

Ri² CHU ANGERS

Recherche Investigation Innovation



ACTUS

L'exploration vasculaire pendant l'effort : la médecine du sport développe son expertise

QUESTION DE RECHERCHE

HEPCIDANE : intérêt du dosage de l'hepcidine pour le diagnostic de la carence martiale en présence d'une anémie en réanimation

PROJET DE RECHERCHE

Papillon : étude sur le positionnement du nouveau-né grand prématuré dans le cocon

FICHE PRATIQUE

De l'ICMJE à Clinicaltrials.gov quel enregistrement pour les essais cliniques ?

PORTRAIT

Pr. Valérie Ugo

EDITO



Les 19 et 20 mai dernier, le CHU d'Angers s'est soumis volontairement à la vague « dite B » du Haut conseil de l'évaluation et de la recherche pour l'enseignement supérieur (HCERES).

A cette occasion, le CHU d'Angers a pu mettre en avant des performances visibles en matière de recherche, avec notamment :

- des succès récents aux appels d'offres nationaux ;
- un appui aux cliniciens chercheurs par notre maison de la recherche, y compris sur le versant de la détection de la valorisation ;
- le développement d'un guichet unique pour les partenaires industriels ;
- l'insertion dans le réseau HUGO qui fédère les hôpitaux universitaires du Grand Ouest.

Sans attendre la publication du rapport du HCERES, et sans préjuger de son contenu, je tiens à adresser mes vives et chaleureuses félicitations aux équipes de la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) et à son président le Pr. Alain Mercat, et à les encourager à poursuivre le travail accompli.

Je salue également la nomination du Pr. Isabelle Pellier comme responsable adjointe de la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation.

Ce travail d'équipe, en lien étroit également avec la direction des affaires médicales, de la recherche et de l'innovation est gage, j'en suis certain, de nouveaux succès à venir !

Yann Bubien
Directeur général

Comité de rédaction :

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

Directeur de la publication : Yann Bubien

Rédacteur en chef : Pr. Alain Mercat

Rédacteur en chef adjoint : Pr. Jean-Pierre Benoit

Responsable de rédaction : Anita Rénier

Responsable de rédaction adjoint : Jean-Marie
Chrétien

Secrétaire de rédaction : Nolwenn Guillou

Responsable graphique : Ingrid Hervieu

Ont participé à ce numéro :

Pr. Pierre Abraham ; Elodie De Baets ; Dr Antoine Bruneau ;
Pr. Sigismond Lasocki ; Dr Jean-Michel Lemée ;
Charlotte Marchais ; Pr. Valérie Ugo.

Ri² CHU ANGERS

Rédaction : 4 rue Larrey - 49933 ANGERS cedex 9
Tél. : 02 41 35 53 33 - 02 41 35 77 05
directioncommunication@chu-angers.fr
ou recherche-clinique@chu-angers.fr
Revue tirée à 3 100 exemplaires et distribuée
gratuitement au personnel du CHU d'Angers et aux
médecins libéraux du Maine-et-Loire, Mayenne et Sarthe.

N° ISSN 2268-6835

Dépôt légal : juillet 2016

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.

HEPCIDANE : intérêt du dosage de l'hepcidine pour le diagnostic de la carence martiale en présence d'une anémie en réanimation

Pr. Sigismond Lasocki, chef du pôle C (département d'anesthésie-réanimation et département de médecine d'urgence)

Le fer est l'oligo-élément le plus important de l'organisme en termes de quantité mais également de fonction. C'est lui qui permet le transport de l'oxygène au sein de l'hémoglobine mais aussi des mitochondries, où il joue un rôle direct pour la production d'énergie. La carence en fer, ou carence martiale, est donc responsable d'anémie mais aussi de fatigue ou de faiblesse musculaire.

L'anémie est extrêmement fréquente chez les patients de réanimation, avec 60 % des patients anémiques à l'admission et plus de 80 % à la sortie de réanimation. Cette anémie de réanimation est liée à l'inflammation mais également à des spoliations sanguines et donc à des pertes en fer. Aussi il est attendu que la carence martiale soit fréquente à l'admission et surtout à la sortie de réanimation. Cette carence martiale pourrait avoir un rôle délétère sur la récupération des patients.

Une équipe du secteur de réanimation a développé un modèle murin d'anémie de réanimation afin d'explorer le métabolisme du fer et sa régulation dans cette situation complexe associant inflammation et carence martiale. Il était alors considéré que le fer ne pouvait pas être utilisé comme thérapeutique, du fait de cette inflammation.

Les chercheurs ont pu montrer que l'hormone régulant le métabolisme du fer, l'hepcidine, peut en fait être réprimée dans ces situations, ce qui permet une utilisation du fer. Ces données ont été confirmées sur une étude observationnelle humaine, montrant que l'hepcidine pouvait être diminuée chez les patients de réanimation. Dès lors, le frein "théorique" à l'apport de fer pour le traitement de cette anémie "inflammatoire" était levé.

Fer et génération de stress oxydant

L'équipe a poursuivi ces recherches en montrant, toujours dans ce modèle murin, que le fer pouvait effectivement être efficace et surtout qu'il ne semblait pas toxique. Le fer est en effet capable de produire du stress oxydant, qui peut altérer les membranes cellulaires et ainsi potentiellement aggraver les défaillances d'organes. Dans ce modèle animal, les chercheurs du CHU ont montré qu'en fait l'inflammation semble protectrice vis-à-vis de la génération de stress oxydant (et par ailleurs qu'il n'y avait pas d'aggravation du sepsis). Ces données animales ont également été confirmées dans une étude humaine réalisée en partie au CHU d'Angers. La génération de stress oxydant induit par une perfusion de fer chez des patients de réanimation et chez des volontaires sains a été comparée. Cette étude, financée en partie grâce à un appel d'offre interne du CHU, a confirmé qu'il n'y avait pas plus de stress oxydant chez les patients, avec même une moindre baisse de leurs défenses anti-oxydantes.

Ayant validé sur des expérimentations précliniques et dans des études cliniques le rationnel pour traiter l'anémie et la carence martiale des patients de réanimation, cette recherche s'est poursuivie par la mise en place d'une étude multicentrique (Angers-réanimations chirurgicales et médicale-,



Montpellier, Nantes, Paris, Rennes, Tours) visant à évaluer l'intérêt du dosage de l'hepcidine pour le diagnostic (et le traitement) de la carence martiale pour améliorer la réhabilitation après un séjour de réanimation : l'étude HEPCIDANE.

