

Ri² CHU ANGERS

Recherche Investigation Innovation



ACTUS

Obésité maternelle
et développement de l'enfant

QUESTION DE RECHERCHE

La maladie de Huntington :
une maladie neurodégénérative
héréditaire

PROJET DE RECHERCHE

CHIC study : Diagnostic non invasif
du petit carcinome hépato-cellulaire

FICHE PRATIQUE

Essais cliniques industriels :
un contrat unique pour simplifier
et accélérer la procédure

PORTRAIT

Dr Jérôme Boursier

EDITO



Une recherche de haut niveau, ambitieuse pour les patients et motivante pour les équipes médicales et paramédicales, c'est ce dont peut se prévaloir désormais le CHU d'Angers grâce à une politique volontariste portée de concert par les médecins et la direction.

Cette détermination s'exprime sur le terrain par des moyens croisés et additionnels : structuration d'une maison de la recherche forte, appui de l'action du CRC (centre de recherche clinique), accompagnement des jeunes chercheurs, inscription de la recherche angevine dans un schéma inter-régional avec Hugo* ou encore la création à venir d'une unité transversale autour des thérapeutiques innovantes en oncologie médicale. Cette politique de complémentarités s'exprime à travers la diversité des thématiques étudiées à Angers et des profils de nos chercheurs dont l'un des représentants, le Pr. Isabelle Pellier, responsable de l'unité d'Hématologie/Oncologie pédiatrique, vient de recevoir le 1^{er} prix Hugo 2015 pour Recapgo**. Ce prix démontre la faculté d'un questionnement né dans l'esprit d'un chercheur à Angers, et porté par un réseau d'établissements, à servir l'intérêt public.

Yann Bubien
Directeur général

*Hugo : Hôpitaux Universitaires du Grand Ouest

**Registre de suivi à long terme des enfants atteints de CAnCer dans le Grand Ouest

Comité de rédaction :

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

Directeur de la publication : Yann Bubien

Rédacteur en chef : Pr. Alain Mercat

Rédacteur en chef adjoint : Pr. Jean-Pierre Benoit

Responsable de rédaction : Anita Rénier

Responsable de rédaction adjoint : Jean-Marie
Chrétien

Secrétaire de rédaction : Nolwenn Guillou

Responsable graphique : Ingrid Hervieu

Ont participé à ce numéro :

Pr. Christophe Aubé ; Dr Jérôme Boursier ; Dr Géraldine
Gascoin ; Pr. Alain Mercat ; Sandra Merzeau ; Pr. Suzanne
Ozanne ; Dr Wojciech Trepizur ; Pr. Christophe Verry.

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 : novembre 2015

Crédit photos :

Catherine Jouannet - Cellule audiovisuelle CHU Angers
pour l'ensemble des photos.

Conception-réalisation et impression :

✂ NICOLAS TSEKAS - nicolas.tsekas@orange.fr

Ce document est imprimé sur un papier 100% recyclé.

La maladie de Huntington : une maladie neurodégénérative héréditaire

Pr. Christophe Verny, chef du département de neurologie.

Le CHU d'Angers est un site de référence pour la recherche et la prise en charge de la maladie de Huntington, cela depuis plus de 10 ans. De nombreuses études sont aujourd'hui en cours dans l'établissement, interrogeant les aspects génétiques, thérapeutiques mais aussi les conséquences psychologiques et sociales de cette maladie.

La maladie de Huntington est une maladie neuro-dégénérative génétique transmise sur le mode autosomique dominant. Cette maladie débute à tout âge mais préférentiellement autour de 30-40 ans. Elle touche donc habituellement des adultes jeunes, en pleine activité professionnelle avec souvent de jeunes enfants à élever. Au cours de l'évolution de la maladie, on observe classiquement trois types d'atteintes diversement associées : cognitive (démence sous-cortico frontale), psychiatrique (dépression, irritabilité, agressivité) et motrice (chorée, dystonie, bradykinésie). La maladie conduit au décès en 10 à 30 ans, avec un tableau de cachexie, de grabatisation et de démence.

Il s'agit d'une maladie rare dont la prévalence est voisine de 1 pour 10 000. Elle touche environ 6 000 personnes en France mais en tenant compte des personnes non malades mais à risque de développer la maladie et de leurs conjoints, ce sont environ 100 000 personnes qui peuvent nécessiter un accompagnement médical, psychologique et social.

Le gène responsable de la maladie a été localisé sur le bras court du chromosome 4 en 1983 et identifié en 1993. Ce gène (IT15) code pour une protéine nommée huntingtine

intervenant dans le développement du cerveau et dans la survie neuronale. La mutation responsable de la maladie de Huntington est une anomalie de longueur (mutation instable) dans une séquence de répétition de triplets CAG se traduisant au niveau de la protéine par une répétition anormalement longue de glutamines. Ce type d'anomalie est en cause dans d'autres maladies neurogénétiques dont plusieurs ataxies spinocérébelleuses autosomiques dominantes. Les mécanismes par lesquels la huntingtine mutante induit la mort des neurones sont multiples. Ils font intervenir entre autres la diminution du BDNF dans le striatum, l'accumulation intracellulaire de la protéine mutante et le dysfonctionnement de la mitochondrie.

Une équipe de recherche clinique au sein d'un centre de référence

L'équipe de neurogénétique du CHU d'Angers a obtenu en 2005 dans le cadre du premier plan national maladies rares la labellisation : "Centre National de Référence pour les Maladies Neurogénétiques" sous la coordination des Pr. Dominique Bonneau, généticien, et Christophe Verny, neurologue. Plus récemment, dans le cadre du second plan national maladies rares, le centre de référence d'Angers s'est associé à 8 autres centres nationaux de référence concernant les maladies rares neurologiques au sein d'une des plus importantes filières nationales maladies rares : Brain-Team dont la gestion a été confiée au CHU d'Angers et dont Christophe Verny assure la coordination nationale.

La maladie de Huntington est au cœur de l'activité de recherche clinique du centre de référence avec une file active de plus de 200 patients ce qui en fait une des 3 plus importantes de France. Actuellement, 170 patients sont inclus dans un suivi de cohorte annuel comprenant des études observationnelles et de biomarqueurs dans le cadre de l'European Huntington Disease Network (EHDN) regroupant 17 pays.



L'équipe de recherche du CHU, spécialisée sur la maladie de Huntington.

