par la sécrétion de médiateurs humoraux (cytokines, protéines du complément, protéines de la phase aiguë de l'inflammation) et de l'activation des cellules myéloïdes dotées d'une capacité de phagocytose telles que les polynucléaires, les monocytes et les cellules dendritiques.

Les travaux de recherche menés au laboratoire sont axés sur le rôle du système immunitaire inné au cours du cancer et des maladies inflammatoires aiguës ou chroniques, telles que les maladies auto-immunes et le sepsis. Ainsi, l'équipe de recherche du CHU d'Angers a pu mettre en évidence l'existence d'une

rupture de tolérance vis à vis de la molécule pentraxine-3 (PTX3) au cours du lupus érythémateux systémique et des vascularites à ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies). PTX3 est un récepteur soluble impliqué dans l'élimination des débris apoptotiques. Cette opsonine est produite de façon ubiquitaire et est stockée dans les granules des polynucléaires neutrophiles. L'équipe a mis en évidence la présence d'anticorps anti-PTX3 chez la plupart des patients. Au cours du lupus, les anticorps anti-PTX3 sont associés à l'activité de la maladie et pourraient être un marqueur d'intérêt pour le suivi des patients. Au cours des vascularites, les anticorps anti-PTX3 sont détectés fréquemment chez les patients atteints de vascularites ANCA négatives, pour lesquelles aucun marqueur sérique n'existe actuellement. Les anticorps anti-PTX3 ont les caractéristiques des ANCA lorsqu'ils sont incubés avec des polynucléaires neutrophiles (Figure 1). Des travaux sont en cours afin de préciser,

d'une part, l'intérêt diagnostique et d'autre part, la pathogénicité des anticorps anti-PTX3.

L'équipe angevine travaille également sur le rôle d'une autre molécule soluble sérique de l'inflammation et analyse son implication au cours du sepsis et des vascularites à ANCA. Cette molécule est capable de neutraliser l'effet néfaste de certaines molécules produites à la phase aiguë de l'inflammation. Les chercheurs angevins ont démontré les vertus protectrices de cette molécule grâce à des expérimentations *in vitro* et *in vivo* chez la souris. Avec le soutien du CHU d'Angers, une étude pilote est en cours. Elle a pour objectif de confirmer et de préciser l'implication de ces molécules au cours du choc septique chez l'homme. Ce travail est rendu possible du fait de l'étroite collaboration entre l'équipe de recherche et les services de réanimation médicale, néphrologie et médecine interne du CHU. ■



Aspect d'immunofluorescence indirecte sur polynucléaires neutrophiles obtenu avec un sérum contenant des Ac anti-PTX3.

A PROPOS DE L'ÉTUDE

L'équipe de recherche : Dr Yves Delneste (DR2 INSERM), Pr. Pascale Jeannin (laboratoire d'immunologie), Pr. Jean-François Subra et Dr Jean-François Augusto (service de néphrologie-dialyse-transplantation), Dr Alain Chevailler (laboratoire d'immunologie).

Detection of anti-PTX3 autoantibodies in systemic lupus erythematosus. Augusto JF, Onno C, Blanchard S, Dubuquoi S, Mantovani A, Chevailler A, Jeannin P, Subra JF. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Apr;48(4):442-4.

The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps. Jaillon S, Peri G, Delneste Y, Frémaux I, Doni A, Moalli F, Garlanda C, Romanil, Gascan H, Bellocchio S, Bozza S, Cassatella MA, Jeannin P, Mantovani A. *J Exp Med*. 2007 Apr 16;204(4):793-804.

Erreurs et tests statistiques d'hypothèse

Pr. Patrick Saulnier, Responsable Cellule Méthodologie et Biostatistiques - DRCI

Quel est le principe général des tests statistiques ?

Dans les sciences médicales, les données recueillies sont toujours sujettes aux fluctuations d'échantillonnage (ou "conséquences" du hasard). Lorsqu'une différence est observée (par exemple de 6% entre deux groupes) se pose un dilemme important : la différence observée est-elle due uniquement au hasard ou traduit-elle une réelle différence entre les groupes ? Aussi, comment départager ces deux possibilités ? Les théories des tests d'hypothèse (nées pour beaucoup au 20^e siècle) sont un moyen d'y parvenir. On va donc chercher à conclure à l'existence d'une différence en considérant que le hasard peut faire apparaître une différence qui n'existe pas en réalité. Inversement, ce même hasard peut réduire à presque zéro une différence qui existe réellement. De façon technique, les tests nous amènent à poser une hypothèse H_0 qui stipule que les deux grandeurs comparées ne sont pas significativement différentes.