En effet, le diagnostic de la carence martiale à l'aide des outils biologiques habituels (dosages de la ferritine et de la saturation de la transferrine) est très difficile chez les patients de réanimation, avec moins de 10 % de carence martiale observée.

Pour cette étude, l'équipe inclut des patients adultes ayant eu un séjour de réanimation d'au moins 5 jours et dont la sortie de réanimation est prévue à court terme. Un prélèvement sanguin est réalisé pour le dosage de l'hepcidine par spectrométrie de masse. Les patients sont alors randomisés en 2 bras : "standard" (diagnostic de la carence martiale porté sur le dosage de ferritine) et "hepcidine" (diagnostic de la carence martiale porté sur le dosage de l'hepcidine). Dans les deux bras le traitement de la carence martiale repose sur une injection de fer intraveineux.

Améliorer la réadaptation

L'hypothèse testée est que le diagnostic (et le traitement de la carence martiale) permettra de traiter l'anémie et de réduire la fatigue des patients. L'objectif est d'améliorer la réadaptation des patients et réduire la durée d'hospitalisation dans les 90 jours suivant la sortie de réanimation (critère de jugement principal). Parallèlement à cette durée de séjour, une analyse médico-économique prenant en compte les coûts directs de traitement de l'anémie sera réalisée. Les chercheurs évalueront également l'impact de cette stratégie diagnostique et thérapeutique sur l'anémie, la carence martiale et la fatigue à 15 jours, 1 mois et 3 mois de la sortie de réanimation.

Cette étude, financée grâce à un STIC de 2012, a débuté en août 2014 et touche à son terme (plus de 380 patients ont été inclus sur les 400 prévus). Elle devrait donner des informations pertinentes, y compris sur l'intérêt médico-économique, de cette stratégie. Ce dosage de l'hepcidine pourrait alors être proposé dans toutes les anémies inflammatoires pour faire le diagnostic d'une carence martiale associée.

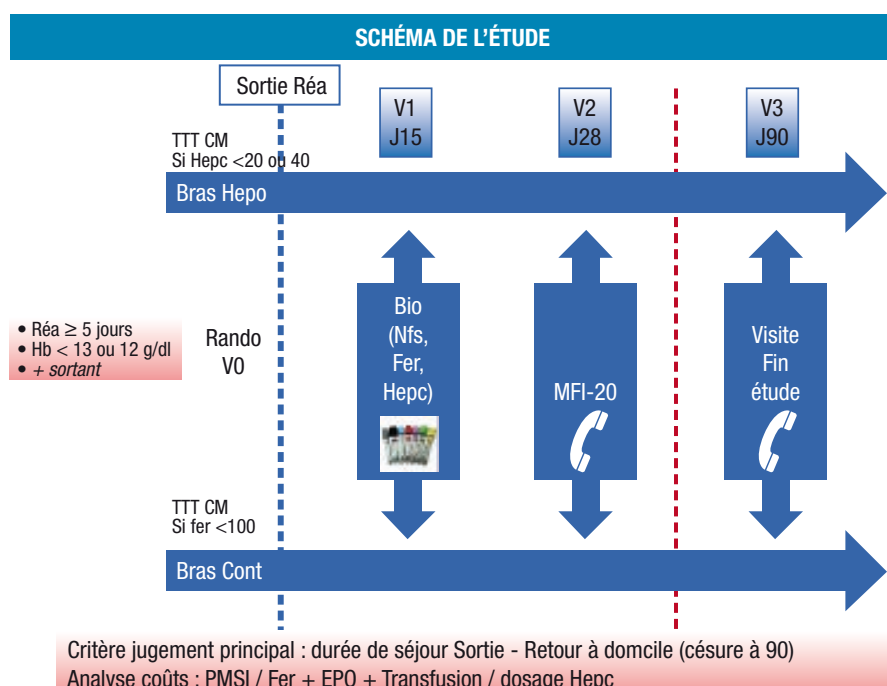
Pour le moment, l'équipe de recherche a observé que plus de 50% des patients sont carencés sur les données de l'hepcidine contre moins de 10% sur le dosage de la ferritine, validant les données antérieures montrant que l'hepcidine pouvait être réprimée chez les patients de réanimation. ■

PROM9190 HEPCIDANE RECOMMANDATIONS DE TRAITEMENT EN FONCTION DU DOSAGE DE L'HEPCIDINE											
HEPCIDINE < 20 µg/l (carence martiale absolue)	HEPCIDINE = [20-41] µg/l	HEPCIDINE > 41 µg/l									
FER Carboxymaltose ferrique (FERINJECT®)	FER + EPO FERINJECT® + EPREX® (Epoetin-α)	PAS DE TRAITEMENT (contrôle à 1 semaine si encore en réanimation)									
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>Poids < 70 kg</th><th>Poids ≥ 70 kg</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hb ≥ 10 g/dl</td><td>1000 mg IVL 15 min</td><td>1000 mg IVL 15 + 500 mg IVL 15 à J+7</td></tr> <tr> <td>Hb < 10 g/dl</td><td>1000 mg IVL 15 + 500 mg IVL 15 à J+7</td><td>1000 mg IVL 15 + 1000 mg IVL 15 à J+7</td></tr> </tbody> </table>		Poids < 70 kg	Poids ≥ 70 kg	Hb ≥ 10 g/dl	1000 mg IVL 15 min	1000 mg IVL 15 + 500 mg IVL 15 à J+7	Hb < 10 g/dl	1000 mg IVL 15 + 500 mg IVL 15 à J+7	1000 mg IVL 15 + 1000 mg IVL 15 à J+7	EPREX® 40.000 UI en sc / sem jusqu'à la sortie Arrêter si Hb ≥ 12 g/dl FERINJECT® 1000 mg IVL 15 min avec 1^{re} injection EPO puis 500 mg avec la seconde puis stop.	
	Poids < 70 kg	Poids ≥ 70 kg									
Hb ≥ 10 g/dl	1000 mg IVL 15 min	1000 mg IVL 15 + 500 mg IVL 15 à J+7									
Hb < 10 g/dl	1000 mg IVL 15 + 500 mg IVL 15 à J+7	1000 mg IVL 15 + 1000 mg IVL 15 à J+7									
Option : Complexe hydroxyde ferrique - saccharose (VENOFER®) Dose totale nécessaire = Déficit en Fer total DÉFICIT EN FER TOTAL (mg) [Poids corporel x (Hb cible - Hb actuelle) x 2,4**] + 500 mg de réserves de Fer * Hb cible = 12 g/dl ** Facteur 2,4 = 0,0034 x 0,07 x 1000 x 10 Pds corporel (kg) ; Hb (g/dl) => VENOFER® 300 mg IVSE 120 min puis 200 mg IVSE 120 min à 48h d'intervalle jusqu'à la dose totale calculée.	Option : VENOFER® + EPREX® EPREX® 40.000 UI en sc / sem jusqu'à la sortie Arrêter si Hb ≥ 12 g/dl VENOFER® 300 mg IVSE 120 min, puis 6 x 200 mg IVSE 120 min à 48h d'intervalle										
	Alternative : Darbepoetina (ARANESP®) : 0,75 µg/kg une fois										

