

Ri² CHU ANGERS

Recherche Investigation Innovation



ACTUS

Le Centre de ressources
biologiques du CHU

QUESTION DE RECHERCHE

Pseudoxanthome élastique (PXE) :
une affection métabolique héréditaire
de prise en charge multidisciplinaire

PROJET DE RECHERCHE

AGIR : étude de faisabilité pour l'activité
physique de prévention de la chute du
patient âgé hospitalisé en court séjour

FICHE PRATIQUE

Les essais en grappe (cluster)
et la difficulté du calcul d'effectif

PORTRAIT

Dr Marie Briet



Les jeunes chercheurs sous les projecteurs

La recherche clinique académique française, menée essentiellement dans les CHUs, a acquis, au sein de la communauté scientifique internationale, une notoriété indéniable dont attestent de nombreuses publications dans les journaux médicaux les plus prestigieux. Elle reste cependant très largement méconnue du grand public. Ainsi, lorsque l'on évoque la recherche en santé auprès de personnes étrangères au milieu médical, elles pensent le plus souvent d'une part aux recherches expérimentales menées dans les laboratoires universitaires ou les unités Inserm et d'autre part aux essais cliniques menés par les grands groupes pharmaceutiques dans le cadre du développement de nouveaux médicaments.

C'est pour contribuer à pallier ce déficit de notoriété et faire connaître au grand public le dynamisme de la recherche clinique au sein de notre CHU, qu'a été organisée, à l'initiative de la Direction générale, la "soirée des jeunes chercheurs" (*lire p.10*). Cette manifestation, largement relatée dans la presse régionale, a permis au public angevin de connaître les travaux financés par le CHU dans le cadre de son appel à projet interne et menés par de jeunes médecins, pharmaciens et paramédicaux hospitaliers au sein de diverses équipes de l'établissement souvent en collaboration avec les équipes labellisées du site.

Lors de cette soirée, ces jeunes cliniciens-chercheurs ont démontré qu'ils possédaient le savoir-faire et qu'ils maîtrisaient le faire savoir. Ils ont ainsi contribué à mieux faire connaître l'activité de recherche du CHU d'Angers. Merci à eux.

Alain Mercat

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 :

Dr Odile Blanchet - Dr Pierre Bigot - Dr Marie Briet -
Pr. Ludovic Martin - Frédéric Noublanche -
Pr. Philippe Saulnier - Dr Belaid Sekour.

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 : février 2015

Crédit photos :

Catherine Jouannet - Cellule audiovisuelle CHU Angers
pour l'ensemble des photos sauf : pages 4 et 8,
imagerie des services.

Conception-réalisation et impression :

NICOLAS TSEKAS - nicolas.tsekas@orange.fr

Ce document est imprimé sur un papier 100% recyclé.

Pseudoxanthome élastique (PXE) : une affection métabolique héréditaire de prise en charge multidisciplinaire

Pr. Ludovic Martin, chef du service de dermatologie - vénéréologie du CHU d'Angers.

Au CHU d'Angers, une équipe de chercheurs travaille depuis plusieurs années sur le PXE (pseudoxanthome élastique). Cette pathologie, dont les manifestations sont multiples, est prise en charge par des scientifiques issus de spécialités diverses ; une collaboration multidisciplinaire qui fait de cette équipe angevine une référence internationale.

Le PXE (pseudoxanthome élastique) est une maladie génétique rare qui associe des lésions cutanées inesthétiques, des lésions rétinienne pouvant conduire à la cécité et une artériosclérose précoce. Les sites anatomiques atteints ont en commun d'être riches en fibres élastiques (des ressorts microscopiques assurant l'élasticité des tissus) anormalement fragmentées et calcifiées.

Le PXE a été associé à des mutations du gène *Abcc6*, dont le produit est un transporteur exprimé à la membrane des hépatocytes, les cellules du foie. En 2014 la (ou les) molécule(s) transportée(s) par *Abcc6* demeure(nt) inconnue(s), mais cette opposition frappante entre le site du défaut génétique (le foie) et les sites anatomiques atteints ont permis d'affirmer que le PXE était une affection métabolique en rapport avec la circulation dans le sang d'une molécule anticalcifiante. Cette dernière reste à identifier formellement...

Une équipe référente à l'échelle internationale

Une prise en charge médicale du PXE a été initiée au CHU d'Angers en 2007 et articulée avec une recherche fondamentale au sein du BNMI (laboratoire de Biologie Neurovasculaire et Mitochondriale Intégrée). La multidisciplinarité de ce groupe est probablement unique, puisque les patients sont examinés et investigués successivement en dermatologie (Pr. Ludovic Martin, Dr Morgane Guérin-Moreau), dans l'unité des épreuves fonctionnelles vasculaires (Pr. Georges Leftheriotis, Pr. Pierre Abraham et Dr Loukman Omarjee), en radiologie (Pr. Serge Willoteaux), en cardiologie (Pr. Fabrice Prunier, Dr Loïc Bière), en ophtalmologie (Dr Jean-Marc Ebran) et en rhumatologie (Dr Emmanuel Hoppé). Les chirurgiens plasticiens (Pr. Pascal Rousseau) ou vasculaires

(Pr. Jean Picquet) sont sollicités selon les cas.

Les laboratoires du CHU sont également impliqués : anatomie pathologique (Dr Anne Croué) et biologie médicale. Les patients alimentent une importante collection biologique (fibroblastes dermiques, ADN, plasmas, sérums...) hébergée par le centre de ressources biologiques (Pr. Annick Barthelaix puis Dr Odile Blanchet, lire également en rubrique *Actualités*) et soutenue par le CHU *via* son appel d'offre interne. La gestion logistique de toutes ces informations biocliniques est assurée par les infirmières du service de dermatologie et par le personnel de recherche clinique (Stéphanie Maréchal-Girault et Nastassia Navasiolava, Jean-Marie Chrétien).

Les principaux travaux de recherche clinique ont trait à la pathologie vasculaire du PXE. L'équipe du CHU a ainsi pu montrer que les artères des patients PXE étaient calcifiées mais qu'elles avaient conservé leur compressibilité. Ceci oppose l'artériosclérose PXE à l'artériosclérose des diabétiques ou des insuffisants rénaux, et explique possiblement le bon pronostic de cette artériopathie singulière. En effet, même si les patients PXE souffrent de claudication intermittente des membres, ils ne développent pas d'ulcères de jambe et le recours à des gestes de revascularisation est exceptionnel.

Les chercheurs angevins explorent actuellement les anomalies anatomiques des artères à destinée cérébrale. Ils ont pu montrer que le pronostic cardiologique était également bon dans la majorité des cas. Démontrer pourquoi la maladie artérielle PXE est de bon pronostic est un objectif majeur pour le groupe. On peut imaginer en effet que la compréhension des processus physiopathologiques à l'œuvre au cours du PXE permettra d'appréhender certaines anomalies des artérioscléroses communes, et peut-être déboucher sur de nouveaux traitements.



Pr. Ludovic Martin

L'équipe du CHU a par ailleurs identifié les lésions de PXE en échographie cutanée haute résolution. Cet outil pourrait devenir une aide au diagnostic chez les patients porteurs de lésions cutanées atypiques ou absentes. En ophtalmologie, elle a décrit des lésions rétinienues annonciatrices des complications néo-vasculaires. Enfin, elle a observé que certains patients PXE développaient des calcifications péri-articulaires et une ostéoporose précoce. Cette association calcifications artérielles / ostéoporose a soulevé de nombreuses questions physiopathologiques qui seront explorées dans le cadre du projet GO-Ca-PXE, financé par l'appel d'offre interne du CHU.

