

Ri² CHU ANGERS

Recherche Investigation Innovation



QUESTION DE RECHERCHE

Le projet PREMMi :
un bilan à 30 mois

ACTUS

Des Masters pour la recherche
à l'UFR santé

PROJET DE RECHERCHE

PEPPER : étude sur la promotion de
l'activité physique en médecine générale
de ville auprès des patients présentant
des facteurs de risques cardiovasculaires

FICHE PRATIQUE

Nouvelles recommandations de l'International
Consortium of Medical Journal Editors (ICMJE)
en matière de partage des données

PORTRAIT

Professeur Patrick Van Bogaert

EDITO



Au moment où j'écris ce qui sera mon dernier éditorial pour *Ri²*, je mesure le parcours accompli ces dernières années, par la communauté hospitalo-universitaire angevine, en matière de recherche et d'innovations : une production SIGAPS* et SIGREC** qui classe le CHU à un niveau remarquable, de nombreux succès aux appels d'offres nationaux, une expertise en recherche paramédicale unanimement reconnue, un accompagnement renouvelé des projets des jeunes chercheurs... sans oublier *Ri²* qui valorise ces performances auprès du plus grand nombre. L'arrivée de la coordination du GIRC*** au CHU sera la prochaine étape de cette prometteuse trajectoire ; une opportunité pour s'impliquer au plus près dans la valorisation des travaux de la communauté scientifique du Grand Ouest.

Incontestablement, la recherche médicale et paramédicale est désormais un des marqueurs de l'excellence du CHU d'Angers ; une réussite que l'on doit au travail et à l'enthousiasme de l'ensemble des équipes de recherche soutenues par la Délégation à la recherche clinique et à l'innovation sous l'impulsion de la gouvernance hospitalo-universitaire du CHU. Que chacun en soit ici remercié.

J'ai été fier d'accompagner cette dynamique et souhaite le plus bel avenir à la recherche angevine.

Yann Bubien
Directeur général du CHU
d'octobre 2011 à mai 2017

* Système d'Interrogation, de Gestion et d'Analyse des Publications Scientifiques
** Système d'Information et de Gestion de la Recherche et des Essais Cliniques
***Groupement interrégional de recherche clinique et d'innovation du Grand Ouest

Comité de rédaction :

Pr Pierre Abraham, Dr Cédric Annweiler, Léontina Boulay, Pr Jérôme Boursier, Dr Julien Cassereau, Jean-Marie Chrétien, Pr Marc-Antoine Custaud, Pr Erick Legrand, Elsa Livonnet, Pr Alain Mercat, Pr Isabelle Pellier, Pr Fabrice Prunier, Dr Aline Schmidt, Pr Valérie Ugo.

Directeur de la publication : Sébastien Tréguenard

Rédacteur en chef : Pr Isabelle Pellier

Rédacteur en chef adjoint : Jean-Marie Chrétien

Responsable de rédaction : Anita Rénier

Secrétaire de rédaction : Nolwenn Guillou

Ont participé à ce numéro :

Loïc Bière, Jean-Marie Chrétien, Laurent Connan, Marc-Antoine Custaud, David Missud, Guy Lenaers, Patrick Van Bogaert.

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 2017

Crédit photos :

Catherine Jouannet - Cellule audiovisuelle CHU Angers pour l'ensemble des photos à l'exception de : page 4, photo de l'équipe PREMMI par Stéphane Steinmetz - ©Direction Communication UA ; page 4 imagerie médicale de service ; page 8, imagerie de service ; page 11, photo © Richard J. Bolte Sr. Award.

Conception-réalisation et impression :

NICOLAS TSEKAS - nicolas.tsekas@orange.fr

Ce document est imprimé sur un papier 100% recyclé.

Le projet PREMMi : un bilan à 30 mois

Pr Guy Lenaers, Directeur du pôle PREMMi et de l'équipe MitoLab.

Le projet PREMMi créant un pôle de recherche et d'enseignement en médecine mitochondriale a été initié à Angers, le 1^{er} janvier 2015. Ce lancement était concomitant avec l'arrivée du Pr Guy Lenaers de l'Institut des Neurosciences de Montpellier comme porteur de projet, et avec l'attribution d'une Chaire d'Excellence "Connect-Talent", soutenue par la région Pays de la Loire, Angers Loire Métropole, l'Université et le CHU d'Angers. *Ri²* revient sur les avancées permises par ce pôle et les enjeux à venir pour ses équipes.

PREMMi est le pôle de recherche innovant créé à Angers au service des maladies mitochondriales communes et héréditaires. Les objectifs fixés lors du lancement de ce pôle en janvier 2015 étaient de fédérer une recherche autour du concept de médecine mitochondriale, en développant des études fondamentales sur le fonctionnement de la mitochondrie et des criblages de nouvelles molécules avec un potentiel thérapeutique. Parmi les objectifs également : renforcer la recherche translationnelle avec les services hospitaliers du CHU, en créant une "boîte à outils" pour l'évaluation à mettre à leur disposition. Cette boîte permet l'évaluation de la physiologie mitochondriale dans des maladies communes, à partir de collections d'échantillons de cohortes de patients recrutés localement.

A ces fins, onze personnes ont été recrutées : 3 post-docs, 2 ingénieurs, 2 étudiants en thèse, 2 ATERs, 1 ingénieur projet et 1 secrétaire administrative. Cette équipe a pour mission de développer le potentiel de recherche déjà existant sur le site angevin et de créer une dynamique scientifique regroupant toutes les forces en présence travaillant sur la mitochondrie. *In fine*, c'est l'émergence d'un pôle de médecine mitochondriale de taille et de reconnaissance