Algorithme de traitement en fonction du dosage d'hepcidine



Pr. Sigismond Lasocki



Papillon : étude sur le positionnement du nouveau-né grand prématuré dans le cocon

Charlotte Marchais et Elodie De Baets, Infirmières puéricultrices, réanimation et médecine néonatale du CHU d'Angers

Chaque année, en France, 10 000 enfants naissent grands prématurés, c'est-à-dire avant 33 semaines d'aménorrhée. C'est 15 % de plus qu'il y a 10 ans. Afin d'améliorer la prise en charge et le devenir de ces nouveau-nés, les pratiques en néonatalogie conduisent, aujourd'hui, les soignants à mettre en œuvre un ensemble de stratégies environnementales et comportementales appelé "soins de soutien au développement". L'intérêt et les bénéfices de cette philosophie de soins sont largement démontrés par des recherches scientifiques réalisées ces dernières années.

L'un des objectifs principaux de cette approche est de faciliter l'évolution des fonctions psychomotrices du prématuré en lui assurant d'une part, un positionnement fonctionnel et confortable et d'autre part, une prévention optimale des troubles orthopédiques. Dans le cas d'une naissance prématurée, le nouveau-né n'a pas bénéficié de la flexion "physiologique" liée au manque d'espace *in utero* et fondamentale pour le développement normal des mouvements et du contrôle global du corps. Du fait d'une immaturité de sa masse musculaire



Charlotte Marchais (gauche) et Elodie De Baets

et de son tonus, il est incapable de lutter contre la force gravitationnelle. Sa mobilité est réduite et il subit la posture imposée. Sans soutien postural, le nouveau-né prématuré adopte des attitudes inadéquates et responsables, si elles perdurent, de séquelles motrices. Différents dispositifs existent sur le marché du matériel médical. Parce qu'ils sont inadaptés à la grande prématurité ou ne satisfont pas complètement les principes de prévention posturale, de très nombreux services sont amenés à créer un "cocon artisanal". Cette démarche induit une hétérogénéité dans la réalisation des cocons entre les services voire dans une même unité.

Alors que l'utilisation de "cocons artisanaux" semble une norme répandue en France, l'adéquation entre l'installation de nouveau-nés prématurés dans ces dispositifs et les recommandations de bonnes pratiques n'a jamais été objectivée. Dans ce contexte, il apparaît intéressant d'étudier le rapport entre l'aptitude à réaliser un cocon et la qualité du maintien de l'enfant prématuré dans une position optimale. C'est ainsi qu'est née au CHU d'Angers l'étude observationnelle et prospective Papillon. Son objectif principal est d'évaluer le taux

d'installation en décubitus latéral conforme aux recommandations, chez les enfants âgés de 26 à 33 semaines d'aménorrhée, ou de poids inférieur à 1 200 g, en utilisant la technique habituelle du service. Cette recherche paramédicale est possible grâce au financement obtenu lors de l'appel d'offre interne 2014 de l'établissement.

Une grille d'observation créée pour les besoins de l'étude permet d'évaluer la qualité de l'installation. Les critères étudiés concernent le cocon et le positionnement de l'enfant. Fin 2015, 198 observations étaient réalisées. Les données ont été saisies. L'analyse statistique va débuter.

Cette étude permettra d'apporter des données objectives quant à l'installation des nouveau-nés prématurés en réanimation et médecine néonatales au CHU d'Angers, afin de diminuer le nombre d'enfants mal installés. Le projet sera aussi une opportunité pour explorer les facteurs associés à une installation non conforme aux recommandations afin de pouvoir les corriger. Intégrer la grille d'observation de manière quotidienne dans les soins et réfléchir autour de la création d'un nouveau dispositif de soutien de posture font aussi partie des objectifs. ■

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Score d'installation, noté sur 20 points, évalué au moment de l'installation de l'enfant puis à H1,5 et H3

Critères étudiés lors de l'observation :

Evaluation du cocon :

- Rigidité du cocon
- Hauteur du cocon au niveau des épaules
- Hauteur du cocon au niveau du bassin et des jambes
- Longueur du cocon
- Largeur du cocon
- Fermeture du cocon à la tête

Evaluation du positionnement :

- Position de la tête
- Position des épaules
- Position des bras et des mains
- Position du dos et du bassin
- Position des jambes et pieds

L'exploration vasculaire pendant l'effort : la médecine du sport développe son expertise

Pr. Pierre Abraham, chef du service médecine du sport

Les interactions entre les troubles vasculaires et l'activité physique sont la spécialité du service de médecine du sport du CHU. Derrière la thématique "vaisseaux et exercice", l'équipe a développé ces dernières années une expertise allant du diagnostic à l'exploration fonctionnelle.

Le vaisseau est un élément central qui permet l'activité physique. Toute contraction musculaire nécessite un apport d'énergie et, dans un même temps, produit de l'oxygène nécessaire pour brûler cette énergie. Les substrats, comme l'oxygène, doivent être apportés par le sang car ils ne sont pas disponibles dans les tissus. Au niveau des muscles sollicités, il existe donc une relation rigoureusement linéaire entre le niveau d'exercice fourni et le débit sanguin. *De facto*, tout ce qui viendra perturber l'apport sanguin aux muscles actifs aura pour conséquence de limiter la capacité d'effort.

Au repos, seuls des rétrécissements artériels très sévères viendront en toute logique modifier le débit. Par contre, en situation d'exercice, des rétrécissements plus modérés pourront devenir gênants pour l'individu.

Fin des années 80, Angers a été le lieu de référence internationale pour la pathologie vasculaire du sportif de haut niveau, avec la description et la prise en charge de l'endofibrose du cycliste, pathologie spécifique du sportif de très haut niveau. Après le départ du Professeur Chevalier, pionnier de cette maladie, le laboratoire angevin est resté centre de référence pour les pathologies induites par le sport et l'exploration de celles-ci.