Une recherche clinique adossée à une recherche pré-clinique

Les principaux animateurs de l'équipe multidisciplinaire PXE sont également membres de l'unité BNMI (biologie neurovasculaire et mitochondriale intégrée) dont l'activité de recherche est centrée sur la dysfonction vasculaire (Dr Gilles Kauffenstein, Dr Daniel Henrion). L'équipe dispose d'un modèle animal du PXE : une souris (voir image ci-dessous) dont le gène *Abcc6* a été invalidé (souris knock out *Abcc6*^{-/-}). Ses principaux travaux ont confirmé que ces souris développaient principalement des calcifications des moustaches (!), mais surtout que celles-ci pouvaient être suivies au cours du temps par microscanner (collaboration avec le Dr Hélène Libouban de l'équipe GEROM) sans sacrifice des animaux. Nous



Image scanner 3D d'un crâne de souris *Abcc6*^{-/-} âgée montrant les calcifications massives des capsules conjonctives des vibrisses (moustaches).



Papules cutanées jaunâtres confluentes de PXE.

disposons donc désormais d'un marqueur d'évaluation des traitements, et celui-ci a été utilisé avec profit, y compris par des équipes concurrentes. Cette année, la première caractérisation détaillée de l'artériopathie des souris *Abcc6*^{-/-} a été publiée.

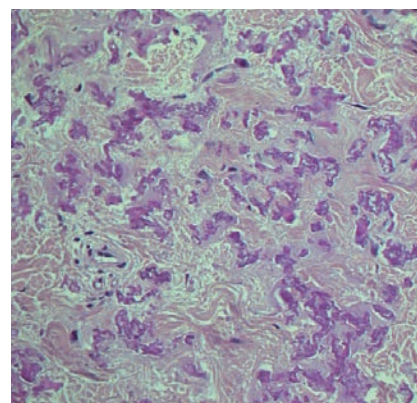
Des collaborations précieuses et des soutiens renouvelés...

Le groupe de recherche n'est pas isolé. En premier lieu il collabore de longue date avec les patients de l'association PXE France (www.pxefrance.org). Ces derniers constituent la majorité de sa cohorte, et se prêtent aux investigations de recherche clinique, qu'ils soutiennent activement depuis plus de 10 ans.

Les chercheurs angevins collaborent avec plusieurs autres équipes étrangères, comme celle du Pr. Vanakker (Gand, Belgique) et du Pr. Rutsch (Münster, Allemagne). Mais ses principaux contacts internationaux sont des équipes pré-cliniques. Au premier chef celle du Pr. Le Saux de l'Université de Hawai'i (Etats-Unis). Ce dernier a par ailleurs été Professeur invité de l'Université d'Angers ces dernières années. Son équipe développe une recherche d'excellence sur les mécanismes physiopathologiques du PXE. Les autres partenaires sont les équipes du Pr. Varadi (Budapest, Hongrie) et du Pr. Borst (Amsterdam, Pays-Bas).

...pour identifier un traitement du PXE

Il n'existe pas à ce jour de traitement "général" du PXE. Les manifestations cutanées peuvent être corrigées chirurgicalement. Les saignements intra-oculaires font l'objet d'injections d'anti-VEGF, et les manifestations cardio-vasculaires sont traitées de façon symptomatique en l'absence de recommandations spécifiques.



Fibres élastiques dystrophiques calcifiées caractéristiques du PXE.

Les partenaires américains et hongrois ont récemment démontré que les calcifications des souris *Abcc6*^{-/-} pouvaient être corrigées par une molécule chaperone ciblant certaines mutations humaines du gène *Abcc6*. Cette observation a soulevé l'espoir d'un traitement étiologique général du PXE, un ambitieux projet de traitement de phase I/II a été soumis par l'équipe du CHU au Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC). ■

AGIR : étude de faisabilité pour l'activité physique de prévention de la chute du patient âgé hospitalisé en court séjour

Frédéric Noublanche, cadre de santé, service de gériatrie clinique.

Les études portant sur la gestion des risques de chute à l'hôpital sont peu nombreuses. La Haute Autorité de Santé, dans ses dernières recommandations de bonnes pratiques, a montré que la gestion du risque de chute repose sur deux étapes complémentaires : l'évaluation du risque et la mise en place d'une intervention adaptée. L'analyse des événements indésirables (EI) au CHU d'Angers montre que la chute est l'EI le plus fréquemment rencontré dans l'établissement et survient le plus souvent chez le patient âgé de 65 ans et plus. De ce constat, un projet de recherche en 3 étapes, porté par l'équipe paramédicale du service de gériatrie clinique, a été initié afin de développer une stratégie de prévention de la chute du patient hospitalisé âgé de 65 ans et plus.

Echelle d'évaluation du risque de chute

Date évaluation :

1. Sexe homme ☒ oui ☐ non

2. Age ≥ 85 ans ☒ oui ☐ non

3. Nombre de médicaments différents par jour ≥ 5 ☒ oui ☐ non

4. Antécédents de chutes dans les 6 derniers mois ☒ oui ☐ non

5. Incapable de donner le mois et/ou l'année ☒ oui ☐ non

6. Isolement socle familial (absence d'aide formelle et informelle) ☒ oui ☐ non

Score total **6**

Patient fragile

Patient à risque de chute élevé

La première étape a consisté à élaborer une fiche de recueil informatisée de l'évènement "chute". Ses principales caractéristiques sont l'ergonomie, la simplicité et la rapidité pour une utilisation simple au quotidien, l'aspect pédagogique pour former les soignants au risque de chute et la traçabilité en réponse aux exigences réglementaires. Les éléments recueillis permettent d'identifier les facteurs de risque de chutes modifiables, et d'émettre, grâce à l'outil informatique, des propositions de prise en charge spécifiques à chaque patient chuteur.

La deuxième étape a consisté en la création et la validation d'une échelle d'évaluation du risque de chute réalisée dès l'entrée au CHU chez les patients âgés. Cet outil est désormais en phase de déploiement sur l'établissement.

La troisième étape, correspondant à un programme de recherche qui débutera au cours de l'année 2015, permettra aux infirmiers et aides-soignants de proposer aux patients des exercices physiques simples et gradués en fonction de leur risque de chute et de leurs possibilités de mobilisation. Cette recherche paramédicale est financée par l'appel d'offre interne 2014 du CHU d'Angers, qui soutient cette démarche de prise en charge depuis 2009.

Le résultat de ce travail toujours en cours dépasse désormais le CHU, il se déploie vers les autres établissements hospitaliers, aux établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad)



de la Région. Ce développement s'inscrit dans le cadre d'un programme de l'Agence Régionale de Santé. Un article sur l'outil d'évaluation du risque de chute a déjà été publié dans le Journal of the American Geriatrics Society⁽¹⁾. Une plateforme Internet a été développée pour les Ehpad à partir du formulaire de déclaration des chutes utilisé au CHU d'Angers. Une commission regroupant des professionnels intra et extra hospitaliers se réunit désormais régulièrement afin de poursuivre la réflexion autour de la prise en charge du patient âgé chuteur. ■

9 ET 10 AVRIL 2015 : LES 2^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES DE LA RECHERCHE EN SOINS

jfrs

2^{es} journées francophones
de la recherche en soins

Angers sera de nouveau la capitale de la recherche en soins les 9 et 10 avril 2015. Après le succès d'une première édition qui avait attiré quelque 450 participants en 2013, les 2^{es} Journées francophones de la recherche en soins se dérouleront autour de la thématique "Recherches industrielle et académique : liens entre sciences et pratiques cliniques".