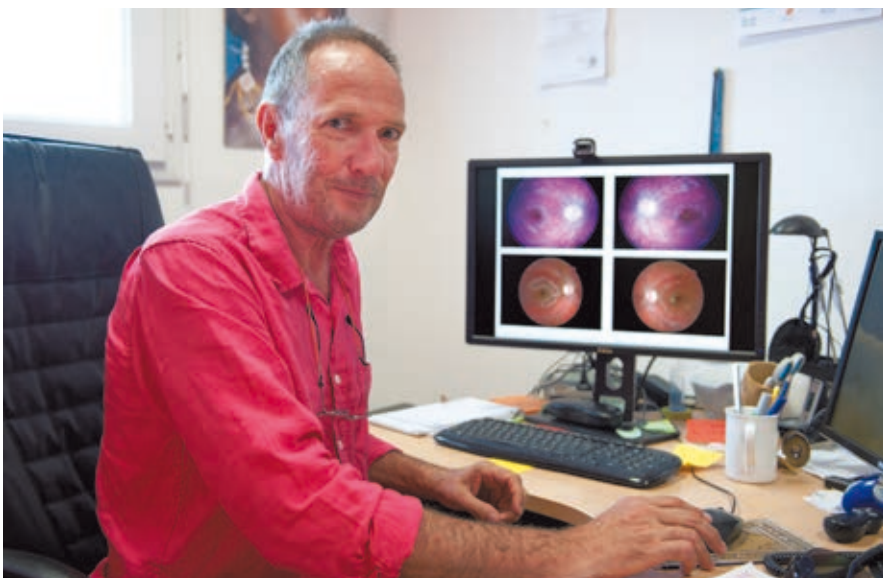
internationale qui est visée. PREMMi a en effet la particularité d'associer de manière étroite des équipes de recherche du pôle Santé (MitoVasc et SOPAM) et du pôle Végétal (SONAS et MitoStress, de l'IRHS). Le CHU s'est aussi impliqué dans une stratégie de recherche "bed to bed, ou patients / paillasse / patients", en lien avec les nombreuses cohortes recrutées dans les services et les associations de patients.

Aujourd'hui, après 30 mois d'existence, une dynamique PREMMi, réunissant chercheurs, médecins, ingénieurs et étudiants de

QU'EST-CE UNE MALADIE MITOCHONDRIALE ?

La mitochondrie est un organe clé et caractéristique de toute cellule eucaryote, commun aux animaux, plantes, protistes et mycètes. C'est la centrale énergétique de nos cellules, fournissant à partir de notre nourriture et de l'oxygène respiré, quelque 95% de l'énergie nécessaire à tout processus biologique : mouvement, perception et expression sensorielle, pensée, régénération tissulaire, reproduction, communication... et donc au fonctionnement physiologique de tous nos organes et tissus. Les mitochondries sont en outre les seuls organites de la cellule eucaryote ayant leur propre information génétique. Celle-ci s'ajoute à l'information génétique des chromosomes nucléaires, traduisant leur origine endo-symbiotique à partir d'une eubactérie ancestrale il y a quelques deux milliards d'années.

Découlant de ces propriétés cruciales à l'essence même de la vie des organismes complexes, toute anomalie affectant la physiologie mitochondriale ou son génome, sera responsable de maladies héréditaires, souvent sévères, affectant principalement les tissus fortement consommateurs d'énergie comme le cerveau, les nerfs, les organes des sens, le cœur et les muscles, et pour lesquelles nous ne disposons actuellement d'aucun traitement curatif. Ces dernières années, il a aussi été démontré que des anomalies mitochondriales représentent une composante pathologique clé de l'étiologie de nombreuses maladies communes, là aussi principalement neurologiques, musculaires, vasculaires et métaboliques, et du vieillissement.



Pr Guy Lenaers est biologiste cellulaire, spécialiste de médecine mitochondriale, Directeur du pôle PREMMi et de l'équipe MitoLab. On doit à son équipe l'identification du gène majeur responsable des neuropathies optiques héréditaires autosomiques : OPA1.

l'Université et du CHU est résolument engagée dans la recherche de stratégies thérapeutiques visant à améliorer le métabolisme énergétique mitochondrial, dans certaines maladies communes et héréditaires.

Trois axes prioritaires de recherche ont été développés :

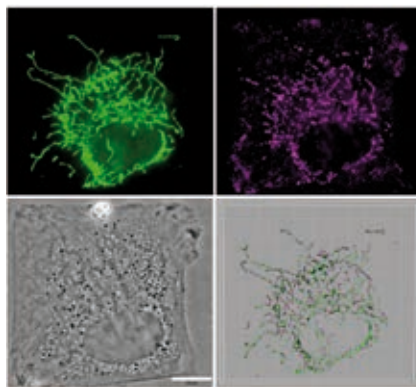
- une recherche fondamentale pour mieux comprendre la physiologie mitochondriale,
- une recherche pré-clinique pour élucider les mécanismes pathologiques responsables de l'étiologie des maladies mitochondriales communes et rares, et pour identifier des stratégies permettant de les traiter,
- une recherche clinique pour analyser les échantillons prélevés sur les cohortes de patients, fournir un diagnostic moléculaire et métabolique et des outils performants de pronostic, et réaliser des essais thérapeutiques.

Simultanément, trois évolutions technologiques majeures ont été implémentées :

- l'acquisition d'un séquenceur nouvelle génération, afin d'amplifier le potentiel de diagnostic moléculaire,
- le développement de la spectrométrie de masse pour la réalisation d'analyses métabolomiques et lipidomiques sur des échantillons pathologiques,
- l'imagerie cellulaire du vivant, avec un microscope à fluorescence à très haute résolution, pour la visualisation de la structure et de la dynamique des mitochondries et de leurs génomes.

Quelles sont les avancées liées à PREMMi ?

Au niveau structurel, il faut noter la création au 1^{er} janvier 2017 d'une équipe de recherche MitoLab au sein de l'Unité MitoVasc, labélisée par le CNRS et l'INSERM, ainsi que la création de l'Institut MitoVasc,



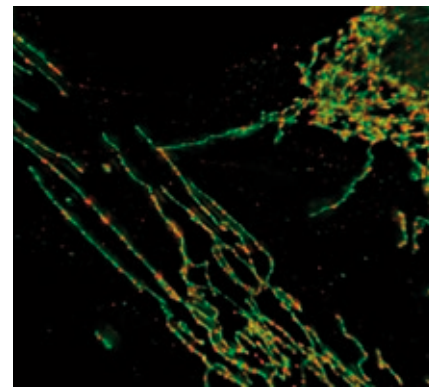
A gauche, visualisation du réseau mitochondrial (en vert), du génome mitochondrial (en violet) des contours de la cellule (en contraste de phase) et la superposition des 3.

A droite, observation dynamique du réseau mitochondrial (en vert) et de l'ADNmt (en rouge).

fin 2016. Les contours de ce dernier reprennent l'essentiel des collaborations de PREMMi avec le CHU.

Le pôle a également eu la satisfaction de recruter un chercheur CNRS, premier du concours CR1 en section 24, cette année : Olivier Baris. Après un séjour post-doctoral de 8 ans en Allemagne, il rejoindra l'équipe MitoLab au 1^{er} janvier 2018 pour développer la recherche associant l'instabilité du génome mitochondrial à l'émergence d'arythmies cardiaques.