L'exploration pendant l'effort : une piste majeure

Si le fait que l'apparition d'une pathologie vasculaire peut être responsable d'une gêne à l'effort semble évident pour tous les cliniciens, l'idée que l'exploration fonctionnelle des troubles vasculaires nécessite la situation d'exercice reste encore une idée très peu répandue. Ne pas éliminer une angine de poitrine par un électrocardiogramme de repos ou une maladie respiratoire par une courbe débit/ volume de repos est une logique acquise. Or, dans le domaine vasculaire il est encore assez fréquent que la normalité des examens au repos conduise à éliminer

un trouble vasculaire comme étant la cause d'une gêne à l'exercice. Le plateau d'explorations fonctionnelles d'exercice du CHU a développé progressivement son expertise pour l'exploration fonctionnelle d'exercice dans le domaine vasculaire chez les patients plus âgés.

Un des points clés, que sous-tend cette interaction entre vaisseaux et exercice, tient au fait que la maladie artérielle est d'évolution très progressive dans la vie. Le deuxième point est le fait que pour un rétrécissement artériel donné, plus le débit dans l'artère est important, plus les conséquences hémodynamiques et cliniques du rétrécissement seront élevées. Ainsi, des lésions artérielles peu sévères vont pouvoir donner des symptômes à l'effort alors qu'elles resteront asymptomatiques au repos. L'augmentation de l'activité physique dans la population conduit donc de nombreux patients à révéler des lésions artérielles lors de leur pratique sportive. Il ne s'agit pas de maladie artérielle galopante et grave, mais plus souvent d'un vieillissement plus ou moins naturel des artères qui resteraient asymptomatiques chez les patients sédentaires.

Les mesures d'oxymétrie à la marche

Au travers de projets de recherche portant sur les mesures de tension artérielle post

effort, le laboratoire dispose maintenant d'un moyen diagnostic efficace de ces lésions révélées chez les sujets souvent cinquantenaires et actifs.

Un autre axe de recherche porte sur le développement et le perfectionnement des mesures d'oxymétrie à la marche. La technique d'oxymétrie est relativement ancienne mais son utilisation était le plus souvent limitée à des mesures de repos lors des troubles vasculaires graves. Le laboratoire a été le pionnier du développement de ces techniques à l'effort, en collaboration avec l'école supérieure d'électronique de l'Ouest. Au travers d'un projet de recherche multicentrique, cette technique est en pleine essor dans de nombreux hôpitaux universitaires en France.

Enfin, l'exploration veineuse d'exercice, rendue difficile par l'interdiction de l'utilisation des jauges de mercure dans le domaine médical, est restée ces dernières années le parent pauvre de l'exploration vasculaire à l'effort. Le plateau angevin est en cours de développement et de perfectionnement d'une nouvelle technique de pléthysmographie par jauge polymère électro-active. Ainsi, le plateau d'explorations d'exercice et le service des explorations vasculaires du CHU restent un lieu créatif privilégié dans l'exploration fonctionnelle des troubles vasculaires à l'effort.

L'activité physique contre les obstacles vasculaires

L'interaction activité physique et vaisseau ne s'arrête pas là. Paradoxalement, si la présence d'anomalie vasculaire perturbe la capacité d'effort, l'activité physique régulière prolongée est capable de lutter contre les obstacles vasculaires. Cette adaptation à une anomalie vasculaire sert de base à la rééducation dans le domaine de l'artériopathie. Les effets de l'activité physique sont décrits comme favorisant le développement de collatéral artériel et vont bien au-delà de cette possible angiogenèse, ils sont aussi liés à des adaptations métaboliques hormonales ou neuronales. La réadaptation vasculaire reste l'outil le plus performant à long terme, même si ces résultats sont souvent moins spectaculaires qu'une prise en charge par revascularisation ou par chirurgie. En effet, outre que le bénéfice fonctionnel est du même ordre que le bénéfice chirurgical à long terme, l'amélioration de l'hygiène de vie induite par une prise en charge pluridisciplinaire telle qu'elle peut être pratiquée dans un centre de réadaptation fonctionnelle (comme celui des Capucins) est très bénéfique en termes de facteurs de risque et pour lutter contre la mortalité cardio-vasculaire. En effet, l'arthériopathie des membres inférieurs souvent considérée comme une maladie peu grave par rapport à d'autres atteintes s'accompagne d'une mortalité de 5 % par an. ■

3 QUESTIONS À :

Antoine Bruneau,
PH en explorations fonctionnelles
d'effort et médecine du sport



Pouvez-vous présenter le service de médecine du sport ?

C'est un service à la fois d'explorations fonctionnelles et une consultation de traumatologie du sport qui s'adresse aux patients qui pratiquent une activité physique quel qu'en soit le niveau. La plupart des patients sont adressés par leur médecin généraliste ou par un spécialiste. Près de la moitié sont des malades. Au total, nous comptabilisons plus de 2500 consultations par an. La plupart du temps les sportifs viennent nous consulter lorsqu'un problème survient à l'effort. Il arrive aussi qu'ils viennent en consultation directe, notamment pour l'aide à l'entraînement. Certains sportifs professionnels ou de haut niveau viennent aussi dans le cadre de convention de suivi avec des fédérations ou des clubs sportifs, ou bien sur les conseils de leur médecin d'équipe.

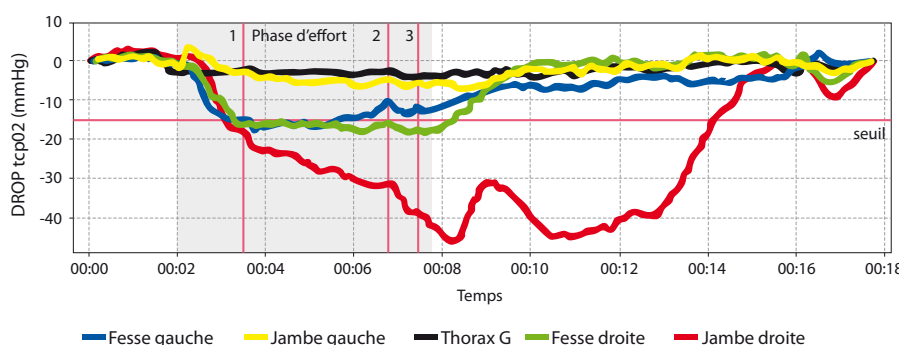
Autour de quoi s'articule l'activité de recherche dans le service ?