Quels sont les risques inhérents à notre décision statistique ?

Le risque α sera celui de conclure à une différence qui n'existe pas ou alors de considérer comme efficace un traitement qui ne l'est pas. Le risque β sera le risque de ne pas mettre en évidence une différence qui existe réellement donc de ne pas conclure alors que le traitement est efficace.

Techniquement, le risque α sera le risque de rejeter (à tort) H_0 alors que cette dernière est vraie et le risque β sera le risque d'accepter H_0 alors que cette dernière est fausse. On voit que ces deux risques correspondent à des probabilités conditionnelles qui demandent de connaître a priori si H_0 est vraie ou fausse. Ce dernier point est problématique car nous n'avons aucun moyen quantitatif pour le savoir. Tout au plus, on a une forte intuition que H_0 est fausse ou vraie.

Alors quelle erreur commet-on en rejetant H_0 sans savoir si cette dernière est vraie ou fausse ?

Considérons un clinicien qui durant toute sa vie réalise un grand nombre N de tests statistiques (toujours de même type pour simplifier, mais sur des échantillons différents, bien évidemment). Supposons aussi qu'il ait cherché à démontrer que deux moyennes m_1 et m_2 sont significativement différentes pour un risque $\alpha=5\%$ et une puissance P (égale à $1-\beta$). Rappelons que N fois, il sera amené à rejeter ou pas H_0 . Cette dernière est soit vraie, soit fausse et appelons π la proportion de fois où elle est fausse. Personne ne connaît la valeur de π . Rappelons que c'est là tout le problème. Le nombre d'erreurs et de bonnes décisions (matrice de décision) se présente de la façon suivante (table 1) :

	H_0 est vraie	H_0 n'est pas vraie
Il rejette H_0	$0,05 N (1-\pi)$ Erreur	$P N \pi$ Décision correcte
Il ne rejette pas H_0	$0,95 N (1-\pi)$ Décision correcte	$(1-P) N \pi$ Erreur

Table 1 : Nombre d'erreurs et de bonnes décisions dans chaque cas.

On peut calculer sans trop de difficultés la fréquence relative d'erreurs lorsque le clinicien a rejeté H_0 . Elle est représentée dans le graphique ci-dessous pour les cas où H_0 est majoritairement erronée ($0,5 < \pi < 1$) et pour deux puissances : 80% et 99% (voir figure 1).

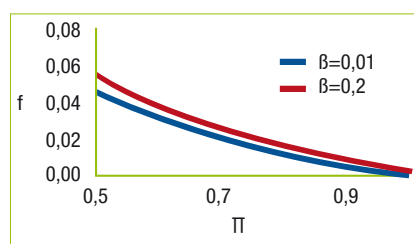


Figure 1 : Fréquence d'erreurs commises en rejetant H_0 en fonction de la probabilité que cette hypothèse soit fausse.

Comment interpréter ce nombre d'erreurs ?

Une majorité des publications de recherche présentent des résultats pour lesquels H_0 est rejetée. On voit ici le taux d'erreurs commises qui dépend fortement de la probabilité a priori que H_0 soit vraie ou fausse. Généralement un investigateur met en place un test dans le cas où il a de sérieuses raisons de penser que l'hypothèse H_0 est fausse ($P > 50\%$) : il voudra ainsi montrer une différence. On voit bien que les erreurs qui amèneront à statuer que m_1 est statistiquement différent de m_2 ne sont pas ni égales à $\alpha=0,05$, ni égale à β . Par exemple si la probabilité que H_0 soit fausse est de 80%, et en considérant $\alpha=5\%$ et $\beta=1\%$ ($P=99\%$), l'erreur commise à la fin du test est de l'ordre de 2%.

Et que dire de la p-value ?

Elle correspond à la valeur limite du risque de première espèce que

nous aurions pu prendre (généralement on prend $\alpha=0,05$ ou $\beta=0,01$) pour être en mesure de rejeter H_0 . Si cette valeur (donnée généralement par le logiciel utilisé) est inférieure à 5% on prend le risque de conclure à une différence. Dans le cas contraire on ne conclut pas à la différence. Mais attention : "l'absence de preuve n'est pas la preuve de l'absence". C'est une toute autre histoire. ■

Evolution des “Merri” et performance en recherche

Pr. Alain Mercat - responsable scientifique de la DRCl.

Jean-Marie Chrétien - responsable de la cellule gestion des données et évaluation.