En matière de communication scientifique et médicale, les travaux de PREMMi ont contribué à l'analyse génétique d'une cohorte mondiale de patients atteints de pseudo-exfoliation capsulaire, une maladie cécitante affectant le nerf optique, dont les résultats ont été publiés dans *Nature Genetics* en juin 2017. Les travaux ont également conduit à la publication de l'identification de nouveaux gènes et mécanismes pathologiques responsables de neuropathies optiques héréditaires et d'épilepsies sévères, dans d'autres journaux de très haut rang. Par ailleurs, deux films de sensibilisation sur la basse vision et le rôle des partenaires ligériens en termes de diagnostic, recherche, traitement et rééducation de ces atteintes visuelles ont été réalisés. Ces films sont visibles sur



le site www.univ-angers.fr/fr/recherche/actualites/basse-vision.html

De multiples autres travaux, basés essentiellement sur des analyses génétiques et métabolomiques, témoignant de l'implication d'une dysfonction mitochondriale dans l'infertilité, le retard de croissance intra-utérin, les maladies cardiovasculaires, le cancer du rein, les différentes formes d'ischémies, ont été publiés ou sont en cours de publication. Ces publications reflètent la dynamique des collaborations entre les multiples partenaires de PREMMi.

Quels perspectives et enjeux pour PREMMi ?

La médecine du XXI^e siècle requiert le développement du concept de biologie systémique ou médecine de précision, intégrant une exploration de toutes les échelles du vivant : depuis l'épigénétique jusqu'à la métabolomique, en passant par la génétique, la transcriptomique et la protéomique, avec l'incroyable défi informatique de recouper et synthétiser tous les bigdata générés par les technologies actuelles. Il en va de l'obtention d'une description quasi exhaustive des mécanismes pathologiques, indispensable à la définition des meilleures routes thérapeutiques pour la médecine mitochondriale à venir. Dans ce sens, une attention toute particulière sera portée à la promotion d'essais cliniques issus des résultats précliniques engrangés au fil de l'eau.

PREMMi se doit d'amplifier l'élan initié il y a 30 mois. Comment ? En renforçant encore l'esprit collaboratif entre toutes les composantes du projet, en promouvant la qualité scientifique et médicale du site angevin par des publications de très haut rang et des brevets, et en maintenant l'enthousiasme partagé jusqu'à présent d'œuvrer en collectif pour l'amélioration de la santé des patients. ■



Toute l'équipe du Pôle de recherche et d'enseignement en médecine mitochondriale (PREMMi).

PEPPER : étude sur la promotion de l'activité physique en médecine générale de ville auprès des patients présentant des facteurs de risques cardiovasculaires

Dr David Missud et Pr Laurent Connan, médecins généralistes, porteurs de l'étude PEPPER

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), une activité physique insuffisante représente le 4^e facteur de risque le plus important de mortalité dans le monde avec comme conséquence environ 3,2 millions de décès chaque année dans le monde. En France, le baromètre nutrition santé 2008 a mis en évidence que moins de la moitié des Français âgés de 15 à 75 ans (42,5 %) atteignent un niveau d'activité physique favorable à la santé.

Les recommandations nationales et internationales fixent le niveau minimum recommandé à 150 minutes d'activité physique d'intensité modérée par semaine, soit une dépense énergétique hebdomadaire supérieure à 450 Metabolic Equivalent Task (MET). Toutefois deux grandes études de cohorte récentes ont montré d'une part, qu'un gain d'environ 2 années de vie et une diminution des maladies cardiovasculaires étaient observés dès 15 minutes d'activité physique modérée par jour, à tel point qu'une personne obèse et active vit plus longtemps et en meilleure santé qu'une personne sédentaire et de poids normal.

Le médecin généraliste est le mieux placé pour coordonner des stratégies permettant d'augmenter l'activité physique des patients présentant des facteurs de risques cardiovasculaires. Toutefois, malgré la recommandation de la HAS sur la prescription non-médicamenteuse, l'activité physique est peu prescrite et ne fait l'objet le plus souvent que d'une recommandation

orale au patient, dont l'efficacité est très faible. Depuis une dizaine d'années, des études interventionnelles ont mis en évidence l'intérêt de pratiques telles que la prescription de l'activité physique par écrit, l'utilisation de techniques cognitives et comportementales, et l'utilisation d'un podomètre associée à une prescription en nombre de pas quotidiens et à un carnet de podométrie permettant de garder une trace de son activité physique. Toutefois peu d'études ont combiné ces 4 éléments, et aucun essai de ce type d'intervention n'a encore été réalisé en France.

L'essai PEPPER est une étude expérimentale, comparative, prospective, interventionnelle, contrôlée, randomisée, ouverte, multicentrique, en 2 bras parallèles, dont l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité d'une stratégie de promotion de l'activité physique en médecine générale de ville basée sur ces 4 éléments : information structurée au patient, prescription écrite d'activité physique, prêt d'un podomètre associé à un carnet de podométrie par rapport à la simple recommandation orale sur l'activité physique de 120 patients entre 35 et 74 ans suivis régulièrement par leur médecin traitant pour une hypertension, une hypercholestérolémie ou un diabète de type 2 non insulino-requérant. Les patients sont recrutés et suivis par une quinzaine de médecins généralistes de la région.

Le critère principal de l'étude est l'évolution à 3 mois de la dépense énergétique



Le Docteur David Missud, porteur de l'étude PEPPER avec le Professeur Laurent Connan.

hebdomadaire en Metabolic Equivalent Task minute (MET-min) mesurée par accélérométrie par rapport au début de l'intervention. Les critères secondaires incluent l'évolution à 3 mois et 1 an du temps hebdomadaire d'activité physique d'intensité modérée et élevée, de l'activité physique mesurée à partir de l'International Physical Activity Questionnaire, de la qualité de vie mesurée au moyen du questionnaire Short-Form 36 (SF36), du poids, du tour de taille et de la pression artérielle, et l'adhésion des patients aux recommandations du médecin au cours du suivi.

L'étude a débuté en 2015 avec le CHU et le centre de recherche clinique, et devrait s'achever à l'été 2018.