Ce suivi de cohorte est proposé dans le cadre du bilan annuel de la maladie au cours duquel le patient rencontre l'équipe pluridisciplinaire faisant intervenir systématiquement un neurologue, un psychiatre, un neuropsychologue, une conseillère en génétique et si besoin une assistante sociale, un kinésithérapeute ou un ergothérapeute. Tous ces patients rencontrent les attachées de recherche clinique (Mmes Olivier, Bost, Prouzet et Muller). Ils sont régulièrement informés des études cliniques françaises et européennes en cours et ouvertes au recrutement à Angers. Ils se voient proposer d'y participer par les deux neurologues investigateurs (Dr Clarisse Scherer et Dr Adriana Prundean) lorsqu'ils remplissent les critères d'éligibilité.

Il est important de souligner qu'il s'agit là de patients à tous les stades de la maladie et même de personnes non malades mais pré-symptomatiques voire d'apparentés non porteurs du gène mais souhaitant participer aux recherches sur la maladie et servant de témoins.

Une des spécificités de l'équipe de neurogénétique d'Angers est son investissement sur le plan médico-social que ce soit pour la prise en charge des patients et de leur famille avec la plateforme PRIOR ou l'équipe relais handicap rare, structures toutes deux coordonnées par le Pr. Dominique Bonneau mais également dans le champ de la recherche avec la collaboration du Pr. Philippe Allain, neuropsychologue, qui coordonne plusieurs essais cliniques dans le centre de référence.



Des tests mesurant la pression exercée par la main font partie du bilan annuel réalisé chez les patients.



Les patients suivis au centre de référence en maladies neurogénétiques passent des examens neuropsychologiques.

Le partenariat avec l'association Huntington France

L'équipe du centre national de référence travaille en partenariat étroit avec l'association Huntington France, qui tient une permanence au sein même du service. Des réunions, animées par les médecins du centre, sont organisées annuellement pour informer les patients et leur famille des protocoles de recherche en cours et à venir ainsi que des résultats déjà obtenus.

Perspectives vers un réseau mondial

La collaboration européenne autour de la maladie de Huntington évolue vers un réseau mondial (ENROLL) que l'équipe

d'Angers rejoindra avant la fin de l'année.

Le PHRC national CYST-HD (lire encadré) dont les résultats intermédiaires sont encourageants vient de se terminer puisque le dernier patient est sorti de l'étude en juillet dernier. La base de données devrait être gelée dans les semaines qui viennent avec les premiers résultats attendus à la fin de l'année. Si l'efficacité du traitement se confirme plusieurs projets internationaux sont déjà envisagés dans le cadre d'une collaboration entre des équipes américaines et européennes.

D'ores et déjà, la cohorte de patients CYST-HD va être étudiée en métabolomique pour mettre en évidence des biomarqueurs spécifiques dans le cadre du projet PREMMI que dirige le Dr Guy Lenaers, biologiste cellulaire (université et Pôle biologie du CHU d'Angers). ■

LES PROTOCOLES DE RECHERCHE EN COURS

En plus du suivi de cohorte et des biomarqueurs, les protocoles suivants sont en cours :

1) Projets de recherche dont le CHU d'Angers est promoteur

- CYST-HD : (financement PHRC national) essai thérapeutique de phase II-III multicentrique (9 centres français) randomisé, en double aveugle contrôlé versus placebo. L'objectif principal est d'évaluer l'effet de la cystéamine chez des patients Huntington symptomatiques. Les 18 premiers mois sont en double aveugle et les 18 derniers mois en ouverts. 96 patients ont été inclus (14 à Angers), dont le dernier est arrivé au terme des 36 mois d'étude en juillet 2015. Les patients peuvent bénéficier d'une prolongation en attendant les résultats qui sont attendus pour la fin de l'année. La publication des résultats de la 1ère phase est en cours.
- COSIMH : (financement par l'appel d'offre interne du CHU 2014) l'objectif principal est d'évaluer les troubles de la cognition sociale, susceptibles de rendre compte des modifications du comportement dans la maladie de Huntington (13 inclusions).
- PREHUNT : (financement Institut de Recherche en Santé Publique, Appel à Recherche Handicaps rares 2011) étude monocentrique qui consiste à évaluer l'impact psychologique d'une démarche de test pré-symptomatique de la maladie de Huntington (21 inclusions).
- VOG-HD : (financement par l'appel d'offre interne du CHU 2013) étude monocentrique qui vise à étudier la faisabilité d'un examen de vidéo-oculographie chez les patients Huntington en fonction de la sévérité de la maladie (10 inclusions).
- HUNTEXPERT : (financement Fondation Maladies Rares, appel à projet « Sciences sociale » 2012) étude monocentrique dont l'objectif principal est de faire apparaître les connaissances liées à l'« expertise d'usage » des proches-aidants, de façon à définir une liste de comportements ou de compétences nécessaires pour prévenir, faire face et s'adapter aux troubles du comportement des patients (4 inclusions de couples patient/aidant).

2) Projets de recherche en collaboration avec d'autres établissements

- CREAM-HD : (financement PHRC national) étude multicentrique promue par le CHRU de Lille qui pose la question suivante : la caféine est-elle un modificateur environnemental dans la maladie de Huntington ? (Objectif : 100 inclusions, en attente d'ouverture).
- MIG-HD : (financement PHRC national) étude multicentrique de phase II, promue par l'Hôpital Universitaire Henri-Mondor (AP-HP) dont l'objectif est de démontrer l'existence d'un bénéfice clinique découlant d'une substitution des neurones striataux dégénérés chez des patients atteints de la maladie de Huntington par des neurones homologues provenant de fœtus humains (96 patients inclus dont 12 à Angers).
- NEURO-HD : (financement PHRC national) étude multicentrique promue par l'hôpital universitaire Henri-Mondor (AP-HP), visant à comparer chez des patients atteints de la maladie de Huntington, les bénéfices et les risques de 3 neuroleptiques : l'olanzapine, la tetrabénazine et le tiapride (165 inclusions à ce jour dont 26 à Angers).
- REV-HD : (financement PHRC national) étude multicentrique promue par l'AP-HP qui a pour but d'étudier l'évolution du volume du noyau caudé chez des patients atteints de la maladie de Huntington traités par resveratrol (objectif : 120 inclusions, 1ère inclusion prévue à Angers fin septembre 2015).
- PRIDE-HD : (financement par le laboratoire Teva) essai thérapeutique multicentrique international de phase 2 de recherche de dose évaluant l'efficacité et l'innocuité de la pridopidine dans le traitement symptomatique des patients atteints de la maladie de Huntington (4 inclusions).

CHIC study : Diagnostic non invasif du petit carcinome hépato-cellulaire

Pr. Christophe Aube, chef du département de radiologie.