Depuis 2008, les financements “recherche” reçus par les établissements éligibles pour la part modulable des Merri (Missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation) sont calculés à partir de l'évaluation de l'activité de recherche des années antérieures à l'aide de scores. Le score Sigaps évalue l'activité de publication (Cf *R12* n° 1). Le score Sigrec évalue l'activité de promotion et d'inclusion dans les essais cliniques (Cf *R12* n° 2).

A l'horizon 2016, la part fixe des Merri devrait disparaître au profit de la part modulable. De ce fait, les montants dévolus aux indicateurs Sigaps et Sigrec sont de plus en plus importants. Sous peine de mettre en difficulté financière les établissements, les indicateurs ne doivent pas être trop “réactifs”. L'indicateur Sigaps qui mesure l'activité passée de publication est particulièrement stable et robuste. Pour l'instant, il n'en va pas de même pour Sigrec où des différences de dotation conséquentes ont été observées d'une année à l'autre pour certains établissements.

Depuis la mise en place des indicateurs, les établissements scrutent attentivement leur positionnement et leur évolution pour adapter leur stratégie. L'enveloppe globale étant stable, la progression des uns se fait au détriment de ceux qui stagnent ou progressent moins vite.

Dans un article sur l'effet des indicateurs sur la performance et la concurrence dans la recherche, Maya Bacache-Beauvallet [1] explicite les effets pervers de l'introduction des indicateurs et leur influence sur les chercheurs. Elle cite notamment une étude australienne de L. Butler[2] qui a montré que le système australien de gestion des

indicateurs a très rapidement conduit les universités à augmenter significativement le volume de publications sans pour autant augmenter la qualité globale de celles-ci.

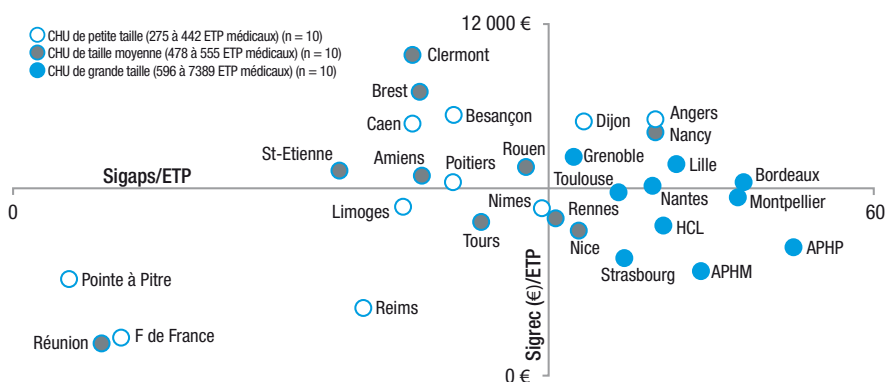
Le secteur de la santé en France n'échappe pas à cette évolution : entre 2008 et 2012 le nombre de publications indexées pubmed des établissements “Merri” a augmenté de 14,7%. Mais, dans le même temps, le nombre d'articles dans les revues de plus faible impact factor (rang E) a globalement baissé de 12,3%. La proportion d'articles non classés reste en légère progression (voir tableau ci-dessous). Il s'agit d'articles publiés dans des revues indexées par pubmed mais qui ne disposent pas d'un impact factor (revues récentes en open access, revues française sans IF).

Sur le plan financier, la stabilité des indicateurs est un bien pour les établissements. Mais, est-ce un bien pour l'amélioration de la performance des établissements et de la recherche française ? Quel est l'intérêt de faire mieux lorsque l'on sait que la stabilité des indicateurs et le lissage de ceux-ci ne changeront les résultats qu'à la marge ?

Pour apporter une nouvelle dynamique et tirer la production vers plus de qualité, une des solutions pourrait être d'introduire une part de performance dans les indicateurs. Cette logique a conduit à proposer l'approche graphique présentée ci-dessous. Elle permet d'apprécier la productivité recherche des 30 CHU français à partir des données du ministère de la Santé : effectifs en ETP médicaux, scores Sigaps et Sigrec. Le score Sigrec étant composite, il ne peut être exprimé qu'en euros.

En première analyse, ces données suggèrent l'existence d'un effet de masse critique pour l'activité de publication illustré par la présence des 10 plus gros CHU français au-dessus de la médiane. Cet effet ne se retrouve pas du tout pour l'activité de promotion et d'inclusion dans les essais (score Sigrec).

L'analyse de l'évolution dans le temps de ces indices et du positionnement de chaque établissement devrait permettre d'évaluer la pertinence et l'efficacité des politiques de soutien à la recherche mises en place par les établissements.