Essentiellement autour d'une thématique vasculaire, artérielle et veineuse, sur le devenir des patients présentant des facteurs de risque cardio-vasculaire (étude VICTOR) ou des signes d'intolérance d'effort supposés d'origine veineuse (étude VEINEX). Nous avons également des projets sur l'intolérance musculaire liée aux maladies métaboliques en lien avec le service de biologie et les services de médecine interne. Par ailleurs de nombreux travaux sur l'oxymétrie d'exercice sont issus de l'unité même si je n'y participe pas directement.

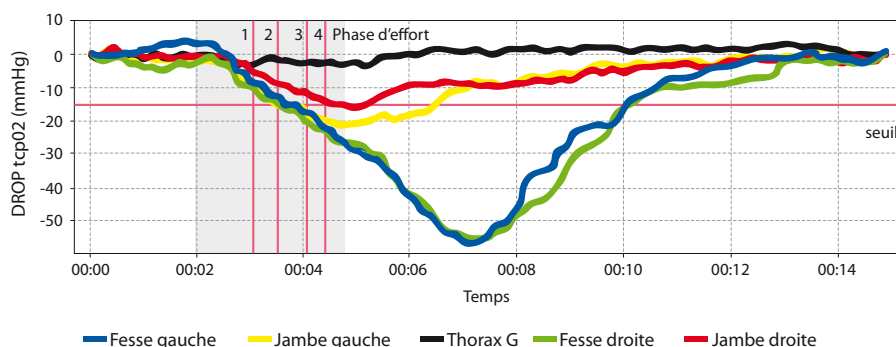
Quels sont, dans les années qui viennent, vos projets pour le plateau d'explorations d'exercice que vous animez ?

Outre l'activité clinique, en plus de la poursuite de l'expertise actuelle vasculaire, nous souhaitons développer l'activité d'évaluation et de recherche en biomécanique en lien avec l'analyse du mouvement. Cette activité apportera un plus au site en collaboration avec les autres services, cliniques, de radiologie et d'exploration fonctionnelle.

Ischémie d'effort prédominante en jambe gauche à la marche



Ischémie proximale (des deux fesses) à la marche comme cela peut être fréquemment observé au cours des pontages aorto-bi-fémoraux



Etude multimodale de la zone péritumorale des glioblastomes

Dr Jean-Michel Lemée - interne en neurochirurgie et chercheur en post-doctorat au sein de l'unité INSERM 1066 "Micro - et nano-médecines biomimétiques"



Dr Jean-Michel Lemée

Les glioblastomes sont les tumeurs cérébrales les plus fréquentes et les plus agressives. Leur pronostic reste sombre car malgré une prise en charge associant une chirurgie puis des séances de radiothérapie et de chimiothérapie, elles récidivent, le plus souvent en bordure de la zone de résection chirurgicale, aussi appelée zone péritumorale.

La première partie du travail de thèse porté par le Dr Jean-Michel Lemée, sous la direction du Pr. Philippe Menei, chef du service de Neurochirurgie, et du Dr Anne Clavreul a consisté à étudier cette zone péritumorale, afin de mieux comprendre les mécanismes de progression et de récurrence des glioblastomes. L'équipe de recherche a opté pour une approche multimodale grâce à un éventail de techniques comprenant des procédures de routine, des techniques de biologie moléculaire et des techniques permettant l'étude du contenu en ADN, ARN et protéines des tissus.

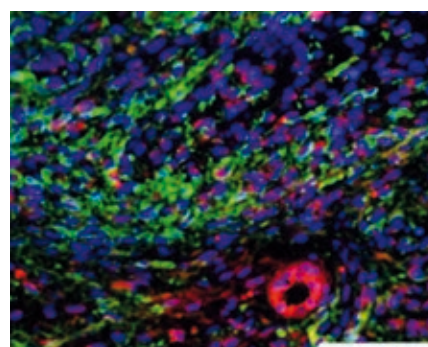
Cette approche multimodale originale a permis de démontrer que la zone péritumorale des glioblastomes, dont l'aspect est à première vue similaire au tissu cérébral sain, possède en fait des caractéristiques qui lui sont propres, comme la présence d'un phénotype particulier de cellules tumorales infiltrantes et de cellules stromales et un profil protéique spécifique.

L'équipe a également étudié la zone tumorale des glioblastomes en comparant le contenu en ARN et en protéines, permettant de détecter une faible correspondance. Cette discordance est assez paradoxale car les protéines sont normalement fabriquées par lecture de l'ARN par les ribosomes. Elle s'explique par des modifications pathologiques du fonctionnement cellulaire, susceptibles de constituer de nouvelles cibles de traitement des glioblastomes.

Ce travail de thèse a également été l'occasion de développer de nouvelles techniques d'imagerie pour optimiser la résection chirurgicale des glioblastomes et de préserver les capacités fonctionnelles des patients opérés en chirurgie éveillée d'une tumeur cérébrale. L'équipe a développé un prototype d'imageur de speckle laser permettant d'étudier le flux sanguin à la surface du cerveau et d'en déduire le fonctionnement de différentes zones du cerveau lors de la chirurgie. Ce prototype, développé grâce un financement de la Société française de neurochirurgie, est actuellement en phase de test chez l'animal.

L'ensemble de ce travail de thèse a été valorisé par 4 publications dans des revues scientifiques de niveau international et récompensé par un prix de l'Académie Nationale de Chirurgie.

L'étude de la zone péritumorale du glioblastome se poursuivra par l'étude des glioblastomes et de leur périphérie par des techniques de séquençages d'ADN de nouvelle génération. Celles-ci ouvriront la porte à la détection de biomarqueurs spécifiques ainsi qu'au développement de nouvelles thérapies, grâce au soutien financier du CHU d'Angers. Le développement du prototype d'imageur de speckle laser ainsi que ses applications à la chirurgie des tumeurs cérébrales sera aussi lui aussi poursuivi grâce au prix de l'Académie nationale de chirurgie. ■



Validation par immunofluorescence de l'expression de la cristalline αB (en vert) dans la zone péritumorale. (vaisseaux en rouge et noyaux des cellules en bleu).

A PROPOS DE L'ÉTUDE

L'unité Micro et Nanomédecines Biomimétiques (MINT) UMR-S 1066, dirigée par le Pr. Benoit, regroupe différents domaines de recherche centrés sur la conception de vecteurs nanométriques destinés à véhiculer des principes actifs thérapeutiques ou des molécules pour l'imagerie.