Plus d'infos et inscriptions sur www.jfrs.fr - Date limite des inscriptions le 25 mars 2015.

(1) Noublanche F, Simon R, Decavel F, Lefort MC, Annweiler C, Beauchet O. Falls prediction in acute care units: preliminary results from a prospective cohort study. J Am Geriatr Soc 2014;62:1605-7

Le Centre de ressources biologiques du CHU : au service de la recherche et des patients

L'équipe du Centre de ressources biologique dirigée depuis septembre 2013 par le Dr Odile Blanchet (à gauche). Le CRB est attaché à la Délégation de la recherche clinique et de l'innovation (DRCI) du CHU d'Angers.

Le Centre de ressources biologiques (CRB) du CHU, dirigé par le Dr Odile Blanchet, est une mine d'or pour les scientifiques du CHU. Ses missions : rassembler, préparer, valider, conserver et mettre à disposition des chercheurs des échantillons biologiques humains de qualité. *Ri²* est allé à sa rencontre pour découvrir le fonctionnement de ce centre.

Pas de recherche clinico-biologique possible sans échantillons biologiques disponibles pour les chercheurs ; et par "échantillons disponibles" il faut entendre à la fois des échantillons dont la qualité est assurée et l'autorisation légale de travailler sur ces prélèvements est obtenue. Au CHU, un service dédié à ces collections indispensables aux travaux des scientifiques, le centre de ressources biologiques ou CRB, a été mis en place par le Pr. Annick Barthelaix en 2008. Sorte de "biobanque", ce service aujourd'hui sous la responsabilité du Dr Odile Blanchet est installé dans l'Institut de Biologie en Santé, au cœur du CHU.

Il existe en moyenne un CRB par CHU. Celui d'Angers a été parmi les premiers à être certifiés. Véritable soutien aux travaux de recherche scientifique, le CRB angevin se limite aux échantillons humains. Tubes de sang, cellules, tissus... Ces prélèvements réalisés sur des patients consentants (*lire 3 questions à*) arrivent au CRB où ils sont préparés et stockés dans des conditions optimales, dans des congélateurs ou dans des cuves d'azote liquide, en vue des travaux de recherche.

Un imposant cadre administratif

En amont comme en aval, la constitution de collections biologiques issues de prélèvements humains implique un important travail administratif. "Une collection d'échantillons biologiques n'a le droit d'exister qu'à partir du moment où elle a été déclarée au ministère de la Recherche", précise Belaïd Sekour, responsable qualité au CRB. A ce jour, le centre dispose de 19 collections thématiques déclarées (ex pathologies cardiovasculaires, maladies hépatiques...). Le Dr Odile Blanchet ajoute : "Lors d'une demande de déclaration, tout doit être anticipé. Il faut préciser dès le début quels types de prélèvements nous allons conserver (sang, cellules...) pour



Les techniciens du CRB sont formés à la préparation et à la conservation des échantillons.

cette nouvelle collection et quels dosages sont envisagés (choix de l'anticoagulant parfois difficile...). Le CRB déclare au ministère de la Recherche, la collection pour les activités de recherche du CHU (dossier de déclaration) ou pour cession des échantillons biologiques à des équipes extérieures au CHU comme les équipes Inserm par exemple (dossier d'autorisation)."

Qui peut constituer une collection ? Et comment procéder ? Là encore, une réglementation précise doit être respectée. Tout clinicien porteur d'un projet de recherche peut demander au CRB de l'accompagner dans la création d'une collection. Le scientifique et son équipe devront alors préciser au CRB les détails de l'étude, les éléments recherchés, les types de prélèvements envisagés, les personnes qui auront accès à cette collection... *"Un clinicien ou une équipe de recherche peut également vouloir constituer une cohorte de patients associée à une collection qui sera la base de futurs projets de recherche",* explique la responsable du CRB.

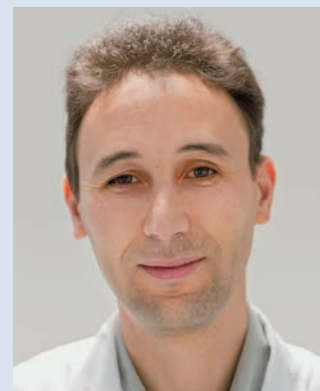
Des échantillons sous haute surveillance

Après accord de l'initiateur de la collection, des échantillons biologiques peuvent être cédés à un chercheur pour ses projets, à un chercheur de l'Inserm, par exemple, qui n'est pas affilié à un clinicien détenteur d'une collection ou encore à un industriel dont le projet peut avoir un bénéfice indirect pour les patients. Ces éventuelles cessions s'accompagnent d'un cadre administratif (contrat de cession, éventuelle demande d'import/export au ministère si les échantillons biologiques sont envoyés hors de la Communauté Européenne).

Un logiciel spécifique au CRB (TD-BioBank) permet de gérer la traçabilité des échantillons depuis la réception jusqu'à leur éventuelle cession. Ce logiciel permet d'associer des annotations clinico-biologiques à chaque ressource. Il fait l'objet d'une déclaration à la CNIL (commission nationale de l'informatique et des libertés). Administratives, techniques ou logistiques, les prestations du CRB assurent aux chercheurs et aux patients un suivi de qualité et conforme aux cadres légaux. ■

3 QUESTIONS À :

Belaïd Sekour,
responsable qualité au CRB



A quel moment les échantillons sont-ils prélevés sur les patients ?

Les prélèvements sont réalisés soit lors des soins courants, dans les services du CHU, soit lors de prélèvements de sang spécifiquement effectués pour les besoins de la recherche. En acceptant la conservation et l'utilisation de ses prélèvements, dans un cadre qui garantit le respect de son consentement, le patient participe au développement de la recherche dans le domaine de sa pathologie.

Comment le consentement du patient est-il recueilli ?

Le médecin investigateur explique au patient l'intérêt de sa participation à la constitution de la collection biologique liée à un projet de recherche à l'aide d'une lettre d'information. Ensuite, le consentement pour cette collection lui est proposé pour signature. Ces 2 documents, lettre d'information et consentement sont des documents officiels validés par le Comité de Protection des Personnes (CPP) et ne doivent en aucun cas être modifiés sans l'accord du CPP (amendement possible réalisé avec l'aide du CRB). Le patient ayant signé le consentement éclairé peut à tout moment le révoquer et demander la destruction des échantillons biologiques conservés au CRB. C'est un véritable contrat entre le médecin investigateur, le patient et les futurs utilisateurs des ressources biologiques.

Quels textes encadrent ces prélèvements et leurs utilisations ?

Des articles du code civil, du code de santé publique, de la loi de bioéthique et du règlement européen régissent ce volet de la recherche sur les échantillons du corps humain. Le CRB est garant du respect de ces textes. Il définit le cadre juridique, éthique et réglementaire pour la conservation et l'utilisation des collections d'échantillons.



Une partie des échantillons est stockée dans des cuves de conservation d'azote liquide.

Le Centre de ressources biologiques en quelques données :

Effectifs :

- 1 biologiste
- 1 ingénieur qualité
- 3 techniciens de laboratoire (2,1 ETP)

A télécharger sur l'intranet du CHU (Rubrique Enseignement et Recherche) :

- La plaquette du CRB
- La charte du CRB
- Les formulaires d'ouverture ou de mise à disposition de collection

Contacts : 02 41 35 62 12 - crb@chu-angers.fr

Approche protéomique et génomique de la carcinogénèse rénale

Dr Pierre Bigot - service d'urologie, CHU Angers



Dr Pierre Bigot

Avec 11 573 nouveaux cas estimés en France en 2012, le cancer du rein se situe au 7^e rang des tumeurs solides de l'adulte et son incidence est en forte augmentation. L'objet des recherches de l'équipe d'urologie a été dans un premier temps d'identifier des marqueurs pouvant marquer l'agressivité des tumeurs rénales puis secondairement de tenter d'élucider les mécanismes qui conduisent la cellule rénale normale à se transformer en cellule tumorale.