Productivité en recherche des 30 CHU français calculée à partir des effectifs médicaux 2010 exprimés en ETP[3] et des données MERRI[4] (score SIGAPS 2008-2011, SIGREC 2010-2011). Les deux axes se coupent au niveau des valeurs médianes : 37,3 pour SIGAPS et 6 396 € pour SIGREC.

Evolution des publications 2008-2012 pour les principales classes d'établissements

Etablissement	Rang des publications					
	A	B	C	D	E	NC
CHU	+5,06%	+2,73%	+1,53%	+1,25%	-12,50%	+1,94%
CRLCC	+6,22%	+2,65%	-3,71%	+2,16%	-9,97%	+2,65%
CH	+7,78%	-0,50%	+3,25%	+1,90%	-14,99%	+2,56%
FEHAP	+7,30%	+5,24%	+5,39%	+2,43%	-22,53%	+2,17%

Bibliographie :

[1] Maya Bacache-Beauvallet. Concurrence et performance dans la recherche : l'effet des indicateurs. Géographie, 2012/2, n° 53, p. 45-54

[2] L. Butler. Modifying publication practices in response to funding formulas. Research Evaluation, 2003, vol 12/1, p. 39-46

[3] Données DREES 2010: www.sae-diffusion.sante.gouv.fr

[4] Données DGOS : www.sante.gouv.fr/les-missions-d-enseignement-de-recherche-de-reference-et-d-innovation-merri.html

Publications de rang A et B, 1^{er} et dernier auteur du CHU d'Angers Période décembre 2013 - juin 2014

de Decker L, Campone M, Retomaz F, Berrut G, Kabeshova A, Molinié F, Beauchet O. Association between Oestrogens Receptor Expressions in Breast Cancer and Comorbidities: A Cross-Sectional, Population-Based Study. *PLoS One* 2014;9:e98127

Brasme JF, Chalumeau M, Oberlin O, Valteau-Couanet D, Gaspar N. Time to Diagnosis of Ewing Tumors in Children and Adolescents Is Not Associated With Metastasis or Survival: A Prospective Multicenter Study of 436 Patients. *J Clin Oncol* 2014

Asfar P, Tuckermann J, Radermacher P. Steroids and vasopressin in septic shock-brother and sister or just distant cousins?*. *Crit Care Med* 2014;42:1531-2

Beauchet O, Launay CP, Allali G, Annweiler C. Changes in Gait Variability with Anti-dementia Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis. *CNS Drugs* 2014

Leftheriotis G, Kauffenstein G, Hamel JF, Abraham P, Le Saux O, Willoteaux S, Henrion D, Martin L. The contribution of arterial calcification to peripheral arterial disease in pseudoxanthoma elasticum. *PLoS One* 2014;9:e96003

Annweiler C, Beauchet O. Vitamin D in Older Adults: The Need to Specify Standard Values with Respect to Cognition. *Front Aging Neurosci* 2014;6:72

Karras SN, Anagnostis P, Beauchet O, Goulis DG, Annweiler C. Vitamin D supplements and bone mineral density. *Lancet* 2014;383:1292-3

Khourri T, Kabeshova A, Annweiler C, Mercat A, Beauchet O, Lerolle N. Amount of Care per Survivor in Young and Older Patients Hospitalized in Intensive Care Unit: A Retrospective Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014

Chinier E, N'guyen S, Lignon G, Ter Minassian A, Richard I, Dinomais M. Effect of motor imagery in children with unilateral cerebral palsy: FMRI study. *PLoS One* 2014;9:e93378

Frémontière F, Saotit V, Lacoëuille F, Ferrapie AL, Menei P, Couturier O, Richard I, Dinomais M. Isotopic scintigraphy combined with computed tomography: A useful method for investigating inefficiency of intrathecal baclofen. *J Rehabil Med* 2014

Messaoudi K, Saulnier P, Boesen K, Benoit JP, Lagarde F. Anti-epidermal growth factor receptor siRNA carried by chitosan-transacylated lipid nanocapsules increases sensitivity of glioblastoma cells to temozolomide. *Int J Nanomedicine* 2014;9:1479-90

Tarhouni K, Guihot AL, Vessières E, Toutain B, Proccaccio V, Grimaud L, Loufrani L, Lenfant F, Arnal JF, Henrion D. Determinants of flow-mediated outward remodeling in female rodents: respective roles of age, estrogens, and timing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:1281-9

Annweiler C, Beauchet O. Questioning vitamin D status of elderly fallers and nonfallers: a meta-analysis to address a 'forgotten step' *J Intern Med* 2014