Cette étude devrait permettre d'apporter des éléments de compréhension sur l'efficacité de certains outils de motivation visant à augmenter l'activité physique des patients, et l'impact du médecin traitant sur celle-ci. ■



Le Professeur Laurent Connan (2^e en partant de la droite) et l'équipe de recherche PEPPER de l'UFR Santé.

Des Masters pour la recherche à l'UFR santé

La rentrée de septembre 2017 verra la mise en place de la nouvelle offre de formation en master de l'UFR Santé. Cette offre s'articule autour de 2 mentions : "Biologie-Santé" et "Sciences du médicament". L'objectif de ces masters est de compléter la formation initiale des étudiants dans un domaine spécialisé, avec une orientation en recherche pour la plupart des parcours. Ils s'adressent aux étudiants en santé, en sciences, aux ingénieurs pour certains parcours, mais aussi aux professionnels en santé.

Le master Biologie-Santé

Le master Biologie-Santé est organisé en partenariat avec les universités de Nantes, Rennes et Brest ainsi qu'avec Oniris (école nationale vétérinaire, agroalimentaire et de l'alimentation de Nantes). Il permet d'acquérir le socle de connaissances et de compétences nécessaires à la conduite d'un travail de recherche. A l'issue de cette formation, l'étudiant pourra concevoir, réaliser, analyser, critiquer et valoriser un

projet de recherche dans les domaines thématiques de cette formation.

Le M1 Biologie-Santé nécessite la validation de différentes unités d'enseignement, d'un stage d'initiation en recherche de 5 semaines et de la 6^e année de médecine. Ce stage de recherche est intégré dans l'externat des étudiants en médecine et peut se faire dans un laboratoire universitaire labellisé ou dans un service du CHU.

Le M2 Biologie-Santé est organisé autour de 6 parcours thématiques (voir schéma page de droite). L'étudiant de M2 pourra choisir un module de spécialisation soit en recherche clinique approfondie (délivrant une attestation de formation aux bonnes pratiques), soit en sciences des animaux de laboratoire (délivrant le niveau "concepteur" en expérimentation animale). Le deuxième semestre est consacré à la réalisation d'un travail de recherche qui pourra être conduit dans une structure de recherche du site d'Angers ou, après validation par le comité pédagogique du master, dans une autre structure en France ou à l'étranger.

Pour plus d'informations :

www.univ-angers.fr/master/biologiesante

Le master Sciences du médicament

Le master Sciences du médicament est organisé en co-accréditation avec l'Université de Nantes et regroupe des thèmes variés et complémentaires.

Certains parcours poursuivent des objectifs de recherche, d'autres des objectifs de professionnalisation en sciences pharmaceutiques.

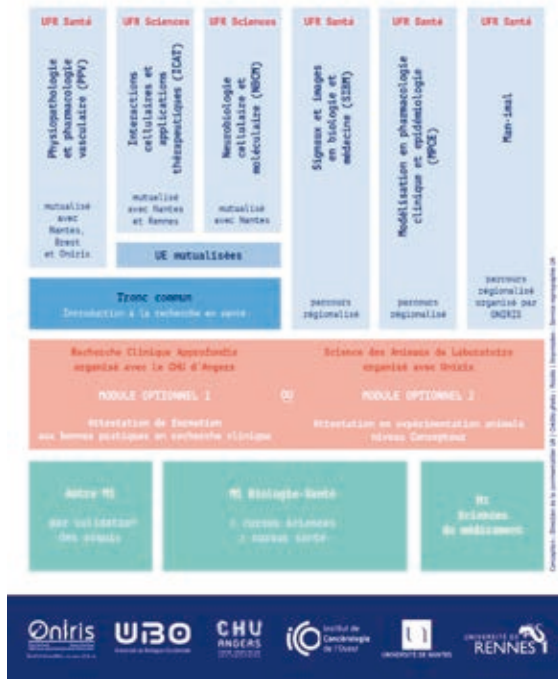
Le M1 Sciences du médicament s'adresse aux étudiants en cursus pharmaceutique à partir du L3. Il nécessite la validation de la 4^e année de pharmacie, de 2 unités spécialisées et d'un stage de recherche de 5 semaines.

Le M2 Sciences du médicament est organisé autour de 8 parcours thématiques (voir schéma) organisés par Angers ou par Nantes. Ceux-ci sont directement connectés aux métiers de pharmacien, hospitalier (SPPH) ou officinal (VPO), ou/et apportent une ouverture aux métiers de la recherche et développement (NanoPharma, P2AON, BDM, BMTI, CCPS, TopCos). Les enseignements du premier semestre débutent par un tronc commun aux 8 parcours, et sont complétés en second semestre par un stage de 6 mois dans une structure de recherche (sauf VPO) hospitalière, universitaire ou en industrie, en France ou à l'étranger. ■

Pour plus d'informations :

<http://www.univ-angers.fr/fr/formation/offre-de-formation/master-lmd-MLMD/sciences-technologies-sante-04/master-sciences-du-medicament-program-master-sciences-du-medicament.html>

Les 6 parcours du master Biologie-Santé



Les 8 parcours du MASTER Sciences du Médicament



QUESTIONS À :

Pr Marc-Antoine Custaud, médecin délégué du centre de recherche clinique du CHU et responsable de la commission des masters recherches de l'UFR santé

Ri² : Pourquoi faire un master ?

Pr Marc-Antoine Custaud : Le master permet de compléter la formation initiale de l'étudiant pour développer ses compétences en recherche et le préparer à une activité hospitalo-universitaire. Conduire un projet de recherche nécessite d'acquérir des connaissances générales en méthodologie et des connaissances spécialisées dans un domaine thématique. Il faut aussi s'intégrer dans une structure de recherche (laboratoire universitaire ou unité en recherche clinique). La validation d'un master 2 est aussi nécessaire pour l'étudiant qui voudra poursuivre son cursus en thèse de sciences.

Ri² : Un master ne concerne-t-il que la recherche fondamentale ?

Pr M-A.C. : L'offre de master proposée à l'UFR santé permet par le choix d'options, de parcours et par le stage de s'orienter plutôt vers une activité de recherche fondamentale ou plutôt vers une activité de recherche clinique.

Ri² : Est-ce obligatoire pour un étudiant en médecine ou en pharmacie de faire un master ?

Pr M-A.C. : Ce n'est pas obligatoire, mais l'offre de formation est organisée à l'UFR santé de telle sorte que l'accès en M1 soit facilité. L'étudiant pourra dans ces conditions obtenir son M1 progressivement pendant son externat, ce qui lui donnera ensuite la possibilité de faire un M2 directement pendant son internat, en fonction de son projet professionnel. La recherche est une des missions des CHU, il est donc de plus en plus demandé aux internes qui souhaitent avoir une activité hospitalo-universitaire de faire un M2.