L'équipe a utilisé des techniques de séparation des protéines associées à leur identification en spectrométrie de masse pour analyser des tumeurs du rein prélevées au CHU d'Angers. 346 protéines ont été identifiées, dont l'expression était différente dans les tissus tumoraux par rapport aux tissus sains. Quatorze protéines ont été sélectionnées comme étant de possibles biomarqueurs. Parmi les protéines surexprimées, les chercheurs se sont intéressés à la protéine TGFBI. Dans le rein, et plus précisément dans les tubes contournés proximaux, le TGFBI favorise l'adhésion, la migration ainsi que

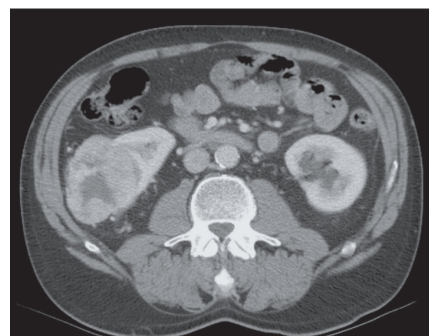
la prolifération des cellules endothéliales. En collaboration avec le CHU de Rennes, l'équipe a pu confirmer que l'expression des tumeurs en TGFBI était un marqueur de mauvais pronostic du cancer du rein*.

Pour appréhender la carcinogénèse rénale, l'équipe a étudié le locus de prédisposition au cancer du rein 12p11.23. La première étape de ce travail a été de confirmer par une étude de réplcation indépendante que cette région génétique prédisposait au cancer du rein**. La suite des recherches ont été effectuées en collaboration avec le National Cancer Institute (Etats-Unis).

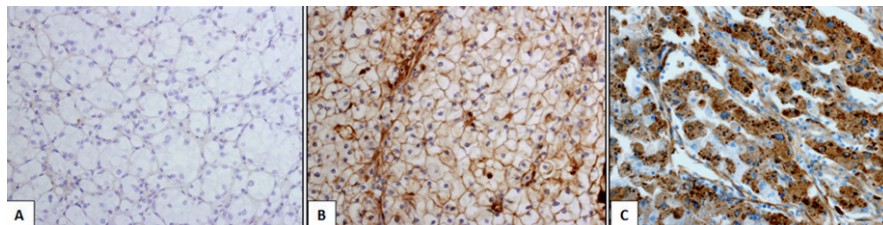
Au terme des recherches, les scientifiques du CHU d'Angers ont démontré que ce locus agissait comme un activateur de l'expression du gène SHARP1 par l'intermédiaire du facteur de transcription C-JUN***. SHARP1 est principalement connu comme étant un régulateur du rythme circadien, de l'adipogenèse et de l'adaptation à l'hypoxie. Il pourrait expliquer le lien entre cancer du rein, obésité et rythme circadien et être une nouvelle cible thérapeutique. Le groupe de recherche angevin poursuit l'étude du mécanisme d'action de SHARP1 dans un

programme de recherche en collaboration avec le National Cancer Institute, l'unité angevine mixte de recherche du pôle santé et le laboratoire d'anatomopathologie du CHU d'Angers.

Cette recherche est possible grâce à l'implication des patients traités au CHU. Depuis le 1^{er} mars 2014, près d'une centaine de patients diagnostiqués dans l'établissement pour un cancer du rein ont donné leur accord afin que leurs prélèvements soient utilisés à des fins de recherches scientifiques. ■



Tumeur localisée du rein droit



Marquage tissulaire au TGFBI. A. Tissu rénal sain B. Tumeur de faible agressivité C. Tumeur de forte agressivité.

A PROPOS DE L'ÉTUDE

*Lebdai S, Verhoest G, Parik H, Jacquet SF, Bensalah K, Chautard D, Rioux Leclercq N, Azzouzi AR, Bigot P. Identification and validation of TGFBI as a promising prognosis marker of clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2014

**Audenet F, Cancel-Tassin G, Bigot P, Audouin M, Gaffory C, Ondet V, Thibault F, Auribault K, Gazut S, Benhabiles N, Azzouzi AR, Méjean A, Rouprêt M, Cussenot O. Germline genetic variations at 11q13 and 12p11 locus modulate age of onset for renal cell carcinoma. *J Urol*. 2014;191(2):487-92

***Bigot P, Machiela M, Myers T, Sikdar N, Chanock S. Post-GWAS functional characterization of the 12p11.23 renal susceptibility locus. American Urological Association Annual Meeting MP23-04 2014.

Les essais en grappe (cluster) et la difficulté du calcul d'effectif

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

Un essai randomisé en cluster

Un essai randomisé en cluster est un essai dans lequel l'attribution aléatoire des traitements (ou des interventions) se fait au niveau des groupes ou grappes (clusters) de participants plutôt que des participants eux-mêmes. L'avantage majeur des essais en cluster est de limiter ou d'éviter le risque de contamination. C'est par exemple le risque que les médecins randomisés dans un bras-témoin (groupe pour lequel on ne change pas la façon d'agir) soient influencés par les professionnels du bras-intervention (groupe pour lequel on change), et améliorent leurs pratiques. La contamination peut entraîner une sous-estimation de l'effet réel de l'intervention, et augmenter le risque d'erreur de type II (risque β).

Qui se ressemble, s'assemble

On conçoit intuitivement que les participants à l'intérieur de chacun des groupes auront tendance à se "ressembler", beaucoup plus que lors

d'une randomisation individuelle. Mais alors comment quantifier cette ressemblance ? Le Coefficient de Corrélation Intra-classe (CCI estimé par la variable ρ) est un outil pratique pour rendre compte de cet effet.

Une inflation du nombre de participants

Il est montré que dans un essai en cluster, le nombre requis de participants dans un bras standard de taille n doit être multiplié par un facteur égal à $[1+(n-1)\rho]$. Imaginons un essai individuel qui implique 200 patients répartis en deux bras de 100 personnes. Avec une valeur de $\rho=0,05$, on sera amené à inclure 595 personnes par bras soit un total de 1190 personnes. On voit aisément que cette inflation du nombre de participants peut être rédhibitoire pour des raisons de praticabilité, de coût, etc.