Augusto JF, Subra JF, Duveau A, Rakotonjanahary J, Dussaussoy C, Piquet J, Croue A, Villemain F, Onno C, Sayegh J. Relation between pretransplant magnesemia and the risk of new onset diabetes after transplantation within the first year of kidney transplantation. *Transplantation* 2014;97:1155-60

Kauffenstein G, Pizard A, Le Corre Y, Vessières E, Grimaud L, Toutain B, Labat C, Mauras Y, Gorgels TG, Bergen AA, Le Saux O, Lacoëuille P, Leftheriotis G, Henrion D, Martin L. Disseminated arterial calcification and enhanced myogenic response are associated with abcc6 deficiency in a mouse model of pseudoxanthoma elasticum. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:1045-56

Moyan E, González-Fernández Y, Lautran M, Béjaud J, Bastiat G, Benoit JP. An innovative hydrogel of gemcitabine-loaded lipid nanocapsules: when the drug is a key player of the nanomedicine structure. *Soft Matter* 2014;10:1767-77

Bière L, Donal E, Terrien G, Furber A, Martin L, Prunier F. Left ventricular function in a large cohort of pseudoxanthoma elasticum patients. *PLoS One* 2014;9:e90364

Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, Mira JP, Deguin PF, Gergaud S, Weiss N, Legay F, Le Tulzo Y, Conrad M, Robert R, Gonzalez F, Guitton C, Tarnion F, Tonnelier JM, Guenzennec P, Van Der Linden T, Veillard-Baron A, Mariotte E, Pradel G, Lesieur O, Ricard JD, Hervé F, du Cheyron D, Guerin C, Mercat A, Teboul JL, Radermacher P, SEPSISPAM Investigators. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1583-93

Beauchet O, Launay C, Annweiler C, Remondière S, de Decker L. Geriatric inclusive art and risk of in-hospital mortality in inpatients with dementia: results from a quasi-experimental study. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:573-5

Trzepizur W, Martinez MC, Priou P, Andriantsitohaina R, Gagnadoux F. Microparticles and vascular dysfunction in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2014

Belmonte O, Pailhoriès H, Kempf M, Gaultier MP, Lemarié C, Ramont C, Joly-Guillou ML, Evellard M. High prevalence of closely-related *Acinetobacter baumannii* in pets according to a multicentre study in veterinary clinics, Reunion Island. *Vet Microbiol* 2014;170:446-50

Lucet JC, Kouletti D, Zahar JR. Persistence of colonisation with MDRO following discharge from the ICU. *Intensive Care Med* 2014;40:603-5

Bouvard B, Soulié P, Hoppé E, Georgin-Mege M, Royer M, Mesgouez-Nebout N, Lassalle C, Cellier P, Jadaud E, Abadie-Lacourtoisie S, Tuchsais C, Vinchon-Petit S, Audran M, Chappard D, Legrand E. Fracture incidence after 3 years of aromatase inhibitor therapy. *Ann Oncol* 2014;25:843-7

Freidja ML, Vessières E, Toutain B, Guihot AL, Custaud MA, Loufrani L, Fassot C, Henrion D. AGEs breaking and antioxidant treatment improves endothelium-dependent dilation without effect on flow-mediated remodeling of resistance arteries in old Zucker diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:55

Legendre G, Catala L, Morinière C, Lacoëuille C, Boussion F, Sentilhes L, Descamps P. Relationship between ovarian cysts and infertility: what surgery and when? *Fertil Steril* 2014;101:608-14

Launay CP, Annweiler C, Delanoe-Telfour L, de Decker L, Kabeshova A, Beauchet O. Mobile geriatric team advice: effect on length of hospital stay in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:390-1

Vergniol J, Boursier J, Coutzac C, Bertrais S, Foucher J, Angel C, Chermak F, Hubert IF, Merrouche W, Oberti F, de Ledinghen V, Calès P. The evolution of non-invasive tests of liver fibrosis is associated with prognosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2014

Hachemi M, Couturier O, Vervueren L, Fosse P, Lacoëuille F, Urban T, Hureau J. [¹⁸F]FDG positron emission tomography within two weeks of starting erlotinib therapy can predict response in non-small cell lung cancer patients. *PLoS One* 2014;9:e87629

Annweiler C, Beauchet O, Bartha R, Hachinski V, Montero-Odasso M, WALK Team (Working group Angers-London for Knowledge). Vitamin D and caudal primary motor cortex: a magnetic resonance spectroscopy study. *PLoS One* 2014;9:e87314