Intratumoral heterogeneity in glioblastoma: don't forget the peritumoral brain zone. Lemée JM, Clavreul A, Menei P, Neuro Oncol. 2015 Oct;17(10):1322-32

De l'ICMJE à Clinicaltrials.gov quel enregistrement pour les essais cliniques ?

L'enregistrement dans la base ClinicalTrials fait, depuis quelques années, parti du quotidien des équipes d'investigation. Le N° ClinicalTrials est un item Sigrec et est demandé par la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) pour le suivi des PHRC. A quoi sert ce numéro ? D'où vient-il ?

1978 : le groupe de "Vancouver"

Au début des années 1970, une réflexion est menée par les éditeurs de journaux pour aboutir à un format commun des bibliographies. Ce groupe initialement appelé "International Steering committee" est devenu "the International Committee of Medical Journal Editors" (ICMJE). Il a donné naissance à une liste de prérequis pour la publication dans les journaux biomédicaux (*Uniform Requirements for Manuscripts* - URM). Au milieu des années 80, l'attention de l'ICMJE s'est portée sur des questions éthiques telles que : rôle des auteurs, publications multiples, conflits d'intérêts, fraudes... Les directives des 11 membres de l'ICMJE sont actuellement adoptées par plusieurs centaines de revues.

2000 : Clinicaltrials.gov

En 1997, le *Food and Drug Administration Modernization Act*, impose au National Institute of Health de mettre en place un registre des essais publics ou privés portant notamment sur les essais de médicaments pour les patients atteints de maladies graves ou mortelles. Ce registre est destiné aux professionnels et aux patients. Le 29 février 2000, le NIH met en ligne le site *ClinicalTrials.gov*. Aux USA, l'enregistrement est obligatoire pour toutes les études observationnelles ou interventionnelles portant sur un médicament, un produit biologique ou un dispositif médical.

L'objectif de l'enregistrement, dans une base indépendante et publique est de

disposer d'une information complète sur l'existence de toutes les études cliniques, y compris celles qui auront un résultat négatif. La communauté publique et médicale est ainsi informée des recherches en cours et cela évite de reproduire inutilement des recherches.

1^{er} juillet 2005 : déclaration obligatoire des "essais cliniques" avant publication

Depuis 2005, l'ICMJE exige des auteurs que les essais cliniques soient enregistrés dans une base de données publique, gratuite et gérée par une organisation à but non-lucratif avant la 1^{re} inclusion d'un patient.

L'ICMJE a adopté la définition des essais cliniques interventionnels du WHO (World health organization) qui est plus large que la définition française ; il s'agit de tous les projets de recherche qui assignent de façon prospective des sujets humains à une intervention ou à un groupe de comparaison pour étudier la relation entre l'intervention et les résultats pour la santé. Par exemple, une étude randomisée d'intervention auprès du corps médical pour étudier l'impact sur la prise en charge des patients de deux techniques de rappel des bonnes pratiques est considérée comme un essai clinique interventionnel par l'ICMJE.

L'ICMJE encourage également l'enregistrement des études observationnelles.

Suite à la mise en place de *ClinicalTrials.gov* et de l'obligation d'enregistrement par l'ICMJE, il a été montré récemment que le taux d'essais négatifs publiés dans les 4 plus grandes revues (JAMA, Lancet, NEJM, BMJ) est passé de 27,3% en 2000 à 42,2% en 2014.

Les pré-requis imposés par l'ICMJE limitent de fait l'enregistrement à ClinicalTrials.gov et aux registres certifiés par l'OMS (*World Health Organisation* - WHO). En Europe, les Pays-Bas et l'Allemagne sont les seuls pays à disposer de tels registres. Le site de déclaration de l'Agence Européenne du Médicament est utilisable pour les essais portant sur le médicament depuis 2011.

Pour le reste des recherches menées en France, il n'y a actuellement pas d'autre solution que l'enregistrement dans *ClinicalTrials.gov*.

Ne pas avoir enregistré avant la 1^{re} inclusion toute étude clinique expose à ne pas pouvoir publier l'article correspondant dans l'une des revues qui respecte les recommandations de l'ICMJE. En conclusion, déclarez toutes vos études dans *ClinicalTrials.gov*. ■

LES 11 MEMBRES DE L'ICMJE

Annals of Internal Medicine, BMJ, Chinese Medical Journal, Deutsches Ärzteblatt (German Medical Journal), Ethiopian Journal of Health Sciences, JAMA, NEJM, New Zealand Medical Journal, The Lancet, PLOS Medicine, and Ugeskrift for Laeger (Danish Medical Journal)

EN PRATIQUE AU CHU D'ANGERS :

- Prendre contact avec la DRCI
- Disposer d'un avis CPP ou d'un comité d'éthique
- Renseigner ClinicalTrials.gov (les items requis par l'ICMJE sont indiqués)

Ne pas oublier de mettre à jour ClinicalTrials :

- Début des inclusions
- Fin des inclusions
- Modifications des critères de jugements ou d'inclusion.

RÉSULTATS DES APPELS D'OFFRE 2015

Le dynamisme des équipes du CHU en matière de recherche clinique, à de nouveau, été reconnu en 2015, avec 9 projets retenus dans le cadre de l'appel d'offre interne et 8 autres dans le cadre des appels nationaux et régionaux. Les succès auront été au rendez-vous cette année pour l'ensemble de l'établissement.

Résultats de l'appel d'offre interne

Investigateurs	Projets de recherche
7 projets médicaux	
Dr Jérôme Boursier <i>Hépatogastro-entérologie</i>	Influence des interactions entre profil nutritionnel et microbiote intestinal sur la sévérité des hépatopathies chroniques dysmétaboliques : étude MétaNutriNASH
Dr Jean-François Hamel-Broza <i>Epidémiologie</i>	FIDÉLITE : (Fonctionnement Différentiel de l'ITEM : diagnostic et prise en charge par modèles à classes latentes)
Dr Bénédicte Lelièvre <i>Pharmacologie</i>	Test ex-vivo de sensibilité des cellules leucémiques aux chimiothérapies
Dr Jean-Michel Lemée <i>Neurochirurgie</i>	Analyse de l'évolution clonale des glioblastomes à la récurrence
Dr Stéphanie Leruez <i>Ophthalmologie</i>	GLAUCOMITOGEN - Biomarqueurs mitochondriaux du glaucome
Dr Thomas Moumneh <i>Médecine d'urgence</i>	Evaluation de la règle CARE pour exclure l'hypothèse d'un syndrome coronarien aigu chez les patients se présentant aux urgences pour douleur thoracique
Dr Loukman Omarjee <i>Explorations vasculaires</i>	Etude préliminaire sur l'Efficacité aigüe du Sildénafil sur le temps de marche chez les patients atteints d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs de stade II présentant une claudication artérielle.
2 projets paramédicaux	
Christelle Roux	Evaluation de l'utilisation de la fistule artério-veineuse pour l'administration de traitement intra-veineux chez le transplanté rénal - PERFAV
Xavier Verger	Evaluation de l'impact sur la douleur du toucher relationnel au cours d'une ponction artérielle en réanimation