Le cancer primitif du foie (carcinome hépato-cellulaire - CHC) est, chez l'homme, le cinquième cancer au monde et la deuxième cause de mortalité par cancer. Ce sombre pronostic a incité la plupart des pays à mettre en place des stratégies de dépistage pour découvrir des CHC de petite taille pour lesquels on puisse proposer des traitements curatifs. Comme le carcinome hépato-cellulaire survient dans plus de 85% des cas sur un foie de cirrhose (quelle qu'en soit l'étiologie : virale, métabolique, alcoolique...) le dépistage se fait par une échographie semestrielle des patients à risque. Ce dépistage conduit donc à découvrir de plus en plus de lésions de petite taille pour lesquelles on peut proposer un traitement curatif qui autorise une survie de plus de 50% à 5 ans. Mais le diagnostic de ces petites lésions pose problème car leurs caractéristiques en imagerie sont différentes des lésions plus volumineuses (> 2 cm) qui sont, elles, caractéristiques dans plus de 80% des cas.

C'est face à ce constat que l'étude CHIC a été initiée à Angers. Son but : évaluer les performances des examens d'imagerie habituellement utilisés pour le diagnostic du CHC en ciblant les petites tumeurs afin

de connaître leurs performances dans cette situation particulière, et d'adapter les critères diagnostiques à ces tumeurs de petite taille.

CHIC est un PHRC obtenu en 2008, dont le CHU d'Angers est le promoteur. L'étude a débuté en 2009 et les inclusions se sont poursuivies jusqu'en 2013. 490 patients ont été inclus dans 15 centres français. Tous les grands centres universitaires avec une spécialisation en imagerie digestive ont participé. Chaque patient suspect d'un petit CHC avait en moins d'un mois une IRM, un scanner et une échographie de contraste centrée sur le foie. En fonction des résultats, le traitement était adapté et la preuve histologique de la tumeur apportée. Cette étude, qui a réussi à inclure très rapidement tous les patients prévus, constitue à l'heure actuelle la plus grande cohorte prospective sur le diagnostic en imagerie du petit CHC.

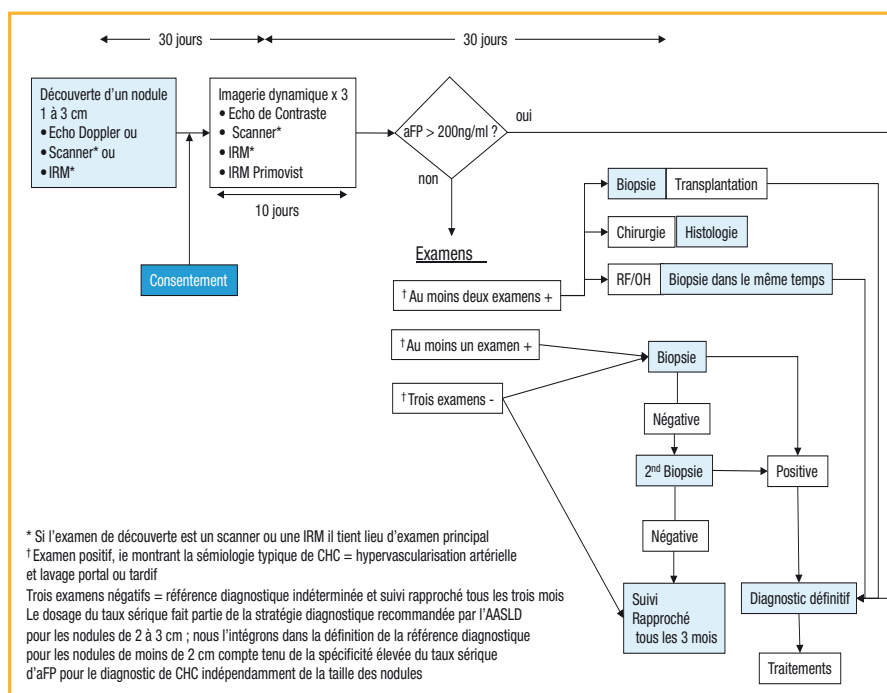
Les premiers résultats ont été communiqués aux journées françaises de radiologie en octobre 2015. Puis ils seront soumis pour communication dans les grands congrès internationaux. La rédaction de l'article rapportant cette étude est déjà bien avancée.



Sur une telle masse de données, les idées de travaux scientifiques ne manquent pas. Plusieurs projets sont en cours de réalisation ou d'écriture :

- CHIC Biopsie (l'intérêt d'une deuxième biopsie d'un petit nodule suspect de CHC quand la première est négative).
- CHIC LI-RADS (la comparaison des critères européens aux critères américains pour le diagnostic non invasif de CHC).
- CHIC Score IRM (la création d'un nouveau score IRM diagnostique plus performant).
- CHIC anapath (corrélation des biomarqueurs pronostiques aux critères d'imagerie).

Et l'histoire ne veut pas s'arrêter, puisqu'un nouveau produit de contraste IRM est apparu au cours de l'étude. Ce produit n'est pas encore commercialisé en France mais a tout de même pu être obtenu auprès du laboratoire qui le fabrique pour lancer une nouvelle étape de CHIC afin d'évaluer l'apport de ce produit dans le diagnostic non invasif du petit CHC. CHIC Primovist est maintenant lancé. 70 patients ont déjà été inclus par 7 centres français. ■



Obésité maternelle et développement de l'enfant : études novatrices au CHU d'Angers

Dr Géraldine Gascoin – Néonatalogie.

Quels sont les impacts de l'obésité maternelle et de ses réponses thérapeutiques sur le développement du fœtus et du nouveau-né ?

Ces questionnements sont au cœur d'une série d'études actuellement réalisées au CHU d'Angers. Zoom sur ces projets de recherche mobilisant une équipe pluridisciplinaire.

Le concept de DOHaD (Developmental Origins of Health and Diseases) ou "origine développementale de la santé et des maladies" est né dans les années 80, lorsque l'épidémiologiste britannique David Barker a montré que le risque de décès par maladie coronarienne à l'âge adulte était corrélé au poids de naissance du sujet. Il s'agissait du premier lien établi entre une adversité dès les premières phases de la vie et un cercle vicieux de propagation d'un risque à l'âge adulte, voire d'une transmission aux générations suivantes. Les "1000 jours", entre le tout début de la grossesse et la fin de la deuxième année de l'enfant, constituent une fenêtre unique de sensibilité de notre organisme, pendant laquelle l'environnement sous toutes ses formes, qu'il soit nutritionnel, écologique, psycho-affectif, socio-économique, imprime sur nos gènes des marques épigénétiques durables. Ces marques vont conditionner la santé et le risque futur de

maladie d'un individu, pour sa vie entière et ce, indépendamment des autres facteurs de risque classiques connus à l'âge adulte.