Attention à une erreur d'évaluation du CCI

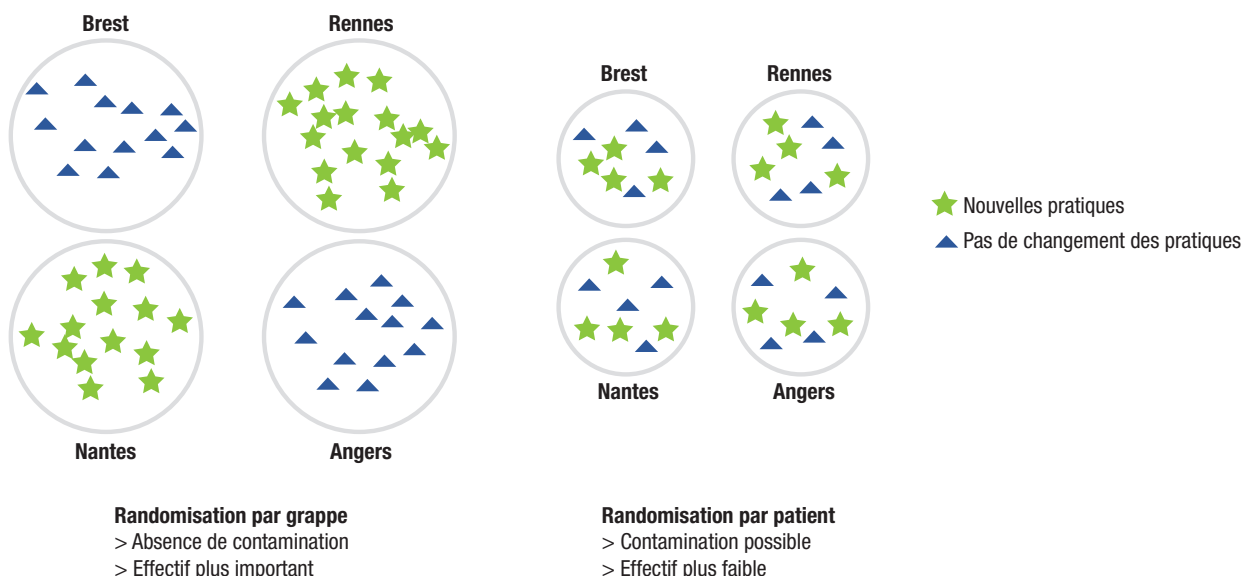
En effet, une autre difficulté ne doit pas être oubliée : une erreur, même faible sur la valeur

postulée a priori du CCI, peut conduire à réaliser un essai dont la puissance est bien inférieure à la valeur nominale. Ce phénomène est d'autant plus marqué que le nombre de grappes est faible.

Le CCI varie selon le type de critères de jugement utilisé. Il est très difficile d'en connaître une valeur a priori (avant essai) non entachée d'erreurs. Généralement, le CCI est plus élevé pour les critères de jugement procédure que de résultat.

Aussi, pour le calcul d'effectifs, il est nécessaire de faire des hypothèses en fonction des paramètres connus pour influencer sur le CCI : des CCI retrouvés dans des études précédemment publiées, des résultats d'études préliminaires éventuelles. Il est prudent de faire varier le CCI, car des erreurs sur ces estimations initiales sont fréquentes. À la fin de l'étude, il est indispensable, surtout en cas d'étude négative, de calculer le CCI réel afin de vérifier que l'étude avait une puissance suffisante. ■

COMPARAISON ESSAIS PAR GRAPPE ET ESSAIS PAR PATIENT



Les lauréats de l'appel d'offre interne 2014

Le CHU d'Angers a souhaité mettre à l'honneur les 13 projets de recherche lauréats de l'appel d'offre interne 2014. A cet effet, une soirée de présentation de l'ensemble de ces études médicales et paramédicales a été organisée en octobre dernier au CHU. Cette soirée dédiée aux jeunes chercheurs de l'établissement a permis à chaque lauréat (voir tableau ci-dessous) de présenter au public, en quelques minutes, les grands objectifs de l'étude soutenue par l'appel d'offre interne. Plus d'une centaine de personnes étaient réunies à l'occasion de cet événement inédit.



Les lauréats de l'appel d'offre interne 2014 accompagnés des responsables scientifiques et administratifs de la recherche du CHU.

10 projets médicaux

Investigateurs	Projets de recherche
Dr Lisa Boucret	Biogénèse mitochondriale des cellules folliculaires et diminution de la réserve ovarienne
Dr Antoine Bouvier	Intérêt pronostique de la mesure du DsAz mesurée par IRM , chez les patients cirrhotiques mis sous traitement prophylactique par Bbloquant
Dr Antoine Bruneau	VEINEX . Investigations veineuses à l'exercice, mise au point d'une méthode de mesure par pléthysmographie de membre étagée
Dr Mathieu Conte	NAP fem . Niveau d'anesthésie prédit en chirurgie du col du fémur
Dr Anne-Sophie Denomme	Exploration par séquençage exomique des causes moléculaires des déficiences intellectuelles modérées ou sévères
Dr Mickaël Dinomais	IRMARCHE . Marche, cerveau et imagerie par résonance magnétique fonctionnelle : étude des représentations motrices chez les sujets sains et MCI amnésiques
Dr Olivier Fouquet	IPATI . Impact de la pulsatilité sur les artère thoraciques internes
Dr Stéphanie Leruez	GLAUCOMITOGEN . Dysfonctions mitochondriales associées au glaucome primitif chronique à angle ouvert
Dr Clarisse Scherer-Gagou	COSIMH . Cognition sociale dans la maladie de Huntington : étude cognitive et par imagerie morphologique et fonctionnelle
Dr Sylvain Thepot	"Citruiline . Biomarqueur prédictif de survenue de la maladie du greffon contre l'hôte dans les allogreffes à conditionnement atténué ?".

3 projets paramédicaux

Investigateurs	Projets de recherche
Mikaël Briand / Frédéric Noublanche	AGIR . Activité physique de prévention de la chute du patient âgé hospitalisé en court séjour : étude de faisabilité
Emmanuelle Courtillie	RS-GR . Effet organisateur et/ou désorganisateur des représentations chez les sujets en attente de greffe rénale
Elodie de Baets / Charlotte Marchais	PAPILLON . Projet de recherche en soins infirmiers sur l'installation du nouveau-né prématuré : étude observationnelle, prospective, descriptive et analytique de l'influence d'un dispositif de soutien de posture

Les lauréats des appels d'offres nationaux et inter-régionaux

■ 2 projets médicaux

- **Pr. Cales Paul**, Hépatogastro-entérologie

CARVIVOL. Etude randomisée en double aveugle du carvedilol en prévention secondaire de la rupture de varice oesophagienne traitée par ligature endoscopique au cours de la cirrhose - PHRC-N

- **Dr Soulie-Chavignon Caroline**, Urgences

PERCEPIC. Intérêt de la règle PERC (Pulmonary embolism rule-out criteria) pour exclure une embolie pulmonaire chez les patients ayant une faible probabilité clinique évaluée par jugement implicite sans examen complémentaire - PHRC-I

■ 1 projet paramédical

- **Poiroux Laurent**, réanimation médicale

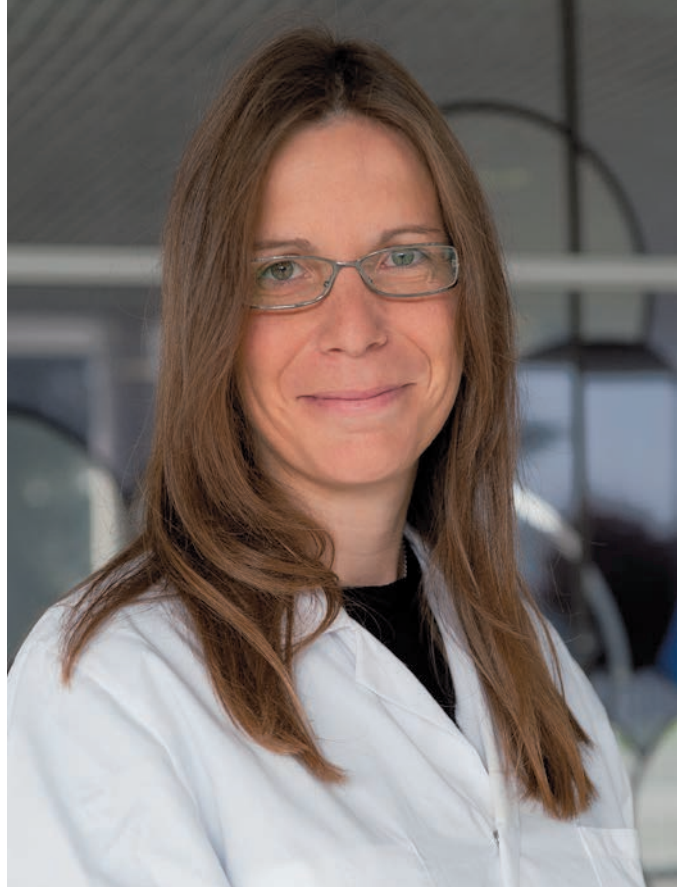
EarlyMob. Impact de la mobilisation précoce sur la durée de ventilation mécanique des patients de réanimation. Etude multicentrique randomisée - PHRIP