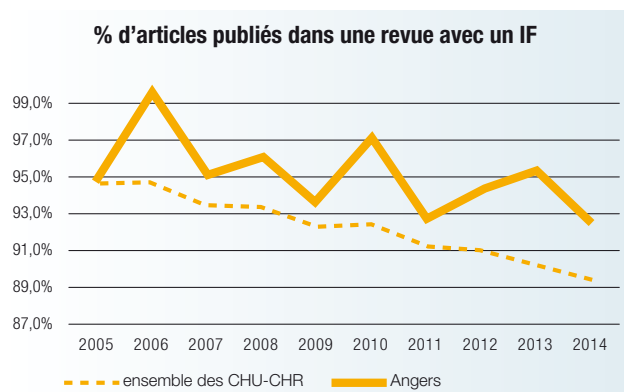
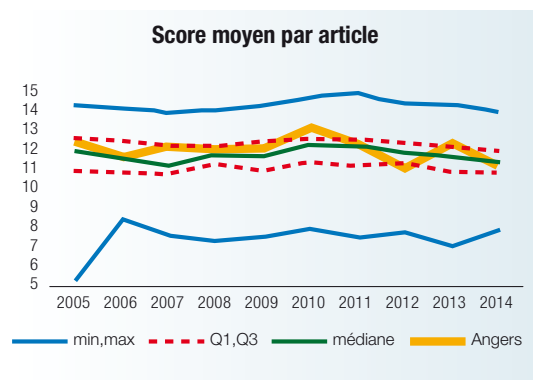
Résultats des appels d'offre nationaux et inter-régionaux

Investigateurs	Projets de recherche
7 projets médicaux	
Dr Carmen Cristina Belizna <i>Médecine interne - (national)</i>	PAPIRUS Plaquenil <i>versus</i> Placebo : Incidence sur la Récidive thrombotique dans le SAPL primaire
Pr. Sigismond Lasocki <i>Anesthésie réanimation - (national)</i>	HiFIT Intérêt du fer intraveineux et de l'acide tranexamique pour réduire la transfusion après fracture du col
Dr Loukman Omarjee <i>Explorations vasculaires - (national)</i>	VALSTAR Efficacité du Sildénafil sur la morbidité des patients atteints d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs et présentant une claudication intermittente
Pr. Pierre-Marie Roy <i>Médecine d'urgence - (national)</i>	HOME Hospitalisation Ou prise en charge à la Maison des patients ayant une Embolie pulmonaire : essai contrôlé randomisé
Pr. Loïc Sentilhes <i>Gynécologie - obstétrique - (national)</i>	TRAAPCD Acide tranexamique pour la prévention de l'hémorragie du postpartum après un accouchement par césarienne : une étude multicentrique randomisée en double aveugle contre placebo
Dr François Beloncle <i>Réanimation médicale - (inter-régional)</i>	Mesure de la clearance plasmatique du iohexol chez les patients sortant de réanimation après insuffisance rénale aiguë.
Dr Thibault Schotte <i>Médecine d'urgence - (inter-régional)</i>	CACAO - Intérêt de l'administration de charbon activé pour les patients ayant un geste invasif reporté dû à un traitement anticoagulant oral direct
1 projet paramédical	
Christelle Roux <i>Néphrologie</i>	EUFV - Evaluation de l'Utilisation de la Fistule Artério-Veineuse en première intention, pour l'administration de traitements intraveineux chez le transplanté rénal

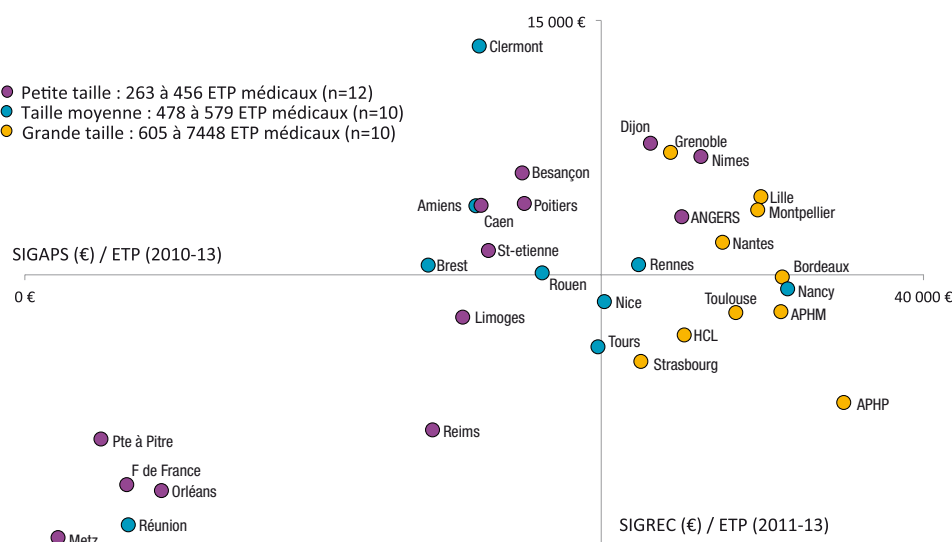
Publications 2005-2014

En février 2016, la cellule bibliométrique du CNCR a publié une analyse bibliométrique de la production des CHU-CHR sur la période 2005-2014 (L Baudoin & P Devos). Dans les 40 pages de ce rapport de nombreux indicateurs sont décrits. Il est rappelé que ceux qui dépendent directement de la taille des établissements ne peuvent pas être utilisés pour les comparer (score Sigaps, nombre d'articles). Les comparaisons doivent donc être basées sur des ratios : pourcentage d'articles AB ou pourcentage d'articles avec un 1^{er}/Dernier auteur de l'établissement ou encore le score moyen par article. Les publications de la période étudiée sont les articles, les reviews et les éditoriaux qui sont les seuls types d'articles pris en compte pour la répartition des MERRI. Les rangs d'investigateurs qui sont apparus à partir de 2008 dans Pubmed n'ont pas été utilisés pour la production de ce rapport.