La programmation fœtale au cœur des questionnements

Le placenta joue un rôle central dans ces phénomènes. En effet, il est le premier moyen de communication entre la mère et le fœtus. Il régule l'apport en nutriments et oxygène et participe ainsi à l'homéostasie fœtale. Ces adaptations secondaires à "un stress environnemental" peuvent entraîner des modifications d'implantation, de développement, de fonction du placenta avec des modifications d'expression de ses gènes et des processus d'adaptation épigénétiques. Toutes ces modifications du placenta en réponse à des stimuli nutritionnels, toxiques, psycho-affectifs, interviennent dans une "fenêtre critique" en terme de développement et participent aux phénomènes de programmation fœtale.

Afin de progresser sur les mécanismes intervenant dans les pathologies placentaires ainsi que dans les phénomènes de programmation fœtale, une biocollection (placenta, sang fœtal au cordon, sang maternel) a été mise en place par le Dr Géraldine Gascoin sur le CHU d'Angers, avec l'aide du Centre de Ressources Biologiques (CRB).

Une étude ancrée dans une problématique de santé publique

L'obésité représente un problème mondial de santé publique avec plus de 1,4 milliard d'adultes en surpoids en 2008 parmi lesquels



Prélèvement d'un tissu placentaire qui sera intégré à la biocollection du centre de ressources biologiques du CHU d'Angers.

300 millions étaient des femmes. L'obésité ne cesse d'augmenter malgré les différentes stratégies de santé publique mises en place depuis une trentaine d'années, avec une proportion d'adultes avec un indice de masse corporelle (IMC) >25 kg/m² passant de 29 à 37% et de 30 à 38% entre 1980 et 2013 chez respectivement les hommes et les femmes. Plus de 50% des femmes en âge de procréer et 20-25% des femmes enceintes en Europe sont en surpoids ou obèses. L'obésité maternelle pré-gravidique est associée à une augmentation de la morbi-mortalité maternelle et fœtale et expose l'enfant à un risque plus élevé de troubles métaboliques et cardio-vasculaires (syndrome métabolique) à l'âge adulte, participant ainsi au phénomène de reprogrammation fœtale et entretenant le "cercle vicieux" de l'obésité.

La chirurgie bariatrique en cas d'obésité morbide est une alternative envisagée lorsque les autres traitements ont échoué, avec une amélioration des résultats en termes de perte de poids par rapport aux interventions non-chirurgicales. Près de la moitié des patients ayant subi une chirurgie bariatrique sont des femmes en âge de procréer. Les études observationnelles ont montré que cette procédure entraînait peu de déficits nutritionnels chez la mère et l'enfant sous couvert d'une nutrition et supplémentation vitaminique maternelle adéquate. Une étude récente chez les frères et sœurs nés de la même mère, avant et après la chirurgie bariatrique a montré que la perte de poids faisant suite à la chirurgie bariatrique réduit le risque d'obésité, la résistance à l'insuline et l'hypertension artérielle chez la descendance.

Pour progresser sur les effets induits par une obésité prégravidique en termes de reprogrammation fœtale sur la descendance, la pédiatre Géraldine Gascoin a ainsi réalisé une mobilité de 8 mois (2013-2014) avec l'équipe du Pr. Susan Ozanne, experte internationale en programmation fœtale travaillant à l'institut du métabolisme (Université Cambridge, UK - lire encadré). Elle a ainsi réalisé un travail sur les modifications placentaires induites par l'obésité avec une approche transversale (modèle animal de souris rendue obèse grâce à un régime riche en graisse et en sucre, échantillons placentaires issus de la biocollection constituée au CHU d'Angers). L'objectif de ce travail était d'analyser les modifications placentaires induites par un environnement obésogène et également les effets potentiels d'une intervention modérée par modification du mode de vie (activité physique modérée).

Collaboration Angers et Cambridge : trois projets déposés

Cette collaboration entre scientifiques angevins et britanniques a permis la constitution d'un Consortium Européen. Une lettre d'intention a été rédigée dans le cadre de l'appel d'offre Horizon 2020 sur la thématique "Obésité maternelle et programmation fœtale : évaluation des interventions par modification du mode de vie et/ou chirurgie bariatrique sur la morbi-mortalité maternelle, fœtale, néonatale et le devenir à moyen terme de la descendance". Il s'agit du projet SLIMFIT (Pre-pregnancy bariatric Surgery or Lifestyle Interventions to obese Mothers to understand common mechanisms of obesity and its co-morbidities and to improve offspring health in Infancy and later life). Ce projet, sélectionné en phase 2, n'a malheureusement pas été retenu cette année mais fera l'objet d'une nouvelle soumission en 2016.

La partie chirurgie bariatrique, portée par le CHU d'Angers, avec son approche transversale (modèle animal et cohorte humaine) fait également l'objet d'un dépôt de dossier pour le prix Institut Danone-FRM, sous le nom "projet SMOOTHIE" pour Surgery MOrbid Obesity Health Improvement (lire encadré).

La partie nutrition et effet sur le développement neuro-cognitif de la descendance fait l'objet d'un dépôt pour l'appel d'offre Européen JPI HDHL Joint Action : Nutrition and Cognitive Function (NutriCog) : projet BLOW MIND (Bariatric surgery and Lifestyle intervention for pregnant Obese Women will Make healthy offspring IN Development).

Ce projet novateur permettra une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans le cercle vicieux de l'obésité afin d'en améliorer la prévention, la promotion de la santé et la gestion des co-morbidités. Un suivi régulier des mères après une chirurgie bariatrique ainsi qu'une supplémentation en vitamines et des lignes directrices sur une alimentation adéquate permettront d'assurer une croissance et une nutrition optimale pour le fœtus. Ces effets bénéfiques persisteront avec l'amélioration des modes de vie, de l'alimentation et de la surveillance de leurs enfants pour assurer l'avenir de leur santé à l'âge adulte. Il s'intègre donc parfaitement dans les objectifs actuels de santé publique et de lutte contre le développement de l'obésité. ■

3 QUESTIONS À :

Pr. Susan Ozanne,
Université de Cambridge



Pouvez-vous décrire le modèle animal développé sur Cambridge ?