Publications de rang A et B, 1^{er} et dernier auteur du CHU d'Angers

Période juillet - décembre 2014

- Aguado E, Pascaretti-Grizon F, Gaudin-Audrain C, Goyenville E, Chappard D. β -TCP granules mixed with reticulated hyaluronic acid induce an increase in bone apposition. *Biomed Mater* 2014;9:15001
- Annweller C, Annweiler T, Bartha R, Herrmann FR, Camicioli R, Beauchet O. Vitamin D and white matter abnormalities in older adults: a cross-sectional neuroimaging study. *Eur J Neurol* 2014;21:1436-e95
- Annweller C, Annweiler T, Montero-Odasso M, Bartha R, Beauchet O. Vitamin D and brain volumetric changes: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2014;78:30-9
- Annweller C, Beauchet O. Maternal vitamin D status in pregnancy and offspring brain development: the forgotten (but essential) needs of vitamin D era. *Osteoporos Int* 2014;25:1419-20
- Annweller C, Montero-Odasso M, Bartha R, Drozd J, Hachinski V, Beauchet O. Association between gait variability and brain ventricle attributes: a brain mapping study. *Exp Gerontol* 2014;57:256-63
- Asfar P, Calzia E, Rademacher P. Is pharmacological, HS-induced 'suspended animation' feasible in the ICU? *Crit Care* 2014;18:215
- Asfar P, Chawla L, Lerolle N, Rademacher P. Angiotensin-II: more than just another vasoconstrictor to treat septic shock-induced hypotension? *Crit Care Med* 2014;42:1961-3
- Asfar P, Teboul JL, Rademacher P. High versus low blood-pressure target in septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:283-4
- Beauchet O, Allali G, Montero-Odasso M, Sejdjic E, Fantino B, Annweiler C. Motor phenotype of decline in cognitive performance among community-dwellers without dementia: population-based study and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e99318
- Beauchet O, Beauchet A, Beauchet A, Beauchet E, Herrmann FR, Annweiler C. Who is at risk of recurrent falls in «The adventures of Tintin»? (Tome II). *J Am Geriatr Soc* 2014;62:1986-7
- 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;28:513-8
- Beauchet O, Launay CP, Merjagnan C, Kabeshova A, Annweiler C. Quantified self and comprehensive geriatric assessment: older adults are able to evaluate their own health and functional status. *PLoS One* 2014;9:e100636
- Benarbia Mel A, Macherel D, Faure S, Jacques C, Andrianitsitohaina R, Malhiéry Y. Plasmatic concentration of organochlorine lindane acts as metabolic disruptors in HepG2 liver cell line by inducing mitochondrial disorder. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013;272:325-34
- Bertrand S, Hélesbeux JJ, Larcher G, Duval O. Hydroxamate, a key phosphatase exhibiting a wide range of biological activities. *Mini Rev Med Chem* 2013;13:1311-26
- Bigot P, Fardoun T, Bernhard JC, Xylinas E, Berger J, Roupérêt M, Beaulieu JB, Lagabriele S, Lebdaï S, Ammi M, Baumert H, Escudier B, Grenier N, Hébet JF, Long JA, Paparel P, Rioux-Leclercq N, Soulié M, Azzouzi AR, Bensalah K, Pataud JJ. Neoadjuvant targeted molecular therapies in patients undergoing nephrectomy and inferior vena cava thrombectomy: is it useful? *World J Urol* 2014;32:109-14
- Bigot P, Lebdaï S, Ravaut A, Azzouzi AR, Ferrière JM, Pataud JJ, Bernhardt JC. The role of surgery for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapies. *World J Urol* 2013;31:1383-8
- Bodin J, Garlantiéze R, Descatha A, Ha C, Roquelaure Y. 0178 Quality of life of workers suffering from shoulder pain. *Occup Environ Med* 2014;71 Suppl 1:A83
- Bonneau D, Colin E, Oca F, Ferré M, Chevrollier A, Guéguen N, Desquiere-Dumas V, N'Guyen S, Barth M, Zanolighi X, Rio M, Desguerre I, Barnerias C, Momtchilova M, Rodriguez D, Slama A, Lenaers G, Procaccio V, Amati-Bonneau P, Reynier P. Early-onset Behr syndrome due to compound heterozygous mutations in OPA1. *Brain* 2014;137:e301
- Boursier J, Brochard C, Bertrais S, Michalak S, Gallois Y, Fouchard-Hubert I, Oberli F, Rousselet MC, Calès P. Combination of blood tests for significant fibrosis and cirrhosis improves the assessment of liver-prognosis in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:178-88
- Boursier J, de Ledinghen V, Poynard T, Guéhot J, Carrat F, Leroy V, Wong GL, Friedrich-Rust M, Fraquelli M, Plebani M, Sebastiani G, Myers R, Angulo P, Bertrais S, Wendum D, Bricault I, Calès P, from the ARDENT group and/or AFEF. An extension of STARD statements for reporting diagnostic accuracy studies on liver fibrosis tests: the Liver-FibroSTARD standards. *J Hepatol* 2014
- Bouvard B, Abed E, Yéléhé-Okouma M, Bianchi A, Mainard D, Netter P, Jouzeau JY, Lajeunesse D, Reboul P. Hypoxia and vitamin D differentially contribute to leptin and dickkopf-related protein 2 production in human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts. *Arthritis Res Ther* 2014;16:459
- Bouvard B, Legrand E. Reply to the letter to the editor 'Fracture incidence after 3 years of aromatase inhibitor therapy' by Laurent et al. *Ann Oncol* 2014;25:1666-7
- Bouvard B, Legrand E. 'The dilemmas of breast cancer treatment and increased fracture risk' by Malik. *Ann Oncol* 2014;25:1664-5
- Brecheteau F, Grison P, Abraham P, Lebdaï S, Kemgang S, Souday V, Nedelcu C, Culty T, Larré S, Azzouzi AR, Bigot P. Successful medical treatment of glans ischemia after voluntary buprenorphine injection. *J Sex Med* 2013;10:2866-70
- Cassisa V, Joly-Guillou ML, Pailhoriès H, Coron N, Eveillard M. Colistin, rifampicin, and meropenem administered as single agents in a model of pneumonia caused by a carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect* 2014;69:516-7
- Colin E, Huynh Cong E, Mollet G, Guichet A, Gribouval O, Arrondel C, Boyer O, Daniel L, Gubler MC, Ekinci Z, Tsimaratos M, Chabrol B, Boddaert N, Verloes A, Chevrollier A, Gueguen N, Desquiere-Dumas V, Ferré M, Procaccio V, Richard L, Funalot B, Moncla A, Bonneau D, Antignac C. Loss-of-Function Mutations in WDR73 Are Responsible for Microcephaly and Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: Galloway-Mowat Syndrome. *Am J Hum Genet* 2014;95:637-48
- Colin E, Sentilhes L, Sarfati A, Mine M, Guichet A, Ploton C, Boussion F, Delorme B, Tournier-Lasserre E, Bonneau D. Fetal intracerebral hemorrhage and cataract: think COL4A1. *J Perinatol* 2014;34:75-7
- Duveau A, Sayegh J, Beloncle F, Moreau A, Subra JF, Augusto JF. Pseudotumors: an atypical presentation of renal sarcoidosis. *QJM* 2013;106:947-9
- El Haj M, Caillaud M, Vemy C, Fasotti L, Allain P. Destination and source memory in Huntington's disease. *J Neuropsychol* 2014
- Foucher-Lezla A, Lehouste T, Monrigal JP, Grany JC, Beydon L. Fiberoptic assessment of laryngeal positioning of the paediatric supraglottic airway device I-Gel. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30:441-2
- Fouquet N, Bodin J, Descatha A, Petit A, Ramond-Roquin A, Ha C, Roquelaure Y. 0188 Thoracic spinal pain prevalence in the musculoskeletal disorders surveillance network of the French Pays de la Loire region. *Occup Environ Med* 2014;71 Suppl 1:A24
- Garnier AS, Augusto JF, Pellier I, Subra JF, Sayegh J. Successful long-term outcome of kidney transplantation in a patient with x-linked thrombocytopenia: 9-year follow-up. *Transplantation* 2014;98:e57-8
- Gernigon M, Le Faucheur A, Noury-Desvaux B, Mahe G, Abraham P, Post-GPS Study Coinvestigators Group. Applicability of global positioning system for the assessment of walking ability in patients with arterial claudication. *J Vasc Surg* 2014;60:973-81.e1
- Ghamrawi S, Rénier G, Saulnier P, Cuenot S, Zykwska A, Dutilh BE, Thornton C, Faure S, Bouchara JP. Cell wall modifications during conidial maturation of the human pathogenic fungus *Pseudallescheria boydii*. *PLoS One* 2014;9:e100290
