

Ri² CHU ANGERS

Recherche Investigation Innovation



PROJET DE RECHERCHE

Impact sur la fonction endothéliale
du traitement des apnées du sommeil
sévères par orthèse d'avancée
mandibulaire

ACTUS

Labellisation des centres
de référence : le CHU, expert
reconnu des maladies rares

QUESTION DE RECHERCHE

Endométriose : où en sont
les recherches actuelles ?

FICHE PRATIQUE

Donnez une dimension européenne
à votre projet de recherche clinique

PORTRAIT

Professeur Mickaël Dinomais

EDITO



La bonne recherche clinique c'est avant tout une question pertinente et une méthodologie adaptée permettant de se donner les plus grandes chances d'y répondre. C'est aussi l'obtention des moyens nécessaires à la conduite du projet. C'est enfin le respect d'une série de dispositions réglementaires dont l'objet premier est de protéger les patients participant à la recherche. Les modifications importantes de la réglementation apportées notamment par la loi dite "Jardé" ont pu provoquer chez certains cliniciens chercheurs une perplexité anxieuse devant l'apparente lourdeur des contraintes imposées. Qu'ils soient rassurés. Ils trouveront au sein des différentes cellules de la DRCI des professionnels aguerris qui sauront les accompagner. Par ailleurs, ils trouveront dans ce nouveau numéro de *Ri²* un feuillet central rédigé par le Dr Elsa Parot comprenant un tableau résumant la nouvelle classification de la recherche et les contraintes inhérentes mais aussi le circuit d'aide au montage des projets promus par notre CHU.

Alain Mercat
Vice-Président Recherche

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 :

Cécile Jaglin-Grimonprez

Rédacteur en chef : Pr Isabelle Pellier

Rédacteur en chef adjoint : Jean-Marie Chrétien

Responsable de rédaction : Anita Rénier

Secrétaire de rédaction : Audrey Capitaine

Ont participé à ce numéro :

Pierre-Emmanuel Bouet ; Mickaël Dinomais ; Frédéric Gagnadoux ; Caroline Poli ; Patrice Rodien ; Christophe Verny.

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 : décembre 2018

Crédit photos :

Catherine Rouger-Jouannet, cellule audiovisuelle CHU Angers pour l'ensemble des photos à l'exception des pages 4 et 5 (imageries de service).

Conception-réalisation et impression :

NICOLAS TSEKAS - nicolas.tsekas@sfr.fr

Ce document est imprimé sur un papier 100% recyclé.

Endométriose : où en sont les recherches actuelles ?

Dr Pierre-Emmanuel Bouet, praticien hospitalier, responsable clinique du service AMP (Assistance médicale à la procréation) - CHU Angers.

L'endométriose est une pathologie gynécologique fréquente qui touche 5 à 10 % des femmes en âge de procréer. Souvent associée à des douleurs de règles (dysménorrhées), des douleurs lors des rapports sexuels (dyspareunie) et des douleurs pelviennes chroniques, elle peut être aussi à l'origine d'une infertilité. Le CHU d'Angers est engagé dans plusieurs projets de recherche et s'appuie désormais sur son tout nouveau centre de référence de l'endométriose : ENDOREF.

L'endométriose toucherait environ 20 à 25% des patientes consultant pour une infertilité. Sa définition est claire, il s'agit du développement de tissu endométrial en situation ectopique (ailleurs qu'au sein de l'utérus).

Cependant, la physiopathologie des lésions endométriosiques reste discutée. Plusieurs théories sont actuellement débattues :

- la théorie "implantatoire" : reflux tubaire des cellules endométriales lors des menstruations,
- la "théorie métaplasique" : le péritoine pourrait contenir des cellules indifférenciées capables de se transformer en cellules endométriales,
- la théorie "métastatique" : les cellules endométriales seraient véhiculées par voie vasculaire, lymphatique ou nerveuse.