Nous avons développé un modèle de souris rendue obèse par un régime riche en graisse et en sucre, maintenu pendant la grossesse et l'allaitement. Malgré un régime alimentaire normal après sevrage, la progéniture présente des dysfonctions métaboliques et cardiovasculaires. Nous avons récemment développé une intervention à type d'exercice modéré où les souris enceintes passent une courte période sur un tapis roulant (20 min /jour, 5 jours/7). Les souris ne perdent pas de poids mais présentent une amélioration de leur profil métabolique. Les améliorations métaboliques observées chez la mère sont également observées chez leur progéniture.

Sur quelle thématique Dr Géraldine Gascoin a-t-elle travaillé lors de son séjour à Cambridge ?

Géraldine a rejoint mon laboratoire, 8 mois entre 2013 et 2014, en tant que post-doctorant. Nous venions à l'époque de terminer la collecte d'échantillons placentaires de notre modèle animal. Le but de ces études était de comprendre les mécanismes par lesquels l'obésité pendant la grossesse impactait la fonction placentaire et d'établir si ces changements pouvaient être limités par une activité physique modérée pendant la grossesse. Elle a démontré que l'inflammation et le stress oxydatif dans le placenta étaient deux conséquences majeures de l'obésité et de façon surprenante que ces effets pouvaient être évités par une augmentation modérée de l'exercice. Nous sommes actuellement en cours de rédaction de ces résultats pour publication.

Quelles sont les collaborations en cours entre Angers et votre équipe ?

L'expertise complémentaire des deux centres, Angers étant l'un des centres référents pour la chirurgie bariatrique en France avec une cohorte bien caractérisée de femmes et d'enfants nés après chirurgie bariatrique et l'équipe de Cambridge ayant une grande expérience dans l'analyse physiologique et moléculaire de modèles animaux d'obésité maternelle, donne l'occasion unique de réaliser de véritables études translationnelles qui pourraient avoir des conséquences majeures pour la santé des femmes et de leurs enfants. Nous sommes en train de rédiger des demandes de subventions pour assurer le financement et mener à bien ces études importantes.

Focus sur le projet SMOOTHIE

Le projet SMOOTHIE interroge précisément les conséquences de la chirurgie bariatrique sur la santé de la mère et de son enfant à différents stades de croissance (fœtus, nouveau-né prématuré, jeune enfant).

Il comporte deux axes :

- un axe fondamental à partir d'un modèle murin développé par Françoise Schmitt et Céline Fassot (Université d'Angers), en collaboration avec Cédric Lemay (Université de Nantes).
- un axe clinique (CHU d'Angers) avec suivi de cohorte de femmes enceintes avec une obésité préexistante ayant eu recours ou non à une chirurgie bariatrique avant la grossesse, en collaboration avec l'équipe d'endocrinologie et nutrition de l'établissement, suivant les femmes ayant eu recours à la chirurgie bariatrique (Dr Agnès Sallé, Pr. Patrice Rodien), l'équipe d'obstétrique de la maternité suivant ces mêmes femmes lorsqu'elles sont enceintes (Pr. Loïc Sentilhes, Dr Philippe Gillard) et l'équipe de pédiatrie réalisant un suivi standardisé depuis 2008 des enfants nés après chirurgie (Pr. Régis Coutant, Dr Stéphanie Rouleau, Dr Aurélie Donzeau, Dr Géraldine Gascoin).

Atteinte vasculaire associée au syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil. Rôle des microparticules

Dr Wojciech Trzepizur - Département de Pneumologie, CHU d'Angers, Unité Inserm 1063 SOPAM, Université d'Angers



Dr Wojciech Trzepizur

Le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) est un trouble respiratoire fréquent (environ 4% de la population), caractérisé par la survenue répétée de collapsus des voies aériennes supérieures à l'origine d'interruptions (apnées) ou de diminutions (hypopnées) de la ventilation. Des études épidémiologiques suggèrent un lien indépendant entre le SAHOS et la morbi-mortalité cardio-vasculaire avec notamment une augmentation du risque d'AVC et d'infarctus du myocarde.

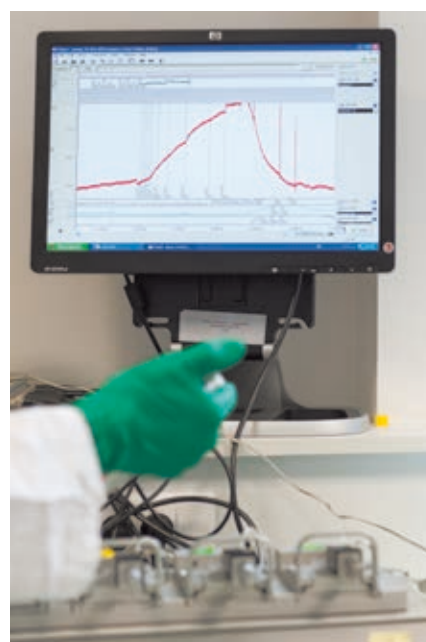
Le service de pneumologie collabore depuis 2007 avec l'unité Inserm U1063 SOPAM afin d'étudier le rôle que pourrait jouer un nouvel acteur connu pour avoir un impact vasculaire : les microparticules (MPs). Les MPs sont des vésicules libérées à partir d'un bourgeonnement membranaire des cellules de la paroi vasculaire et des cellules circulantes sous l'influence de différents *stimuli* comme l'activation cellulaire ou l'apoptose. Initialement perçues comme des déchets du fonctionnement cellulaire,

les MPs sont aujourd'hui reconnues comme de véritables vecteurs biologiques. Cette collaboration avec l'unité Inserm a permis d'effectuer une recherche translationnelle permettant la caractérisation des MPs issus des patients SAHOS, et l'étude de leur impact *in vivo*. L'équipe angevine a démontré que les patients SAHOS avaient des taux plus élevés de MPs issues des leucocytes activés. Elle a également retrouvé que l'injection *in vivo* des MPs issues de patients SAHOS entraînait une inflammation et une dysfonction endothéliale comparable à celles retrouvées chez les patients, suggérant que les MPs pourraient participer à l'atteinte vasculaire associée au SAHOS.

L'équipe de recherche a voulu, dans un second temps, évaluer l'impact respectif du SAHOS et du surpoids, qui lui est souvent associé, sur les paramètres métaboliques et vasculaires en prenant pour hypothèse que le SAHOS majore les dysfonctions induites par le surpoids. Pour cela, les chercheurs se sont affranchis de la problématique rencontrée en recherche clinique de la présence du SAHOS et du surpoids chez les mêmes patients en utilisant des modèles animaux.