- Graffe A, Beauchet O, Fantino B, Mlela D, Annweiler C. Vitamin D and macular thickness in the elderly: an optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:5298-303
- Guét-Reville H, Emirian A, Groh M, Nebbad-Lechani B, Weiss E, Join-Lambert O, Bille E, Julien V, Zahar JR. Pharmacological study of cefoxitin as an alternative antibiotic therapy to carbapenems in treatment of urinary tract infections due to extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:4899-901
- Hamdan S, Roussel L, Gleyses X, Chevallereau G, Schott AM, Beauchet O, Annweiler C. Detection of hypovitaminosis D in older adults: a classification tree analysis. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:1193-5
- Hamza R, Abraham P, Caroff J, Mahe G. A rare pathognomonic sign of extracranial vertebral dissection. *J Vasc Surg* 2013;58:1398
- Humeau-Heurtier A, Abraham P, Mahe G. Linguistic analysis of laser speckle contrast images recorded at rest and during biological zero: comparison with laser Doppler flowmetry data. *IEEE Trans Med Imaging* 2013
- Kabeshova A, Launay CP, Gromov VA, Annweiler C, Fantino B, Beauchet O. Artificial Neural Network and Falls in Community-Dwellers: A New Approach to Identify the Risk of Recurrent Falling? *J Am Med Dir Assoc* 2014
- Kalakech H, Hilbert P, Prunier-Mirebeau D, Tamarelle S, Letournel F, Macchi L, Pinet F, Furber A, Prunier F. RISK and SAFE signaling pathway involvement in apolipoprotein A-I-induced cardioprotection. *PLoS One* 2014;9:e107950
- Kline JA, Richardson DM, Than MP, Penalzo A, Roy PM. Systematic review and meta-analysis of pregnant patients investigated for suspected pulmonary embolism in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2014;21:949-59
- Lasocki S, Chudeau N, Papet T, Tartiere D, Roquilly A, Carlier L, Mimoz O, Seguin P, Maledant Y, Asehoune K, Hamel JF, for the AtlanREA group. Prevalence of iron deficiency on ICU discharge and its relation with fatigue: a multicenter prospective study. *Crit Care* 2014;18:542
- Launay CP, de Decker L, Kabeshova A, Annweiler C, Beauchet O. Screening for older emergency department inpatients at risk of prolonged hospital stay: the brief geriatric assessment tool. *PLoS One* 2014;9:e110135
- Leblanc D, Bouvet C, Degiovanni F, Nedelcu C, Bouhours G, Rineau E, Ridereau-Zins C, Beydon L, Lasocki S. Early lung ultrasonography predicts the occurrence of acute respiratory distress syndrome in blunt trauma patients. *Intensive Care Med* 2014;40:1468-74
- Legendre G, Ringa V, Fauconnier A, Fritel X. Menopause, hormone treatment and urinary incontinence at midlife. *Maturitas* 2013;74:26-30
- Legendre G, Ringa V, Panjo H, Zins M, Fritel X. Incidence and remission of urinary incontinence at midlife, a cohort study. *BJOG* 2014
- Lunel-Fabiani F, Mansour V, Amar AO, Aye M, Le Gal F, Malick FZ, Baidy L, Brichler S, Veillon P, Ducancelle A, Gordien E, Rosenheim M. Impact of hepatitis B and delta virus co-infection on liver disease in Mauritania: a cross sectional study. *J Infect* 2013;67:448-57
- Mabilleau G, Mieczkowska A, Irwin N, Simon Y, Audran M, Flatt PR, Chappard D. Beneficial effects of a N-terminally modified GIP agonist on tissue-level bone material properties. *Bone* 2014;63:61-8
- Menei P, Figarella-Branger D, Bauchet L, Loiseau H, Denysset M, Roman T, Dehais C, Delattre JY. French research infrastructures to develop and validate glioma biomarkers. *Neurosurgery* 2014;75:E195-6
- Miot C, Beaumont E, Duluc D, Le Guillou-Guillemette H, Preisser L, Garo E, Blanchard S, Hubert Fouchard I, Grémion C, Lamourette P, Fremaux I, Calès P, Lunel-Fabiani F, Boursier J, Braum O, Fickenscher H, Roingeard P, Delneste Y, Jeannin P. IL-26 is overexpressed in chronically HCV-infected patients and enhances TRAIL-mediated cytotoxicity and interferon production by human NK cells. *Gut* 2014
- Noublanche F, Simon R, Decavel F, Lefort MC, Annweiler C, Beauchet O. Falls prediction in acute care units: preliminary results from a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:1605-7
- Pailhoriès H, Lemarié C, Quinqueneau C, Eveillard M, Baurfretton C, Rouleau F, Mahaza C, Joly-Guillou ML, Kempf M. First report of endocarditis caused by a *Pseudocloacibacter* species. *J Clin Microbiol* 2014;52:3465-7
- Pellier I, Renier G, Rakotonjanahary J, Audrain M, Berardi E, Gardembas M, Clavert A, Moles MP, Proust-Houdemont S, Reguerre Y, De Carli E, Georin-Mege M, Garo E, Blanchard S, Miot C, Picard C, Delneste Y, Fischer A, Tanguy-Schmidt A, Jeannin P. Long-term consequences of Hodgkin lymphoma therapy on T-cell lymphopoiesis. *J Allergy Clin Immunol* 2014
- Póvoa P, Spriet I, Zahar JR. Antibiotic dosing in the critically ill: asking the same questions but expecting different answers. *Intensive Care Med* 2014;40:1780-2
- Preisser L, Miot C, Le Guillou-Guillemette H, Beaumont E, Fouchier ED, Garo E, Blanchard S, Frémaux I, Croué A, Fouchard I, Lunel-Fabiani F, Boursier J, Roingeard P, Calès P, Delneste Y, Jeannin P. IL-34 and macrophage colony-stimulating factor are overexpressed in hepatitis C virus fibrosis and induce proinflammatory macrophages that promote collagen synthesis by hepatic stellate cells. *Hepatology* 2014;60:1879-90
- Priou P, Le Vaillant M, Meslier N, Paris A, Pigeane T, Nguyen XL, Alizon C, Bizieux-Thaminy A, Leclair-Visonneau L, Humeau MP, Gagnadoux F, IRSR sleep cohort group. Cumulative association of obstructive sleep apnea severity and short sleep duration with the risk for hypertension. *PLoS One* 2014;9:e115666
- Prundean A, Youssov K, Humbert S, Bonneau D, Vemy C. A phase II, open-label evaluation of cysteamine tolerability in patients with Huntington's disease. *Mov Disord* 2014
- Puissant C, Abraham P, Durand S, Humeau-Heurtier A, Faure S, Lefthétiotis G, Rousseau P, Mahé G. Reproducibility of non-invasive assessment of skin endothelial function using laser Doppler flowmetry and laser speckle contrast imaging. *PLoS One* 2013;8:e61320
- Rafei R, Dabboussi F, Hamze M, Eveillard M, Lemarié C, Gaultier MP, Mallat H, Moghnieh R, Husni-Samaha R, Joly-Guillou ML, Kempf M. Molecular Analysis of *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated in Lebanon Using Four Different Typing Methods. *PLoS One* 2014;9:e115969
- Rafei R, Kempf M, Eveillard M, Dabboussi F, Hamze M, Joly-Guillou ML. Current molecular methods in epidemiological typing of *Acinetobacter baumannii*. *Future Microbiol* 2014;9:1179-94
- Rineau E, Chaudet A, Carlier L, Bizot P, Lasocki S. Ferric carboxymaltose increases epoetin- α response and prevents iron deficiency before elective orthopaedic surgery. *Br J Anaesth* 2014;113:296-8
- Roquelaure Y, Bodin J, Ha C, Le Marec F, Fouquet N, Ramond-Roquin A, Goldberg M, Descatha A, Petit A, Imbernon E. Incidence and risk factors for thoracic spine pain in the working population: the French pays de la loire study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:1695-702
- Sayegh J, Poli C, Chevallier A, Subra JF, Beloncle F, Deguigne PA, Beauvillain C, Augusto JF. Emergency testing for antineutrophil cytoplasmic antibodies combined with a dialog-based policy between clinician and biologist: effectiveness for the diagnosis of ANCA-associated vasculitis. *Intern Emerg Med* 2014
- Tarhouni K, Freidja ML, Guihot AL, Vessieres E, Grimaud L, Toutain B, Lefant F, Arnal JF, Loufrani L, Henrion D. Role of estrogens and age in flow-mediated outward remodeling of rat mesenteric resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;307:H504-14
- Vessières E, Belin de Chantemèle EJ, Guihot AL, Jardel A, Toutain B, Loufrani L, Henrion D. Cyclooxygenase-2-derived prostanoids reduce inward arterial remodeling induced by blood flow reduction in old obese Zucker rat mesenteric arteries. *Vascul Pharmacol* 2013;58:356-6