Une analyse des publications du CHU d'Angers a été conduite sur les mêmes bases. Sur la période 2005-2014, 4 215 publications indexées Pubmed ont été identifiées dont 3 915 (92,9%) sont des articles, des reviews ou des éditoriaux. Bien que le nombre d'articles dans des revues avec un *impact factor* (IF) soit en augmentation régulière, le pourcentage d'articles dans ces revues est en baisse régulière. Cela s'explique par la proportion croissante de publications dans les revues récentes en *Open Access* dont l'accès à l'IF est plus tardif ou qui ne disposeront pas d'IF (impact factor). Après une période de croissance sur 2005-2009, le pourcentage d'articles par rapport au total de la production s'est stabilisé sur la période 2010-2014. Les figures ci-dessous montrent le positionnement du CHU d'Angers par rapport à l'ensemble des CHU-CHR, pour le score moyen par article et pour le pourcentage d'articles publiés dans des revues disposant d'un *impact factor*.



D'autres approches complémentaires à ces indicateurs bibliographiques peuvent être utilisées pour comparer les établissements. Dans le n° 4 de juillet 2014, nous avons proposé de rapporter la production Sigaps et Sigrec au nombre d'ETP médicaux. Cette approche permet de comparer graphiquement la performance des 32 CHU-CHR dans l'activité de production scientifique. La figure ci-dessous montre le positionnement des établissements pour les données MERRI 2015 (Sigaps 2010-2013 et Sigrec 2011-2013) rapporté au nombre moyen d'ETP médicaux sur les mêmes périodes. Ces données suggèrent un effet de masse critique concernant la production bibliographique.



Productivité recherche des 32 CHU-CHR français calculée à partir des ETP médicaux [1] et des données MERRI 2015 [2] (Sigaps 2010-13/ETP 2010-13, Sigrec 2011-13/ETP 2011-13). Les axes se coupent au niveau des médianes : 25 651 € pour Sigaps et 7 714 € pour Sigrec.

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

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

Pr. Valérie Ugo

Médecin hématologue et chef du laboratoire d'hématologie du CHU, le Professeur Valérie Ugo travaille depuis plus de quinze ans sur les syndromes myéloprolifératifs et les mutations associées. Son arrivée à Angers renforce l'expertise locale autour des leucémies et s'intègre à la dynamique globale de recherche autour de ces pathologies.



Ri2 Angers : *Comment êtes-vous arrivée jusqu'à la spécialisation en hématologie clinique ?*

Pr. Valérie Ugo : Dès l'externat les stages et les cours liés à cette discipline m'ont intéressée. J'ai ensuite effectué mon internat en hématologie clinique puis un clinicat à l'Hôtel-Dieu de Paris, dans le service du Pr. Robert Zittoun. Dans cette discipline mixte, où le côté clinique ne peut se passer du laboratoire qui réalise les diagnostics, je me suis de fait orientée vers l'hématologie biologique et la recherche dès le milieu d'internat.

Ri2 : *Sur quel sujet ont porté vos premières recherches ?*

Pr. V. U. : J'ai été initiée à la recherche par des travaux sur la résistance aux chimiothérapies des leucémies aiguës puis sur le cycle cellulaire dans les hémopathies lymphoïdes chroniques. J'ai ensuite réalisé une thèse de science à l'Institut Gustave-Roussy, sur la physiopathologie de la polyglobulie de Vaquez qui est un syndrome myéloprolifératif, soit une forme de leucémie chronique. Avec l'équipe du laboratoire dirigé par William Vainchenker et Nicole Casadevall nous avons découvert que cette maladie était liée à la mutation V617F du gène JAK2. Cette mutation est devenue un marqueur indispensable au diagnostic des patients. C'était en 2005. J'ai ensuite rejoint le laboratoire d'Hématologie du CHU de Brest où il existe une histoire continue de travail sur les syndromes myéloprolifératifs. J'y ai poursuivi mes travaux pendant dix ans.

Ri2 : *Connaissiez-vous le CHU d'Angers avant d'y arriver en 2015 ?*

Pr. V. U. : Oui, Brest et Angers ont des liens forts en matière d'hématologie. Nous sommes plusieurs hématologues angevins à avoir suivi une formation similaire, ce qui crée une synergie de pensée, et nous travaillons dans les mêmes groupes coopérateurs nationaux. De plus dans le cadre du GCS HUGO (Hôpitaux Universitaires du Grand Ouest), les deux établissements sont amenés à travailler ensemble régulièrement. La labellisation récente de la Fédération Hospitalo-Universitaire GOAL (Grand Ouest Acute Leukemia), coordonnée par le Pr. Norbert Lhah, a encore renforcé les collaborations.

Ri2 : *Quelles orientations prennent aujourd'hui vos travaux de recherche ?*

Pr. V. U. : Mon expertise rejoint le projet global de la FHU GOAL, avec des projets d'hématologie translationnelle, de la paillasse au patient. A moyen terme, l'idée est aussi de mettre en œuvre des projets de recherche fondamentale en lien avec l'équipe dirigée par Yves Delneste et l'équipe d'immunologie du CHU.

Ri2 : *Pour quelles thématiques de recherche ?*

Pr. V. U. : Toujours les syndromes myéloprolifératifs et le rôle fonctionnel de certaines mutations. Les syndromes myéloprolifératifs sont certes des leucémies chroniques mais parfois, après quelques

années d'évolution, elles se transforment en leucémies aiguës. Une des questions est : comment passe-t-on de la phase chronique à la phase aiguë ? Sur un plan clinique, pourrait-on être capable, grâce aux nouveaux outils de séquençage et aux progrès de la génomique, de monitorer la maladie et d'anticiper cette bascule ? Y a-t-il une information présente dès le départ ? Nous démarrons des travaux visant à comparer les spectres mutationnels des patients atteints d'une leucémie aiguë secondaire à un syndrome myéloprolifératif et ceux touchés par une leucémie aiguë dite *de novo*, c'est-à-dire qui s'est tout de suite présentée comme aiguë. Cette étude pourra être faite au CHU, où le service clinique d'hématologie est très organisé pour la recherche clinique. A Angers, l'environnement technique et les compétences présentes étendent le champ des possibles en termes de recherche en hématologie. ■

En 6 dates :

- 1969 : Naissance à Paris
- 1992-1997 : Internat de médecine à Paris
- 2005 : Découverte de la mutation JAKV617F : Nommée MCU-PH (CHU de Brest)
- 2012 : Nommée PU-PH (CHU de Brest)
- 2015 : Arrivée à Angers