Ce travail a été réalisé avec la collaboration de l'unité INSERM U1042 HP2 de Grenoble, qui a développé un modèle animal de SAHOS. Ce modèle consiste à exposer des rongeurs à des cycles répétés d'hypoxies réoxygénations appelés hypoxie intermittente (HI). Les effets respectifs et

combinés d'un régime riche en graisse (RRG) et de 15 jours d'exposition à des conditions d'HI étaient au cœur de cette phase d'étude. Les animaux soumis au RRG présentaient une dyslipidémie et une dysfonction endothéliale. Lorsque l'HI était appliquée aux animaux recevant le RRG, l'ensemble des dysfonctions était prévenue. Ce travail illustre les effets polymorphes de l'HI qui, pour des durées d'exposition courtes, pourrait avoir des effets bénéfiques sur les altérations associées à l'obésité qui contrastent avec les effets délétères à plus long terme décrits dans le SAHOS. ■



Etude de la réactivité vasculaire réalisée sur des anneaux d'aorte de souris montées ex vivo sur un myographe.

A PROPOS DE L'ÉTUDE

Unité INSERM 1063 SOPAM: Dr Ramarosan Andriantsitohaina, Dr Carmen Martinez, Pr. Frédéric Gagnadoux, Dr Pascaline Priou

Vascular and hepatic impact of short-term intermittent hypoxia in a mouse model of metabolic syndrome. Trzepizur W, Gaceb A, Arnaud C, Ribuot C, Levy P, Martinez MC, Gagnadoux F, Andriantsitohaina R. PLoS One. 2015; 10:e0124637

Microparticles and vascular dysfunction in obstructive sleep apnoea. Trzepizur W, Martinez MC, Priou P, Andriantsitohaina R, Gagnadoux F. Eur Respir J. 2014; 44:207-16.

Essais cliniques industriels : un contrat unique pour simplifier et accélérer la procédure

Lorsque les recherches cliniques se déroulent en établissement de santé, elles utilisent les compétences et les moyens hospitaliers pour leur mise en œuvre et leur réalisation. Ces recherches génèrent alors des surcoûts pour l'établissement qui les facture à l'industriel promoteur de la recherche via une convention.

Le délai de mise en place de ces recherches est un élément de compétitivité internationale. Réduire la durée de signature des conventions constitue un véritable levier d'attractivité.

C'est sur la base de ce constat que le contrat stratégique de filière Industries et Technologies de Santé, signé le 5 juillet 2013 par le gouvernement et les organisations professionnelles représentant les industries de santé, propose de mettre en place un contrat unique pour les recherches biomédicales à promotion industrielle en établissement de santé.

Ce contrat doit être à la fois unique en ce qu'il associe le promoteur industriel, l'établissement de santé et l'investigateur pour un même lieu de recherche, mais également parce qu'il a vocation à être utilisé à l'identique par tous les établissements de santé souhaitant participer à la recherche.

L'instruction du 17 juin 2014 permet la mise en œuvre de la mesure dans les établissements publics de santé, à la fois par l'utilisation systématique d'un modèle de contrat, réduisant le nombre de clauses à négocier, et par l'application d'une modalité de calcul des surcoûts générés par la recherche.

L'un des points importants de la procédure est la fixation d'objectifs de délais d'instruction et de signature du contrat par les établissements : 45 jours pour l'établissement coordonnateur et 15 jours pour les établissements associés.

Le projet de Loi de Santé incluant la mesure a été adopté en première lecture le 14 avril 2015.

FOIRE AUX QUESTIONS

Quels sont les essais cliniques concernés par ce contrat ?

Uniquement les recherches biomédicales à promotion industrielle (médicaments, dispositifs médicaux, diagnostic)

Quelles sont les entreprises ciblées pour la signature de ce contrat ?

Les promoteurs industriels et les CRO (en tant que mandataire ou promoteur), même si ces sociétés sont basées à l'étranger.

Est-il possible de conclure un contrat "direct" avec l'investigateur ?

La signature d'un contrat unique entraîne l'obligation, pour le promoteur, de ne pas signer de contrat direct avec l'investigateur dont les prestations sont couvertes par le contrat unique (article 1). Cependant, il est possible de signer un contrat direct avec ce même professionnel de santé pour des activités de prestations sans lien avec la réalisation de la recherche.

Est-il possible de signer un contrat Promoteur / Association de service ?

Actuellement, il est possible de signer un contrat entre promoteur et association de service uniquement pour la mise à disposition de personnel d'aide à l'investigateur (TEC par ex.) ou toute prestation de services non liée à la prestation intellectuelle d'investigation et, en tout état de cause, si l'établissement de santé ne peut fournir ces prestations. En effet, l'établissement est soumis au droit de la commande publique pour toute prestation externalisée.

Une structure tierce peut-elle être également signataire du contrat unique ?

Une structure tierce peut être signataire si elle est destinataire de l'intéressement financier et si elle ne s'expose pas au risque de gestion de fait. Une "boîte à outils" décrivant ces types de structures sera prochainement mise en ligne sur le site du Ministère de la Santé.

Peut-on modifier le modèle de contrat unique ?

Ce modèle s'impose aux établissements publics de santé, il n'est donc pas possible de le modifier. Etant entendu que les annexes seront adaptées à chaque situation et respecteront les règles d'évaluations des surcoûts énoncées dans le contrat unique.

La grille de surcoûts peut-elle être modifiée ?

La grille est établie avec l'établissement de santé coordonnateur, elle ne peut pas être modifiée par les centres associés. Toutefois, la grille pourra être amendée si nécessaire. Dans ce cas, elle sera

négociée par le centre coordonnateur et appliquée à l'identique dans les centres associés.

Que comprend la grille de surcoûts ?

La grille comprend les actes réalisés en plus de la prise en charge courante du patient, les tâches d'investigation liées à la mise en œuvre du protocole, les forfaits administratifs et logistiques. Les actes en surcoût sont ceux ne figurant pas dans les recommandations de Bonnes Pratiques Courantes validées par la HAS pour la prise en charge de la pathologie concernée, lorsqu'elles existent.

Qu'est-ce que l'incitation financière ?

L'investigateur s'investit dans la recherche clinique, développe des compétences professionnelles spécifiques, forme du personnel compétent. L'investigateur s'en voit remercié par une éventuelle incitation financière versée par le promoteur à l'établissement de santé.

Ce contrat doit-il être déclaré aux instances ordinales ?