Dr Marie Briet



Pharmacologue au CHU d'Angers, le Dr Marie Briet est spécialiste du remodelage vasculaire. Son expertise se partage entre la pharmacologie clinique, expérimentale et la mécanique artérielle. Entre autres activités aujourd'hui, elle travaille au développement d'une plate-forme à haut-débit innovante pour tester les médicaments.

Ri² Angers : Vous avez trois spécialités médicales. Pouvez-vous nous dire lesquelles ?

Dr Marie Briet : Je suis initialement néphrologue. Au cours des dernières années je me suis spécialisée dans le domaine de la physiologie rénale puis de la pharmacologie.

Ri² : En pharmacologie, vous travaillez au développement d'une plate-forme novatrice...

Dr M. B. : Effectivement, en pharmacologie, j'étudie l'effet des médicaments sur des cellules ou tissus humains. Avec l'équipe de pharmacologie, nous mettons en place une plateforme de criblage à haut-débit sur laquelle nous pouvons tester, simultanément, plus d'une centaine de médicaments sur différents types de cellules ou de tissus vivants. Dans la phase initiale de développement de cette plateforme, nous travaillons avec le service des Maladies du sang du Pr. Norbert Lfrah, avec comme axe moteur, le traitement des patients atteints de leucémie aiguë ; et ceci dans le cadre du FHU GOAL (N.D.L.R. : lire Ri² n°4). L'objectif à terme est de pouvoir évaluer rapidement - en moins de 5 jours - l'effet d'un grand nombre de médicaments, seuls ou en association, sur les cellules leucémiques de chaque patient pris en charge au CHU d'Angers, et ainsi de proposer aux cliniciens ce qui paraît être, *ex vivo*, le traitement le plus adapté. Cette approche de traitement personnalisé sera tout particulièrement utile

aux patients réfractaires aux traitements classiques ou à ceux en rechute de leur maladie.

Ri² : Est-il envisageable d'étendre cette plate-forme à d'autres pathologies ?

Dr M. B. : Si cette approche, qui est nouvelle dans l'environnement hospitalier, s'avère performante, nous pourrions l'étendre à d'autres maladies et à d'autres types de tissus. Nous cherchons à développer une médecine réellement personnalisée. Une équipe de l'Université de Washington à Seattle, qui a déjà mis en place ce type de service, collabore étroitement avec nous sur ce projet.

Ri² : Et côté néphrologie, vers quoi s'orientent vos travaux de recherche ?

Dr M. B. : Je travaille sur le remodelage artériel dans les pathologies à haut risque vasculaire, en particulier au cours de l'insuffisance rénale chronique. Les personnes touchées par les maladies chroniques du rein sont à très haut risque cardio-vasculaire. Chez celles-ci, les médicaments classiquement utilisés pour traiter les maladies vasculaires sont insuffisamment efficaces, suggérant d'autres mécanismes impliqués dans leur survenue, liés à l'insuffisance rénale. Nous cherchons à identifier ces mécanismes et à définir de nouvelles cibles pharmacologiques afin d'améliorer la prise en charge des patients atteints de maladie rénale chronique.

Ri² : Qui sont vos partenaires dans ces activités autour de la maladie rénale chronique ?

Dr M. B. : Il s'agit d'une activité de recherche transversale qui va du patient au laboratoire. La partie recherche clinique est réalisée avec le service de Néphrologie du Pr. Jean-François Subra. Pour la partie recherche fondamentale, nous travaillons avec le laboratoire du Pr. Daniel Henrion (BNMI - Biologie Neurovasculaire et Mitochondriale Intégrée).

Ri² : Où en sont ces travaux aujourd'hui ?

Dr M. B. : Nous travaillons sur le rôle de l'inflammation et sur celui des modifications biochimiques induites par l'insuffisance rénale chronique au niveau des protéines, ceci par rapport au remodelage et à la fonction vasculaire. Ce projet a été financé par l'Université d'Angers. ■

En 6 dates :

- 1975 : Naissance à Soissons
- 1998 : Internat à Paris
- 2002 : 1^{re} publication
- 2003-2006 : Assistanat Hospitalo-Universitaire, Physiologie, HEGP, Paris
- 2009-2012 : Post-Doctorat, McGill University, Jewish General Hospital, Montréal, Canada
- 2013 : Arrivée au CHU d'Angers