Ri² : Le M2 ne s'adresse-t-il qu'à des internes en médecine ou en pharmacie ?

Pr M-A.C. : Non, le M2 accueille aussi bien des étudiants issus des filières en santé (médecine, pharmacie, maïeutique, kinésithérapie...) que des étudiants des filières scientifiques dans le domaine de la biologie et des sciences du vivant. Les cursus personnalisés sont encouragés, ce qui fait que ce master peut être ouvert à tout professionnel en santé, même en activité, qui a pour projet de conduire un travail de recherche.

Ri² : L'année de M2 doit-elle être préparée longtemps à l'avance ?

Pr M-A.C. : Cette année est centrée sur le stage pratique d'une durée de 6 mois à temps plein pour réaliser un projet de recherche. Il est important d'anticiper le sujet de recherche qui doit être préparé en amont pour qu'il puisse être réalisé pendant l'année de master 2. L'anticipation du master 2 permet aussi sa bonne intégration dans les années d'internat.

Ri² : Quelles sont les possibilités de financement ?

Pr M-A.C. : Pendant cette année, l'étudiant doit se consacrer à son master et en particulier à son stage de recherche. La demande de ce financement se fait sur la base du projet de recherche et du CV de l'interne. Il existe plusieurs possibilités : année recherche, médaille d'or, financement par des bourses de sociétés savantes. En fonction du projet de l'étudiant, des solutions peuvent être trouvées avec l'aide du comité pédagogique du master.



L'IRM cardiaque au décours d'un infarctus du myocarde, un outil de recherche orienté vers le progrès clinique

Dr Loïc Bière - Institut Mitovasc ; UMR CNRS 6015 - INSERM U1083



Dr Loïc Bière

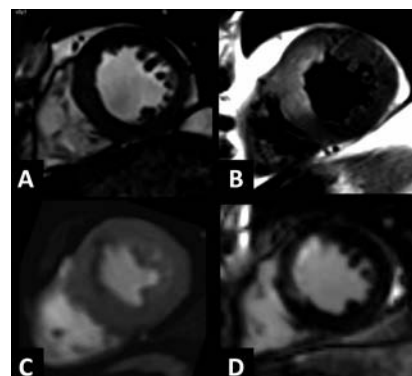
L'infarctus du myocarde est une pathologie très fréquente et potentiellement létale, dont le pronostic initial a été grandement amélioré par la revascularisation coronaire en urgence. Néanmoins certains patients présenteront une altération trop franche de la contractilité cardiaque, et ils seront exposés au risque d'insuffisance cardiaque et de mort subite. Une équipe de recherche angevine (lire encadré) utilise l'IRM cardiaque comme outil d'investigation du post-infarctus. L'IRM cardiaque permet une analyse complète, tout d'abord fonctionnelle, à laquelle s'associe une approche des caractéristiques histologiques telles que la fibrose, l'œdème, la microcirculation.

La fibrose myocardique, reflet de la séquelle laissée par l'infarctus du myocarde, est un outil pronostique majeur. Après une étape de validation des outils de quantification de la fibrose, l'évaluation de la fibrose par IRM cardiaque a été utilisée comme critère de

jugement principal d'études transversales multicentriques sur la thématique de la cardioprotection myocardique. Les essais cliniques EPOMI et RIPOST ont ainsi conclu le travail de recherche fondamentale réalisé au sein de l'institut MitoVasc dirigé par le Professeur Fabrice Prunier.

L'équipe de recherche a élaboré un logiciel permettant le calcul de la contrainte télésystolique pariétale, c'est-à-dire de la tension qui s'exerce sur le muscle cardiaque, notamment au décours de l'infarctus puisqu'une partie du muscle cardiaque ne se contracte plus. Elle a ainsi montré qu'une contrainte télésystolique élevée est un puissant marqueur du risque de survenue d'épisode d'insuffisance cardiaque. Elle est également corrélée à la survenue d'un épanchement péricardique post-infarctus. Ces résultats intègrent la notion de facteur mécanique à la compréhension actuelle des phénomènes de cicatrisation et d'adaptation ventriculaire post-infarctus, principalement médiés par une activation délétère du système neuro-endocrine.

Enfin, cette approche multiparamétrique et systématique par IRM a permis de décrire le risque clinique spécifique au post-infarctus à l'ère moderne de la revascularisation myocardique. Ainsi la présence de thrombus endocavitaire, dont le potentiel embolique pondère le risque d'accident vasculaire cérébral, est de 9.1% au décours de



Exemple d'un infarctus septal revascularisé en phase aiguë, coupes petit axe. (A) cine IRM, (B) l'hypersignal dans le territoire septal sur les séquences de pondération T2 traduit la présence d'une composante inflammatoire, (C) la séquence de perfusion premier passage montre un défaut de perfusion dans ce même territoire (hyposignal), et (D) les séquences de rehaussement tardif permettent de visualiser la nécrose et/ou la fibrose (ici fin hypersignal sous-endocardique qui permet de confirmer une bonne viabilité résiduelle du tissu cardiaque).

l'infarctus du myocarde. L'équipe a établi que la lecture attentive de plusieurs modalités d'image IRM permettait non seulement d'améliorer la certitude diagnostique mais également d'éviter les faux négatifs. Il est alors possible d'optimiser le traitement anticoagulant dans cette population. De plus, au travers d'une collaboration avec l'équipe du Professeur Marc Sirol de l'hôpital de Lariboisière (AP-HP), l'équipe angevine a pu montrer que les thrombus endocavitaires survenaient principalement après le 5^e jour post-infarctus, élément amenant à modifier durablement la pratique médicale dans ce contexte. ■

À PROPOS DE L'ÉTUDE

Equipe de recherche : Prs Fabrice Prunier et Alain Furber, Dr Loïc Bière (Institut Mitovasc ; UMR CNRS 6015 - INSERM U1083), et Pr Serge Willoteaux (Institut Mitovasc).

First pass perfusion imaging to improve the assessment of left ventricular thrombus following a myocardial infarction. Bière L, Audonnet M, Clerfond G, Delagarde H, Willoteaux S, Prunier F, Furber A. Eur J Radiol. 2016 Sep;85(9):1532-7.