Groo AC, Lagarde F. Mucus models to evaluate nanomedicines for diffusion. *Drug Discov Today* 2014

Bière L, Donal E, Terrien G, Kervio G, Willoteaux S, Furber A, Prunier F. Longitudinal strain is a marker of microvascular obstruction and infarct size in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *PLoS One* 2014;9:e86959

Clavreul A, Guette C, Faguer R, Tétaud C, Boissard A, Lemaire L, Rousseau A, Avril T, Henry C, Coqueret O, Menei P. Glioblastoma-associated stromal cells (GASCs) from histologically normal surgical margins have a myofibroblast phenotype and angiogenic properties. *J Pathol* 2014;233:74-88

Groo AC, Mircheva K, Bejaud J, Ailhaas C, Panaiotov I, Saulnier P, Ivanova T, Lagarde F. Development of 2D and 3D Mucus Models and Their Interactions with Mucus-Penetrating Paclitaxel-Loaded Lipid Nanocapsules. *Pharm Res* 2014

Hibert P, Prunier-Mirebeau D, Beseme O, Chwastyniak M, Tamarelle S, Pinet F, Prunier F. Modifications in rat plasma proteome after remote ischemic preconditioning (RIPC) stimulus: identification by a SELDI-TOF-MS approach. *PLoS One* 2014;9:e85669

Sarre ME, Guérin-Moreau M, Lepoittevin JP, Martin L, Avenel-Audran M. Allergic contact cheilitis caused by polysilicone-15 (Parsol® SLX) in a lipcare balm. *Contact Dermatitis* 2014;70:119-21

Abraham P, Godet R, Harbonnier M, Lanelle D, Leftheriotis G, Ouedraogo N. External validation of the "walking estimated limitation calculated by history" (WELCH) questionnaire in patients with claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;47:319-25

Annweiler C, Schott AM, Rolland Y, Beauchet O. Vitamin D deficiency is associated with orthostatic hypotension in oldest-old women. *J Intern Med* 2014

Hureau J, Drouet M, Urban T. A case report of subacute bronchial toxicity induced by an electronic cigarette. *Thorax* 2014;69:596-7

Gagnadoux F, Le Vaillant M, Goupil F, Pigeonne T, Chollet S, Masson P, Bizieux-Thaminy A, Humeau MP, Meslier N. Depressive Symptoms Before and After Long-term CPAP Therapy in Patients With Sleep Apnea. *Chest* 2014;145:1025-31

Prunier F, Angoulvant D, Saint Etienne C, Vermes E, Gilard M, Piot C, Roubille F, Elbaz M, Furber A, Bière L, Jeanneteau J, Delépine S, Benard T, Abi-Khalil W, Ovide A. The RIPCST-MI study, assessing remote ischemic preconditioning alone or in combination with local ischemic preconditioning in ST-segment elevation myocardial infarction. *Basic Res Cardiol* 2014;109:400

Sandrin J, Boursier J, Chaigneau J, Sturm N, Zarski JP, Le Bail B, de Ledinghen V, Calès P, Rousselet MC. Quantification of portal-bridging fibrosis area more accurately reflects fibrosis stage and liver stiffness than whole fibrosis or perisinusoidal fibrosis areas in chronic hepatitis C. *Mod Pathol* 2014

Brasme JF, Grill J, Gaspar N, Oberlin O, Valteau-Couanet D, Chalumeau M. Evidence of increasing mortality with longer time to diagnosis of cancer: is there a paediatric exception? *Eur J Cancer* 2014;50:864-6

Hirsjärvi S, Bellocche C, Hindré F, Garçon E, Benoit JP. Tumour targeting of lipid nanocapsules grafted with cRGD peptides. *Eur J Pharm Biopharm* 2014;87:152-9

Briet M. Mineralocorticoid receptor, the main player in aldosterone-induced large artery stiffness. *Hypertension* 2014;63:442-3

Récher C, Béné MC, Lioure B, Pigneux A, Vey N, Delaunay J, Luquet I, Hunault M, Guyotat D, Bouscary D, Fegoux N, Jourdan E, Lissandre S, Escoffre-Barbe M, Bonmati C, Randriamala E, Guizé R, Ojeda-Uribe M, Dreyfus F, Harousseau JL, Cahn JY, Ifrah N, Guardiola P, Groupe Ouest-Est d' étude des Leucémies Aiguës et autres. Long-term results of a randomized phase 3 trial comparing idarubicin and daunorubicin in younger patients with acute myeloid leukaemia. *Leukemia* 2014;28:440-3