En réalité, aucune de ces théories ne peut à elle seule expliquer l'ensemble des lésions endométriosiques pouvant aller du kyste ovarien à la lésion pulmonaire ou hépatique en passant par le nodule de la cloison recto-vaginale ou la lésion chez la jeune fille pré-pubère.

Des recherches autour des biomarqueurs et des cellules souches

Toutes ces théories sont donc probablement intriquées dans l'origine des lésions. Plusieurs voies d'exploration de la genèse du développement de l'endométriose ont fait l'objet de travaux de recherche ces dernières années et notamment autour des cellules souches.

Les cellules souches sont présentes dans l'endomètre, ainsi que dans le sang menstruel, et leur présence est significativement plus élevée chez les femmes atteintes d'endométriose suggérant ainsi qu'elles peuvent jouer un rôle dans la pathogénèse de cette maladie.

Les facteurs de transcription SOX2 et NANOG, connus pour jouer un rôle clé dans l'auto-renouvellement des cellules souches, ont récemment été retrouvés en quantité significativement plus élevée dans des lésions d'endométriose que dans de l'endomètre sain. Ces produits de transcription pourraient donc intervenir dans la régulation des cellules souches endométriales chez les femmes atteintes d'endométriose.

L'un des principaux problèmes liés à cette maladie en est sa méconnaissance. L'endométriose est une maladie mal repérée, avec une prise en charge insuffisamment coordonnée entraînant un retard diagnostique pouvant aller de 6 à 10 ans (délai premiers symptômes-diagnostic).

L'endométriose peut, en effet, être difficile à diagnostiquer à l'examen clinique ou à l'échographie et nécessiter la réalisation d'une IRM pelvienne ou d'une coelioscopie.

Afin d'éviter ce retard au diagnostic, plusieurs équipes recherchent l'existence de biomarqueurs fiables et peu invasifs pouvant permettre de dépister une endométriose simplement à l'aide d'une prise de sang, d'un prélèvement urinaire, d'une biopsie de l'endomètre ou sur recueil de sang menstruel. Les travaux de recherche se concentrent surtout autour des techniques "OMICS" et des cellules souches.

La protéomique a permis, à partir de sérums ou de biopsies d'endomètre, l'identification de pics protéiques chez les patientes atteintes d'une endométriose avec une sensibilité et une spécificité supérieures à 90 %.

Des chercheurs new-yorkais ont récemment comparé des cellules souches recueillies à partir de sang menstruel entre un groupe de femmes atteintes d'endométriose et un groupe de femmes non atteintes. Grâce à un séquençage de l'ARN et à l'évaluation de marqueurs de décidualisation, ils ont pu mettre en évidence une différence



Dr Pierre-Emmanuel Bouet.

d'expression génique des cellules souches entre les deux groupes. Ils ont aussi constaté une présence diminuée de Natural Killer Cells dans le sang menstruel issu de femmes atteintes d'endométriose comparé au groupe de femmes non atteintes.

Une autre étude est actuellement en cours aux États-Unis pour rechercher des biomarqueurs selon une approche génomique par analyse d'ADN et d'ARN et au moyen d'une évaluation des cytokines sériques. Leur étude doit réunir 500 patientes opérées par laparoscopie ou laparotomie pour suspicion d'endométriose.