Dans ce contrat, l'investigateur intervient en tant que salarié de l'hôpital et ne perçoit aucune forme de rémunération. L'entreprise n'a donc pas à déclarer cette convention aux instances ordinales (CNOM). Cependant, la convention comprend une disposition, en application de l'article L.4113-9 du Code de la santé Publique, qui oblige l'investigateur à transmettre cette convention au conseil départemental de son ordre.

Ce contrat fait-il l'objet d'une publication au titre de la transparence des liens ?

L'entreprise est tenue de rendre publique l'existence du contrat.

A qui est versée l'incitation financière ?

L'incitation financière est versée à l'établissement public de santé qui en établit les modalités d'affectation.

La DRCI d'Angers assure depuis déjà plusieurs années le suivi du versement des honoraires. En 2013, des « comptes recherche » ont été créés par service pour faciliter ce suivi. La nature des dépenses faites sur ces comptes est essentiellement liée à la rémunération de personnel et, de façon plus marginale, à l'achat de petits équipements et/ou au remboursement de frais de déplacements.

Quelle est la force contraignante de ce contrat ?

Ce contrat s'impose aux établissements de santé publics. Ceux-ci obtiennent une rétribution financière sous forme de MERRI en fonction de certains indicateurs : nombre de contrats uniques signés et délais d'instruction de ces contrats. ■

Retour d'expérience

En 2008, après 8 années d'interruption, la Direction générale du CHU relance un appel à projets interne à l'établissement et accorde un budget de 80 000 € destiné à financer des projets de recherche médicaux.

Depuis, la Direction générale fixe chaque année le montant de l'enveloppe dédiée en fonction de la situation budgétaire de l'établissement.

La gestion de cet appel à projets est confiée à la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation de l'établissement (DRCI). Les projets sont expertisés par deux experts extérieurs au CHU qui notent les dossiers de A à D. Le Conseil scientifique de DRCI effectue la sélection finale des dossiers dans le cadre du budget octroyé. Les dossiers notés AA par 2 experts sont retenus d'emblée. Les projets dont l'expertise est égale à AB ou les projets n'ayant qu'une seule expertise A ou B sont discutés puis font l'objet d'un vote du Conseil scientifique.

L'appel d'offre interne, outil important pour promouvoir de jeunes chercheurs médicaux et paramédicaux, est exclusivement réservé aux chercheurs âgés de moins de 40 ans à la date de remise des projets.

Afin de favoriser le développement de la recherche paramédicale, depuis 2012, une partie du montant est réservée au financement de projets paramédicaux.

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Montant attribué	80 000 €	80 000 €	100 000 €	200 000 €	250 000 €	275 000 €	300 000 €
Dont enveloppe projets para-médicaux					25 000 €	50 000 €	50 000 €
Projets déposés	18	13	15	26	28	23	28
Dont projets paramédicaux					5	3	4
Expertises extérieures au CHU	35	24	28	47	59	48	56
Projets retenus et financés	7	7	8	9	13	12	13
Dont projets paramédicaux					3	3	3

Sept ans, 69 projets

En sept années, 69 projets médicaux et paramédicaux ont été financés au titre de cet appel d'offre sur un total de 151 dossiers, (45% des projets déposés).

- La procédure de sélection aura nécessité pas moins de 297 expertises.
- 22 projets sont actuellement ouverts aux inclusions, 9 sont en cours d'autorisation.
- 30 sont clos aux inclusions.
- 1591 inclusions ont été réalisées dans les recherches biomédicales. 19,5% des RBM sont multicentriques (7/36).

13 projets ont donné lieu à une vingtaine de publications, 4 ont fait l'objet de communication, 3 sont en cours de soumission.

Pour la 1^{re} fois, un projet paramédical a donné lieu à une publication dans une revue indexée PUBMED :

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

Type de projets	N=69	Niveau d'avancement des projets	N=69
Collections	17	Attente autorisation	9
RBM Dispositif Médical	3	En cours de mise en place	8
RBM Hors Produits de Santé	30	En cours d'analyse	9
RBM Médicament	3	En cours d'inclusion	22
Recherches observationnelles	11	Terminée	21
Soins courants	5		

Publication du CHU d'Angers : période 2000-2014

Elaboré par le CHRU de Lille pour l'évaluation de son activité de publication, le logiciel SIGAPS est utilisé depuis 2007 pour évaluer chaque année l'activité de publication des CHU. En 2015, le Score SIGAPS a servi à répartir les 913,9 M€ de MERRI dévolus aux publications. L'indicateur SIGAPS tient compte de la qualité des publications à partir d'une classification en 6 catégories basée sur l'Impact Factor (IF) et les disciplines ISI des revues (fig. 1a).

Durant la période 2000-2014 (fig 1b), la médiane et la moyenne de l'impact factor des publications du CHU d'Angers ont doublé passant respectivement de 1,5 à 3,2 et de 2,17 à 4,46.

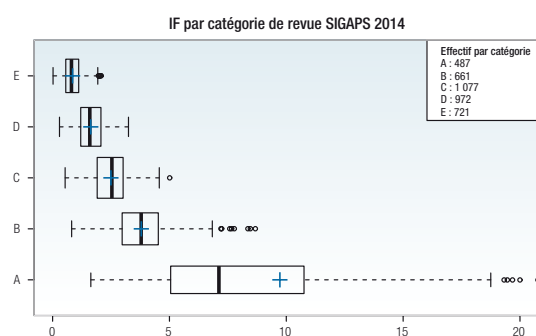


Figure 1a : IF par catégorie de revue toutes disciplines confondues (catégorie SIGAPS 2014).

Les valeurs des IF ont été limitées à 20. La croix bleue indique la moyenne. Le trait noir épais la valeur médiane. La boîte indique le 25^e et le 75^e percentile. Les ronds indiquent les valeurs extrêmes (IF > 75^e percentile + 1,5 fois la distance interquartile).

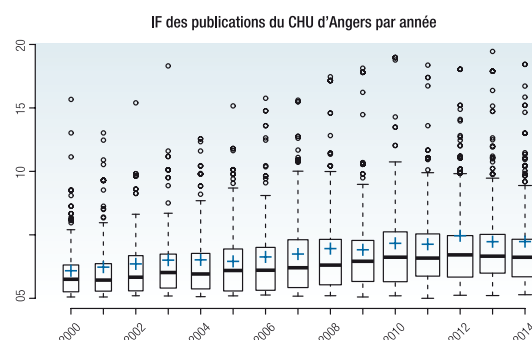
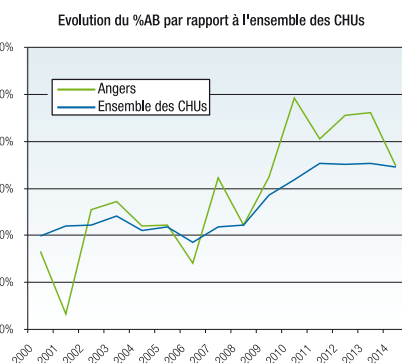


Figure 1b : IF des publications du CHU d'Angers sur la période 2000-2014.