Zahar JR, Lucet JC, Timsit JF. Antimicrobial resistance in intensive care units. *Lancet Infect Dis* 2014;14:3-5

Annweiler C, Rastmanesh R, Richard-Devantoy S, Beauchet O. The role of vitamin D in depression: from a curious idea to a therapeutic option. *J Clin Psychiatry* 2013;74:1121-2

Beauchet O, Launay C, Annweiler C, Fantino B, Allali G, de Decker L. Physical training-related changes in gait variability while single and dual tasking in older adults: magnitude of gait variability at baseline matters. *Eur J Phys Rehabil Med* 2013;49:857-64

Mahieu R, Vandamme YM, Le Clec'h C, Ducancelle A, Kempf M, Pichard E, Abgueguen P. Photo Quiz. A 59-year-old woman with chronic skin lesions of the leg. *Clin Infect Dis* 2013;57:1751, 1782

Ducancelle A, Abgueguen P, Birguel J, Mansour W, Pivert A, Le Guillou-Guillennette H, Sobnangou JJ, Rameau A, Huraux JM, Lunel-Fabiani F. High endemicity and low molecular diversity of hepatitis B virus infections in pregnant women in a rural district of North Cameroon. *PLoS One* 2013;8:e80346

Groo AC, Saulnier P, Gimel JC, Gravier J, Ailhaas C, Benoit JP, Lagarde F. Fate of paclitaxel lipid nanocapsules in intestinal mucus in view of their oral delivery. *Int J Nanomedicine* 2013;8:4291-302

Calès P, Boursier J, Ducancelle A, Oberti F, Hubert I, Hunault G, de Ledinghen 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

Azzouzi AR, Barret E, Moore CM, Villers A, Allen C, Scherz A, Muir G, de Wildt M, Barber NJ, Lebdaï S, Emberton M. T00KAD(®) Soluble vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy: determination of optimal treatment conditions and assessment of effects in patients with localised prostate cancer. *BJU Int* 2013;112:766-74

Leonetti D, Reimund JM, Tesse A, Viennot S, Martinez MC, Bretagne AL, Andriantsitohaina R. Circulating microparticles from Crohn's disease patients cause endothelial and vascular dysfunctions. *PLoS One* 2013;8:e73088

Marrachelli VG, Mastroradi ML, Sarr M, Soletti R, Leonetti D, Martínez MC, Andriantsitohaina R. Sonic hedgehog carried by microparticles corrects angiotensin II-induced hypertension and endothelial dysfunction in mice. *PLoS One* 2013;8:e72861

Giraud S, Favenec L, Bougnoux ME, Bouchara JP, Rasamsonia argillacea complex: taxonomy, pathogenesis and clinical relevance. *Future Microbiol* 2013;8:967-78

Fauconnier A, Staraci S, Huchon C, Roman H, Panel P, Descamps P. Comparison of patient- and physician-based descriptions of symptoms of endometriosis: a qualitative study. *Hum Reprod* 2013;28:2686-94

Jailion S, Mancuso G, Hamon Y, Beauvillain C, Cotici V, Midiri A, Bottazzi B, Nebuloni M, Garlanda C, Frémaux I, Gauchat JF, Descamps P, Beninati C, Mantovani A, Jeannin P, Delneste Y. Prototypic long pentraxin PTX3 is present in breast milk, spreads in tissues, and protects neonate mice from *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *J Immunol* 2013;191:1873-82

Seegers V, Trinquart L, Boudron I, Ravaut P. Comparison of treatment effect estimates for pharmacological randomized controlled trials enrolling older adults only and those including adults: a meta-epidemiological study. *PLoS One* 2013;8:e63677

Briet M, Schiffrin EL. Treatment of arterial remodeling in essential hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2013;15:3-9

Poli C, Raffin C, Dojcinovic D, Luescher I, Ayyoub M, Valmori D. MHC class II/ESO tetramer-based generation of in vitro primed anti-tumor T-helper lines for adoptive cell therapy of cancer. *Haematologica* 2013;98:316-22

Pr. Fabrice Prunier

Cardiologue au CHU d'Angers et directeur du laboratoire de recherche "Cardioprotection, remodelage et thrombose" de l'Université d'Angers, le Professeur Fabrice Prunier est un spécialiste de renom de l'infarctus du myocarde. Ses études s'intéressent particulièrement au développement de traitements diminuant les conséquences liées à la survenue d'un infarctus.