Timing of Cardiac Magnetic Resonance Imaging Impacts on the Detection Rate of Left Ventricular Thrombus After Myocardial Infarction. Gellen B, Bière L, Logeart D, Lairez O, Vicaut E, Furber A, Mercadier JJ, Sirol M. JACC Cardiovasc Imaging. 2017 Feb 9. pii: S1936-878X(16)31020-8.

Nouvelle recommandation de l'International Consortium of Medical Journal Editors (ICMJE) : vers un plan de partage des données

Initialement connu sous le nom de groupe de Vancouver, l'ICMJE est un consortium qui définit un ensemble de règles de bonnes pratiques destinées à améliorer la qualité des publications et *in fine* la reproductibilité des résultats. C'est à ce titre que depuis 2005, toutes les études interventionnelles doivent être déclarées avant la 1^{re} inclusion dans une base de données publique agréée. Pour la France, la seule base accessible est ClinicalTrials.gov gérée par le NIH américain. De nombreux articles ont mis en évidence que la reproductibilité des résultats et des études reste trop faible. Par ailleurs, il est difficile de disposer des données existantes pour concevoir d'autres études, les ré-analyser ou conduire des méta-analyses sur données individuelles. Au niveau international, cela conduit à un gaspillage de ressources qui sont majoritairement publiques. C'est dans ce contexte que l'ICMJE vient d'annoncer une nouvelle recommandation concernant la mise à disposition des données des études. Cette recommandation prendra effet graduellement. Certaines revues ont anticipé et demandent déjà aux auteurs de

préciser les modalités de mise à disposition des données et les incitent très fortement à cette démarche.

Quelle est la recommandation formulée par l'ICMJE ?

A compter de juillet 2018, la publication devra être accompagnée d'un plan de partage des données qui indiquera comment seront partagées les données.

L'absence de partage reste possible, mais cette position devra être argumentée et il est probable qu'elle deviendra minoritaire à terme.

A compter de janvier 2019, le plan de partage des données devra être fourni dès l'enregistrement de l'étude dans ClinicalTrials.gov. Cela nécessitera de réfléchir dès la conception du protocole aux données qui seront partagées, aux modalités de mise en œuvre de ce partage et les aspects éthiques et réglementaires.

Quel impact pour les patients ?

On peut espérer que la mise à disposition de la communauté scientifique des données améliorera la qualité des recherches et leur

transférabilité dans le soin. L'information actuellement délivrée aux patients devra évoluer pour mentionner cette possibilité.

Est-ce que cette recommandation introduit un risque de ré-identification des patients ?

Le fait de passer d'une communication de données agrégées à la communication de données individuelles introduit un risque supplémentaire de ré-identification pour le patient. Afin de conserver la confiance des patients qui confient leurs données de santé, il sera nécessaire de mettre en place des mécanismes rendant cette ré-identification très difficile voire impossible.

Le règlement européen sur la protection des données personnelles qui entrera en vigueur en mai 2018 va dans ce sens en demandant aux responsables de traitement de données de faire une analyse de l'impact des traitements de données sur la vie privée des personnes.

Quelles solutions pratiques peut-on envisager pour minimiser les risques de ré-identification ?

Les différentes méthodologies de référence de la CNIL actuellement applicables à la gestion des données de recherche autorisent la collecte des initiales, de la date de naissance sous la forme mois/année ainsi que les dates d'actes ou des visites prévues par le protocole. Ces données restent une source facile de ré-identification. Afin de limiter les risques il faudrait remplacer les n° de patient et de centre par des numéros aléatoires, supprimer les initiales, remplacer la date de naissance par l'âge et toutes les dates par des délais. Cette première approche ne sera pas toujours suffisante mais elle diminue très fortement les risques.

Exemples de plan de partage des données qui respectent les recommandations ICMJE* avec quelques-uns des éléments que doit contenir un plan de partage des données. Le tableau complet est disponible sur le site de l'ICMJE : http://www.icmje.org/news-and-editorials/data_sharing_june_2017.pdf

	Exemple n°1	Exemple n°2	Exemple n°3	Exemple n°4
Quelles données seront partagées ?	Toutes les données individuelles	Uniquement les données individuelles utilisées pour produire les résultats	Uniquement les données individuelles utilisées pour produire les résultats	aucune
Quels autres documents seront disponibles ?	Protocole, plan d'analyse, rapport de fin d'étude, programmes d'analyse, formulaires de consentement	Protocole, plan d'analyse, programmes d'analyse	Protocole	aucun
Disponibilité des données	Immédiate sans limite	3 mois après publication pour 5 ans	9 mois après pendant 36 mois	jamais

Le Groupement interrégional de recherche clinique et d'innovation du Grand Ouest coordonné par Angers

Le dynamisme des hospitaliers angevins en matière de recherche a de belles années devant lui. A partir du 1^{er} janvier 2018 et pour 4 ans, le CHU accueillera la coordination du Groupement interrégional de recherche clinique et d'innovation du Grand Ouest, le GIRCI GO, succédant au CHU de Tours. Le GIRCI Grand Ouest est intégré au groupement des Hôpitaux Universitaires du Grand Ouest, le GCS HUGO. A ce titre, la coordination est, par alternance, rattachée à l'un des membres fondateurs.

L'équipe angevine est d'ores et déjà en marche pour assurer, dès janvier, ses nouvelles responsabilités : le Pr Christophe Aubé sera le coordonnateur du groupement et Elsa Livonnet en sera le Secrétaire général. Les postes de chargés de mission seront assurés par Marion Guyon, qui vient d'être recrutée, et par un deuxième professionnel en cours de recrutement à l'heure où nous bouclons cette édition. Le secrétariat du GIRCI et d'HUGO reste assuré par Amélie Gélinau, qui occupait déjà ces fonctions à Angers. La cellule de coordination a pour mission d'assurer l'animation opérationnelle du GIRCI GO. Elle veille à la bonne articulation des réseaux de compétences entre eux, au bon fonctionnement de ses instances et à leur bonne articulation avec celles du GCS HUGO.

L'implication du CHU dans le GIRCI GO avait déjà été marquée cette année par l'arrivée de Laurent Poiroux. Coordonnateur paramédical de la recherche dans l'établissement angevin, il assure également depuis le début 2017 l'animation du réseau de recherche paramédicale du GIRCI-GO (lire *Ri²n°8* - février 2017). Parmi ses objectifs forts : contribuer à rendre l'inter-région encore plus compétitive dans les appels d'offres nationaux, notamment en aidant à la structuration de réseaux thématiques pour les chercheurs paramédicaux.