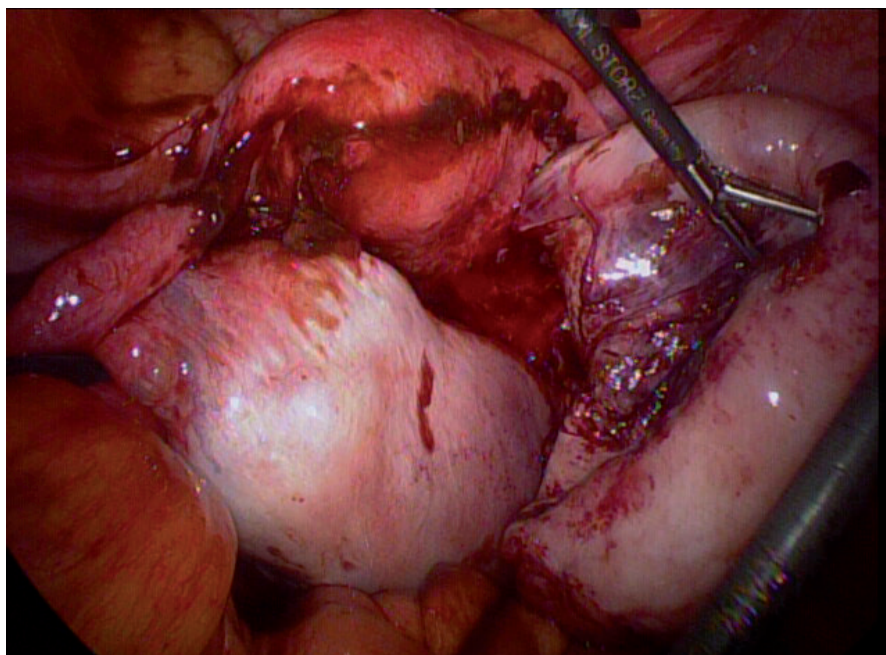
Plusieurs types de prélèvement sont alors réalisés en cas d'endométriose découverte lors de la chirurgie (biopsie d'endomètre, prélèvements sanguin et urinaire). L'objectif est de découvrir l'existence de biomarqueurs qui permettraient d'éviter la réalisation d'une intervention chirurgicale uniquement à visée diagnostique ou encore afin de déterminer la sévérité de l'endométriose.

Quid des traitements médicamenteux ?

Le traitement de l'endométriose est parfois difficile. En général, en 1^{ère} intention un traitement hormonal en continu est mis en place (oestroprogestatifs ou progestatifs seuls). Si ce traitement est inefficace il peut s'y ajouter des agonistes de la GnRH (type triptoréline). En dernier recours, une chirurgie par coelioscopie ou laparotomie peut être réalisée.

Une des problématiques de l'endométriose est l'inflammation, et l'action de nouveaux médicaments tente de diminuer la surproduction de prostaglandines, de métalloprotéases ou de cytokines. En effet, des taux élevés de cytokines, d'interleukine-6, d'interleukine 1- β et d'anti-TNF α sont retrouvés dans le liquide péritonéal des patientes atteintes d'endométriose, augmentant probablement le risque adhérentiel.

Plusieurs types de nouveaux traitements ont été étudiés ces dernières années sans pour le moment avoir démontré la preuve de leur efficacité clinique : les inhibiteurs du TNF α , les inhibiteurs des métalloprotéases matricielles ou encore les inhibiteurs des facteurs de croissance de l'angiogénèse. De nouvelles cibles thérapeutiques sont actuellement à l'étude : les cellules souches et les cellules progénitrices endothéliales.



Vue coelioscopique d'une endométriose pelvienne profonde avec oblitération du cul de sac de Douglas, kystes ovariens d'endométriose et nombreuses adhérences.

S'appuyer sur ENDOREF, centre de référence de l'endométriose

Localement, le service de Gynécologie-obstétrique du CHU d'Angers participe à de nombreuses recherches autour de l'endométriose. La création récente d'un centre de référence de l'endométriose (ENDOREF) permet de réunir une fois par mois différents professionnels de santé concernés par cette maladie (gynécologue, urologue, radiologue, chirurgien viscéral, psychologue, infirmière spécialisée).

Etant donné la file active importante de patientes endométriosiques suivies dans ce centre de référence, les hospitaliers espèrent prochainement mettre en place, en collaboration avec le CRB, une collection biologique qui permettrait d'étudier de nombreux biomarqueurs sur différents types de prélèvement.