Ri² Angers : *Comment avez-vous choisi votre spécialité, la cardiologie ?*

Pr. Fabrice Prunier : À l'issue de ma 5^e année d'externat j'ai réalisé un stage à Montréal, en cardiologie. J'ai découvert un système d'enseignement différent, avec une responsabilisation des externes plus importante que ce qui se pratiquait en France. Les encadrants ont considéré qu'avec 5 années validées, j'avais un parcours solide, donc tout en étant suivi rigoureusement par un senior, je me suis retrouvé dans un rôle d'interne, à voir des patients toute la journée, prescrire les examens complémentaires et les traitements... Cela m'a permis de découvrir cette spécialité sous un œil particulier. Je m'y suis profondément intéressé. Donc à mon retour de Montréal j'ai passé le concours d'internat pour devenir cardiologue..

Ri² : *Sur quoi ont porté vos premières recherches ?*

Pr. F. P. : Au début des années 2000 j'ai commencé à travailler sur l'infarctus du myocarde, à la faveur de mon DEA. Au sein de l'équipe Inserm des Professeurs Jean-Jacques Mercadier et Jean-Baptiste Michel, à l'Université Xavier-Bichat à Paris, nous avons développé l'évaluation par l'imagerie non-invasive de modèles expérimentaux d'infarctus chez le petit animal. Ces travaux ont été publiés dans de bonnes revues dont la prestigieuse *Circulation*.

Ri² : *Aujourd'hui, sur quelles thématiques portent vos travaux ?*

Pr. F. P. : Je travaille actuellement sur la cardioprotection à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. La prise en charge de l'infarctus du myocarde passe par une désobstruction des artères coronaires qui est indispensable

mais qui induit elle-même une part d'effets néfastes. Nous cherchons donc aujourd'hui à prévenir les effets délétères de nos traitements pour améliorer le pronostic des patients ayant fait un infarctus.

Ri² : *Quelles sont les méthodes expérimentées ?*

Pr. F. P. : Avant l'intervention en salle de coronarographie, nous procédons à ce qui s'appelle du conditionnement à distance. Nous positionnons un brassard que nous gonflons et dégonflons plusieurs fois sur le bras du patient. De la sorte nous conditionnons le cœur, nous le préparons à se défendre en lui envoyant des messages qu'il interprète comme des signaux de survie. Cette technique est un sujet qui a pris une grande ampleur, j'ai récemment participé à un congrès scientifique organisé à Londres qui réunissait toutes les équipes qui travaillent sur ce thème dans le monde.

Ri² : *Comment s'organise aujourd'hui cette activité de recherche ?*

Pr. F. P. : Je partage aujourd'hui mon emploi du temps entre une activité clinique aux soins intensifs de cardiologie, en salle d'hémodynamique et en consultation et des travaux de recherche réalisés au laboratoire "Cardioprotection, remodelage et thrombose" (laboratoire de l'Université d'Angers) que je dirige. Ce laboratoire comprend une activité de recherche expérimentale avec des thésards, des étudiants en master de sciences, un ingénieur, et des travaux de recherche clinique sur le même thème grâce à la participation de médecins et chirurgiens du CHU. Deux attachés de recherche clinique travaillent également dans ce laboratoire.

Ils s'occupent notamment de toute la logistique des études.

Ri² : *Etes-vous amené à interagir avec d'autres spécialités ?*

Pr. F. P. : Tout à fait. Sur le thème de l'infarctus, je travaille entre autres avec le Pr. Frédéric Gagnadoux (pneumologue) autour du lien entre l'infarctus et l'apnée du sommeil, l'équipe du service de Biochimie dirigée par le Pr. Pascal Reynier sur l'implication des dysfonctionnements de la mitochondrie dans l'infarctus. Nous avons collaboré avec le Pr. Pierre Abraham autour de l'effet du conditionnement à distance chez le patient touché par l'artérite. Nous collaborons par ailleurs avec plusieurs équipes Inserm présentes à Angers et en France. Enfin, nous avons mis en place un réseau Inserm de recherche clinique appelé "réseau infarctus de reperfusion" (RIRE), qui fait interagir les CHU d'Angers, Lyon, Montpellier, Toulouse et Tours. ■

En 6 dates :

- 1970 : Naissance à Saint-Lô (Manche)
- 1996 : Arrivée au CHU d'Angers dans le cadre de l'internat en cardiologie
- 2004 : Thèse de sciences Faculté de médecine d'Angers et publication dans *Circulation de travaux de recherche sur l'infarctus du myocarde*.
- 2005 : Post-doctorat Harvard medical school, Boston (Etats-Unis)
- 2007 : Professeur des Universités
- 2012 : Directeur du laboratoire de recherche "Cardioprotection, remodelage et thrombose".