Enfin, nouvelle preuve s'il en faut du dynamisme angevin en matière de recherche : l'appel d'offre interne. Pour la promotion 2017, le CHU soutient les projets de 9 jeunes chercheurs, 8 projets médicaux et 1 projet paramédical (lire ci-dessous). A noter également le projet du Pr Dominique Bonneau, sur les déficiences intellectuelles, soutenu par le GCS-HUGO en partenariat avec la Fondation maladies rares.

EN SAVOIR + Pour mieux connaître le GIRCI Grand Ouest, ses membres et ses actualités, rendez-vous sur le site <http://www.girci-go.org/>

Résultats de l'appel d'offre interne 2017

Investigateurs	Projets de recherche
8 projets médicaux	
Anne-Sophie Garnier <i>CCA - Néphrologie</i>	Evaluation du niveau d'expression de CD45RC sur les lymphocytes T circulants comme biomarqueur prédictif avant transplantation du risque de rejet aigu d'allogreffe rénale. Étude bicentrique prospective
Sophie Le Page <i>CCA - Cardiologie</i>	TRYPTIC : tryptophane metabolite regulation in remote ischemic conditioning
Charline Miot <i>AHU - Laboratoire d'allergologie et immunologie</i>	Expression et rôle physiopathologique de l'IL-26 dans la GVH post-allogreffe
Audrey Petit <i>MCU-PH - Médecine et Santé au travail</i>	Modification du schéma corporel chez les patients souffrant de troubles musculo-squelettiques. La latéralité du trouble influence-t-elle le recrutement des aires cérébrales impliquées dans la motricité volontaire ?
Emmanuel Rineau <i>AHU - Anesthésie-Réanimation</i>	MITOCARDIOFER : impact de la carence martiale et de son traitement sur le métabolisme mitochondrial du cardiomyocyte
Cong Tri Tran <i>AHU - Virologie</i>	Rôle des protéines précore/core du virus de l'hépatite B dans l'induction de la fibrose hépatique
Charlotte Veyrat-Dubereux <i>AHU - Biochimie-Génétique</i>	Médecine personnalisée et étude métabolomique des carcinomes médullaires de la thyroïde
Carole Vitellius <i>CCA - Hépatogastro-entérologie</i>	BIONNIC-BIO : Caractéristiques des cancers d'intervalle lors d'une campagne de dépistage du cancer colo-rectal par test HEMOCCULT II® dans le département du Maine-et-Loire
1 projet paramédical	
Benoît Chevalier <i>Kinésithérapeute - Neuropédiatrie</i>	Etude de l'impact du positionnement de l'enfant dans les différents dispositifs d'installation sur les asymétries posturales dans la prévention des plagiocéphalies positionnelles*

* retenu sous réserve de la révision du protocole

Résultats de l'appel d'offre HUGO - Fondations maladies rares 2017

Investigateur	Projets de recherche
1 projet médical	
Dominique Bonneau <i>PUPH biochimie et génétique</i>	OFIDRIMS : Multi-Omics and iPSCs to Improve Diagnosis of Rare Intellectual Disabilities

Impact Factor : une longue histoire initiée en 1955 par Eugène Garfield (1925-2017)

Jusqu'au début des années 50, le nombre de publications scientifiques et de revues était relativement restreint. Depuis la 2^{de} guerre mondiale, ce secteur a connu une croissance importante, devenue exponentielle ces dernières décennies. Au regard du nombre d'articles publiés se pose la question de l'identification des articles et des revues pertinentes. Dès 1955, Eugène Garfield (chimiste américain) commence à poser les bases de ce qui va devenir l'Impact Factor (IF) dont le but est de mesurer la notoriété d'une revue. Il fonde l'ISI en 1959, les premiers IF au début des années 60 portent sur 720 revues. L'IF est aujourd'hui géré par Clarivate Analytics (ex Thomson Reuters). Plus de 11 000 revues ont actuellement un IF.



Credit : Richard J. Bonn Schwardt

Comment l'impact factor est-il calculé ?

La mesure initiale, qui reste la plus utilisée, est celle de l'impact factor à 2 ans. Il est calculé selon la formule suivante :

$$IF = \frac{\text{Nb de citations à l'année } n \text{ des articles publiés dans la revue (années } n-1 \text{ et } n-2)}{\text{Nb d'articles de la revue pour les années } n-1 \text{ et } n-2}$$

D'autres mesures existent comme l'IF à 5 ans, l'IF agrégé qui est l'IF de l'ensemble des revues d'un domaine.

Pourquoi toutes les revues ne disposent-elle pas d'un d'IF ?

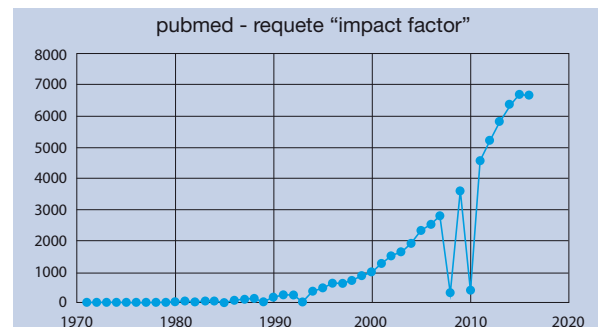
Par construction, les revues de moins de 2 ans n'ont pas d'IF. De plus, pour disposer d'un IF, il faut que la revue respectent les pré-requis pour être indexée par Clarivate Analytics.

Quels sont les biais et les problèmes connus ?

En général, les revues de la littérature (*reviews*) génèrent un nombre plus élevé de citations. Les revues qui publient davantage de *reviews* ont donc mécaniquement un IF plus fort. Cela peut conduire à des stratégies éditoriales visant à augmenter l'IF en publiant beaucoup d'articles de revue générale au détriment des articles novateurs.

Au sein d'une revue, seule une petite partie des articles contribue à la notoriété. Les habitudes d'auto-citation différentes d'un domaine à un autre ont également un impact sur le calcul de l'IF.

Publier dans une revue avec un IF élevé n'est donc pas l'assurance d'un grand nombre de citations. Depuis le milieu des années 90, les questionnements autour de l'IF et surtout son utilisation pour évaluer les chercheurs ont généré une abondante littérature.



Peut-on comparer, par exemple, l'IF des revues de génétique avec celui des revues d'urologie ?