Au sein du service d'Assistance Médicale à la Procréation, un projet de recherche est actuellement en cours en collaboration avec l'institut Mitovasc et concerne la recherche de biomarqueurs par approche métabolique ciblée du fluide folliculaire chez les femmes atteintes d'endométriose et prise en charge en fécondation in vitro.

Enfin, les experts du CHU d'Angers ont initié ou participent à différents types de projet de recherche clinique nationaux autour de l'endométriose.

Deux études sont affiliées au groupe de travail FRIENDS :

- Care FRIENDS évaluant le parcours de soins des patientes ayant une chirurgie complète d'endométriose pelvienne profonde (EPP) ;
- Kidney FRIENDS évaluant les patientes ayant bénéficié d'une néphrectomie dans un contexte d'EPP.

Enfin, ENDOFERT est un projet qui s'intéresse à l'apport de la chirurgie complète de l'EPP colorectale sur la fertilité.

Pour résumer, les objectifs des recherches à venir concernant l'endométriose sont principalement orientés vers une meilleure compréhension de la pathogénèse de l'endométriose, un diagnostic précoce de l'endométriose par des techniques peu invasives et la recherche de nouveaux traitements médicamenteux.

Les analyses génomiques, protéomiques et métabolomiques ainsi que l'étude des cellules souches permettraient d'atteindre ces objectifs prochainement. ■

Impact sur la fonction endothéliale du traitement des apnées du sommeil sévères par orthèse d'avancée mandibulaire - Etude VASOAM

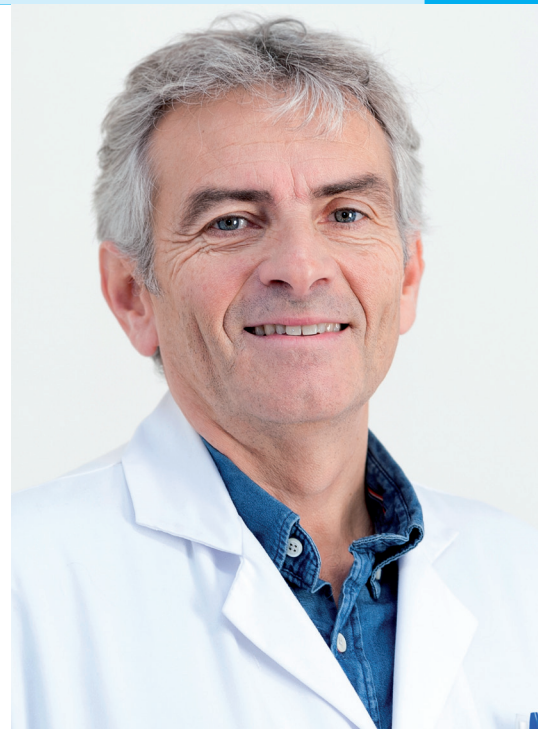
Pr Frédéric Gagnadoux, Département de Pneumologie, CHU Angers et INSERM UMR 1063, Université d'Angers

Le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) est caractérisé par un collapsus répété du pharynx au cours du sommeil responsable d'une hypoxémie intermittente et d'une fragmentation de sommeil. Il affecte en moyenne 6% des femmes et 13% des hommes adultes en population générale. Non traité, le SAHOS sévère (au moins 30 apnées et/ou hypopnées par heure de sommeil) est associé à des perturbations de la qualité de vie, une augmentation du risque accidentel et de l'incidence des événements cardiovasculaires (CV). L'application d'une pression positive continue (PPC) au cours du sommeil constitue le traitement de référence du SAHOS sévère. Son utilisation régulière est associée à une amélioration des symptômes du SAHOS, de la qualité de vie et à une réduction de l'incidence des événements CV. La fonction endothéliale, marqueur prédictif validé du risque CV, est améliorée après quelques semaines de traitement PPC. Malheureusement, environ 40% des patients chez qui la PPC est prescrite sont intolérants ou insuffisamment adhérents au traitement. Le port d'une orthèse d'avancée mandibulaire (OAM) au cours du sommeil constitue alors la principale alternative thérapeutique validée. L'impact du traitement par OAM sur le

risque vasculaire évalué par la fonction endothéliale se devait d'être étudié.