Les publications dans les revues de catégorie AB sont considérées comme celles ayant le plus d'impact scientifique, c'est pourquoi le pourcentage d'articles AB est un élément important pour analyser la qualité de la production d'un établissement. Depuis la mise en place de SIGAPS on constate une nette évolution du % d'article AB : on est passé de 34% à 43% entre 2000 et 2014. Dans le même temps, la part des articles écrits en anglais est passée de 65% à 84%. Ces évolutions traduisent la volonté des chercheurs de publier dans des revues internationales de meilleur impact et l'effet de l'évaluation sur l'activité de publication.

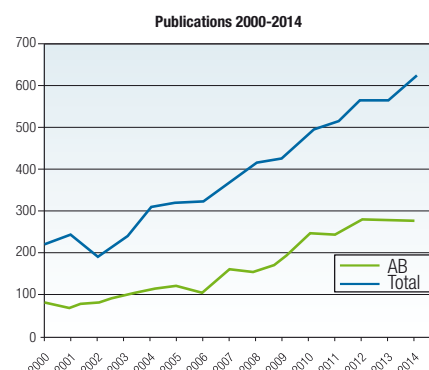
En corollaire, on constate une diminution importante du nombre d'articles classés E ou non classés (34% en 2006, 25% en 2014). Le nombre d'articles avec des rangs d'auteur de 1,2,3, avant dernier et dernier est en augmentation régulière (de 167 en 2000 à 370 en 2014), mais la part de ces articles dans la production du CHU est en baisse régulière (de 82% en 2000 à 62% en 2014). Cela s'explique par le nombre de plus en plus importants d'articles écrits en collaboration avec d'autres établissements français ou étrangers.



Type publication	N=5752	%
Article	4619	80.30
Review	664	11.54
Letter	226	3.93
Comment	153	2.66
Editorial	61	1.06
Congresses	16	0.28
Other	13	0.23

Depuis la 1^{re} campagne SIGAPS de 2007, le CHU se place entre le 16^e et le 18^e rang des CHU français alors qu'au regard du nombre de personnels médicaux il est situé aux alentours de la 25^e place.

Au niveau national, des tableaux d'indicateurs constitués à partir de l'ensemble des données recueillies depuis 2000 vont progressivement être mis à disposition de l'ensemble des établissements. Cela devrait permettre aux établissements d'analyser plus finement leur activité de publication.



Dr Jérôme Boursier

Maître de conférence universitaire - praticien hospitalier, le Dr Jérôme Boursier contribue aujourd'hui à la réputation nationale et internationale du service d'hépatogastroentérologie du CHU d'Angers. Ses travaux sur le diagnostic non invasif des lésions des hépatopathies chroniques ont été repris dans les différents guidelines internationaux.



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

Dr Jérôme Boursier : C'est un stage hospitalier au cours de mon externat qui a fait naître mon intérêt pour cette discipline. Je l'ai donc choisie pour mon internat de spécialité, et plus particulièrement le CHU d'Angers car son service d'hépatogastroentérologie avait une excellente réputation.

Ri² : *Comment la recherche est-elle arrivée dans votre parcours ?*

Dr J. B. : Le service d'hépatogastroentérologie du CHU est très impliqué dans la recherche clinique. C'est tout naturellement que j'ai été confronté à cette activité au cours de mon internat. Mon premier article original, qui était mon sujet de thèse de médecine, portait sur le diagnostic non-invasif de la fibrose hépatique par élastométrie impulsionnelle.

Ri² : *Quelles orientations ont ensuite pris vos investigations ?*

Dr J. B. : La biopsie hépatique, un examen invasif avec un risque de complication grave, a longtemps été la référence pour évaluer les lésions du foie. Nous avons développé des tests sanguins et évalué des appareils d'élastométrie hépatique

pour proposer un diagnostic non-invasif des lésions des hépatopathies chroniques. Grâce à un algorithme associant ces différentes méthodes, nous sommes désormais capables d'estimer de façon précise le degré de fibrose hépatique et ainsi d'orienter la prise en charge des patients sans avoir recours à la biopsie hépatique. Nos travaux ont été valorisés par le dépôt de brevets, et ont été utilisés pour établir les recommandations françaises, européennes et américaines.

Ri² : *Aujourd'hui, quels sont vos projets de recherche en cours ?*

Dr J. B. : Jusqu'alors, notre recherche a été menée essentiellement dans l'hépatite chronique C. Avec l'épidémie mondiale d'obésité, l'hépatopathie dysmétabolique (plus familièrement appelée «maladie du foie gras ») est devenue la première cause de maladie chronique du foie. Notre objectif est désormais d'utiliser notre expertise acquise dans l'hépatite chronique C pour développer et améliorer le diagnostic non-invasif des lésions des hépatopathies dysmétaboliques. Grâce à nos collaborations nationales et internationales, nous disposons de larges bases de données. Au CHU, les services EDN, pneumologie, explorations fonctionnelles vasculaires, radiologie, et histologie se sont fédérés autour de cette thématique (cohorte Metabol).

Ri² : *Vous avez récemment effectué d'une mobilité aux Etats-Unis. Qu'y avez-vous étudié ?*

Dr J. B. : De septembre 2013 à septembre 2014, je suis allé à l'Université de Duke en Caroline du Nord (avec le Pr. Anna Mae Diehl) pour étudier les liens entre le microbiote intestinal et la sévérité des hépatopathies dysmétaboliques. Nous avons constitué une cohorte de patients avec biothèque au CHU d'Angers, et les prélèvements ont été analysés aux Etats-Unis. Les premiers résultats ont été soumis pour publication. Sur la base de ces résultats prometteurs, d'autres travaux sur cette nouvelle thématique ont débuté. ■

En 7 dates :

- 1978 : Naissance à Lille
- 2001 : Nommé interne dans la subdivision d'Angers
- 2005 : Première publication
- 2006 et 2011 : Thèse de médecine puis de Science
- 2011 : Nommé MCU-PH
- 2015 : Habilitation à Diriger des Recherches