Les habitudes de publications, de citations et le nombre de chercheurs sont différents d'un domaine à l'autre, de ce fait il y a de fortes variations de l'IF entre les disciplines. L'IF des revues de génétique va de 0.23 à 35.90 avec une médiane 2.54 alors que pour l'urologie l'IF varie de 0.21 à 14.98 avec une médiane à 1.79. C'est pour cette raison, qu'il faut plutôt s'intéresser à la position de la revue parmi l'ensemble des revues du domaine. C'est ce que fait SIGAPS en classant les revues d'un domaine par ordre décroissant d'IF (rang A/B pour les IF du 1^{er} quartile, C à E pour les IF des 3 quartiles suivants).

En conclusion, l'IF permet de comparer la notoriété des revues au sein d'un domaine thématique.

Pour publier, faut-il privilégier les revues à fort IF où les meilleures revues de son domaine ?

Tous les chercheurs rêvent de pouvoir publier un article dans les revues généralistes les plus prestigieuses (*Nature*, *Science*, *NEJM*, *JAMA*, *BMJ*, *Lancet*, *Annals*). Il y a cependant peu d'élus. Une fois passée la déception du rejet, l'objectif premier étant d'être lu, il vaut mieux chercher à publier dans les meilleures revues de son domaine plutôt que d'en sortir pour obtenir à tout prix un meilleur IF.

L'IF d'une revue ainsi que son classement au sein de son domaine sont disponibles dans la documentation SIGAPS et régulièrement actualisés.

Professeur Patrick Van Bogaert



Le Professeur Patrick Van Bogaert est responsable de l'unité de neuropédiatrie du CHU depuis septembre 2016. A Angers, ses thématiques de recherche prolongent l'expertise qu'il a développée à Bruxelles : l'épilepsie et son impact sur le comportement de l'enfant. Il a pour cela recours à une analyse extrêmement précise des signaux EEG et de l'imagerie fonctionnelle.

Ri² Angers : *Comment votre activité de recherche a-t-elle démarré ?*

Pr Patrick Van Bogaert : Mes premières expériences de recherche ont commencé dès l'internat, déjà sur la thématique de l'épilepsie et de l'imagerie. J'ai eu l'occasion de passer une année d'internat à Paris, dans le service de neuropédiatrie du Pr Ponsot et du Pr Dulac, à l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul. Ils étaient intéressés par la thématique de l'épilepsie et m'ont proposé de travailler sur ce sujet. J'ai entamé un premier travail sur l'imagerie, que j'ai ensuite poursuivi en Belgique et que je continue encore aujourd'hui.

Ri² : *Comment pourrait-on résumer votre thématique précise de recherche ?*

Pr P.V.B. : J'étudie l'impact de l'activité épileptique sur les fonctions cérébrales. L'épilepsie contribue aux déficits cognitifs et comportementaux des enfants au-delà de ce que l'on peut attendre des causes de cette pathologie. Ces causes sont variables (lésions, malformations, anomalie génétique, etc.), l'origine de l'épilepsie n'est pas mon sujet de recherche. Ma recherche porte sur les conséquences de la maladie et plus spécifiquement comment les crises épileptiques aggravent les difficultés d'apprentissages et de langages souvent présentes chez l'enfant épileptique. Mon étude comprend par exemple un volet sur la consolidation de l'apprentissage liée au sommeil. L'idée, c'est que le sommeil joue un rôle dans la consolidation de ce que l'on apprend dans la journée. Le matin, on est meilleur que la veille au soir. Dans certaines

formes d'épilepsie, ce mécanisme est perturbé.

Ri² : *Avec quels outils observez-vous ces activités épileptiques et leurs conséquences ?*

Pr P.V.B. : L'activité épileptique peut se manifester par un trouble du comportement, ce sont les crises d'épilepsie, mais elle est parfois invisible de l'extérieur, et ne se repère qu'à la lecture de l'électroencéphalogramme (EEG) qui laisse apparaître une anomalie. Deux ingénieurs, l'un doctorant et l'autre post-doctorant, travaillent avec moi précisément sur le traitement de l'EEG et l'analyse du signal. Nous disposons d'un EEG dédié à la recherche, le seul de ce type dans les Pays de la Loire. Grâce à sa très haute résolution (256 électrodes), les données qu'il nous livre sont d'une grande précision et il s'agit réellement d'une technique d'imagerie fonctionnelle cérébrale.

Ri² : *Vous travaillez avec des neuropsychologues et leur dispensez aussi un enseignement...*

Pr P.V.B. : Oui, une neuropsychologue travaille sur mes sujets de recherche. Si l'on soigne bien l'épilepsie avec des traitements, on réussit à améliorer le comportement. Notre sujet n'est pas de repérer la cause de la crise, mais bien d'agir sur le fonctionnement général du cerveau. Donc, par différentes méthodes, la neuropsychologue fait passer des évaluations et des batteries de tests. Grâce à des biomarqueurs, en analysant l'imagerie fonctionnelle et l'EEG, on voit comment le traitement modifie le comportement du

patient. Et effectivement, j'interviens à la faculté de lettres et sciences humaines pour les neuropsychologues, dans le cadre du DU neuropsychologie de l'enfant.

Ri² : *Et du côté de l'UFR Santé ?*

Pr P.V.B. : J'ai également du temps d'enseignement en neuropédiatrie, dans le cadre des modules de pédiatrie générale dispensés aux externes.

Ri² : *A quel laboratoire êtes-vous rattaché ?*

Pr P.V.B. : Le laboratoire qui accueille mes travaux est le Laris, le laboratoire angevin de recherche en ingénierie des systèmes. Il est attaché à l'Université d'Angers, sur le site de Belle-Beille. J'ai pu y transférer des fonds européens que j'avais obtenus à Bruxelles pour financer mes études cliniques, et ainsi recruter une équipe de recherche, ici à Angers. Ce projet européen prendra fin en 2018 donc, aujourd'hui dans mon activité de recherche, c'est la priorité. ■

En 6 dates :

- 1968 : Naissance à Bruxelles
- 1987 : Diplôme de médecine, Université Libre de Bruxelles
- 1998 : Thèse de science
- 2000 : Direction du service de neuropédiatrie de l'hôpital Erasme de Bruxelles
- 2015 : Habilitation à diriger des recherches
- 2016 : Nomination PU-PH et direction de l'unité de neuropédiatrie du CHU d'Angers (septembre)