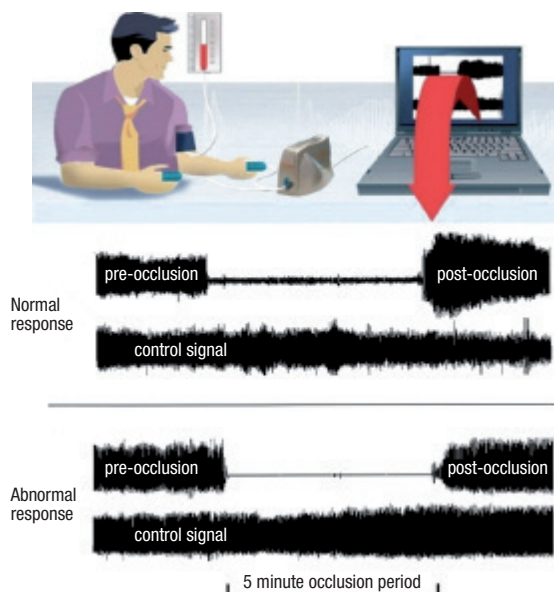
L'étude multicentrique randomisée contrôlée "VASOAM" a comparé l'impact sur la fonction endothéliale mesurée par pléthysmographie digitale (cf. illustration), de 2 mois de traitement par une OAM (cf. illustration) versus une orthèse placebo chez 150 patients atteints de SAHOS sévère et intolérants à la PPC. Un capteur intégré à l'OAM et à l'orthèse placebo permettait une mesure objective de l'observance thérapeutique. Les critères secondaires d'évaluation étaient l'évolution de la sévérité des troubles respiratoires nocturnes, des symptômes et de la pression artérielle mesurée sur 24 heures.

Malgré une observance thérapeutique moyenne de 6,6 heures par nuit, une amélioration très significative des symptômes et de la sévérité des troubles respiratoires du sommeil, le traitement par OAM comparativement au placebo n'était pas associé à une amélioration de la fonction endothéliale et de la pression artérielle. Par ailleurs, malgré la sévérité des apnées du sommeil à l'inclusion, la majorité des patients étaient normo tendus et présentaient une fonction endothéliale préservée.



Pr Frédéric Gagnadoux.

Cette étude, publiée dans le numéro de mai 2017 de l'American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, confirme l'impact thérapeutique de l'OAM sur les apnées du sommeil et leurs symptômes, mais ne montre pas d'effet sur le risque vasculaire qui semble toutefois modeste dans la population étudiée. ■



Mesure de la fonction endothéliale par pléthysmographie digitale. L'exemple du haut illustre l'augmentation physiologique de l'amplitude de l'onde de pouls après occlusion. Dans l'exemple du bas, l'absence d'augmentation de l'amplitude de l'onde de pouls après occlusion traduit une dysfonction endothéliale, marqueur validé de risque cardiovasculaire.



Orthèse d'avancée mandibulaire bi-bloc ajustable utilisée dans l'étude VASOAM avec capteur d'observance intégré.

centre coordonnateur (comme l'est le CRMR du Pr Patrice Rodien à Angers) qui, au-delà de ses missions propres de centre de référence, doit veiller à la participation du plus grand nombre des centres qu'il coordonne à différents projets de recherche. Ce sera certainement l'occasion, pour plusieurs équipes angevines, d'être impliquées dans de nouveaux essais cliniques ou dans des travaux plus fondamentaux.

De plus, les CRMR sont regroupés au niveau national en 23 filières de santé maladies rares (FSMR), dont une, BRAIN-TEAM, consacrée aux maladies neurologiques rares, est portée par le CHU d'Angers. Ces filières ont également pour mission de favoriser la recherche définie ainsi : *"Une FSMR dispose de toute l'information utile sur les bases de données, le réseau des laboratoires de diagnostic et de recherche, les projets et travaux de recherche en cours, les programmes centrés sur l'innovation diagnostique et thérapeutique. Elle favorise et valorise ainsi le continuum entre la recherche fondamentale, translationnelle et clinique."* L'implication des CRMR du CHU d'Angers dans ces filières leur permettra de participer aux projets de recherche soutenus par ces filières ainsi qu'aux actions menées conjointement en interfilière comme, par exemple, le travail sur les cohortes de patients maladies rares.

Enfin, au niveau européen, les CRMR se retrouvent au sein des ERN (European Reference Networks), *"correspondant à peu près à nos filières maladies rares"* et qui ont également un rôle de facilitation des collaborations internationales dans les différents domaines de la recherche.

Pour revenir au niveau local, *"il serait injuste de ne pas mentionner les 41 centres de compétences maladies rares également labellisés au sein du CHU d'Angers"*, dont on peut regretter l'absence de financement spécifique par la DGOS. Certains ont une très grande activité de recherche et n'étaient pas très loin de pouvoir être labellisés comme CRMR.

"Espérons que la dynamique positive de la thématique maladies rares à Angers leur permettra de se développer encore dans les années qui viennent, de participer aux projets de recherche de leur centre de référence, et d'obtenir dans 5 ans une labellisation comme CRMR". ■

3 QUESTIONS À :

Pr Patrice Rodien, Coordonnateur du centre de référence des pathologies de la réceptivité hormonale

Ri² : Pouvez-vous présenter votre Centre de référence ?

Pr Patrice Rodien : Le CRMR maladies de la thyroïde et des récepteurs hormonaux s'est recentré sur les maladies de la thyroïde et sur tout l'axe thyroïdienne, ce d'autant qu'il est adossé au centre constitutif (Pr Régis Coutant) du CRMR des maladies de l'hypophyse (Marseille).

Il s'adresse à plusieurs maladies rares de la thyroïde, parmi lesquelles les hypothyroïdies congénitales (une naissance sur 3-4000) et beaucoup plus rares les syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes (1 naissance sur 40-50000) et autres anomalies de la sensibilité aux hormones thyroïdiennes, les hyperthyroïdies génétiques (fréquence non connue) et les déficits génétiques de la sécrétion de TSH (insuffisance thyroïdienne).

Les avancées récentes concernent une nouvelle forme de résistance aux hormones thyroïdiennes, décrite pour la première fois en 2012, et pour laquelle nous participons à un programme ANR avec une équipe de l'ENS à Lyon et une équipe de Montpellier (identification, description, caractérisation de nouvelles mutations).

Nous développons avec le service de génétique moléculaire les outils de séquençage à haut débit, qui nous permettent de répondre aux demandes d'aide diagnostique des autres équipes.

Au delà des gènes déjà connus, nous travaillons sur l'identification de nouvelles causes d'anomalie génétique de l'axe thyroïdienne d'une part et sur les descriptions phénotypiques et corrélations génotype-phénotype d'autre part. Ces différents syndromes comportent, à côté des descriptions classiques, des formes cliniques atypiques et des complications que nous cherchons à documenter.

Cela comporte aussi la caractérisation *in vitro* des mutations identifiées pour en prouver le caractère pathogène.

Ri² : Comment s'articulent les activités de recherche entre les différents centres de référence et centres de compétence au sein de votre Filière ?

Pr P.R. : Le CRMR et le centre constitutif font partie de la filière FIRENDO des maladies rares endocriniennes. Nous sommes, à ce titre,



partie prenante de travaux collaboratifs, qu'ils soient ou non en lien direct avec notre propre thématique. Un PHRC national est en cours sur le développement psychomoteur des enfants nés de mère hyperthyroïdienne. Ce PHRC est coordonné par le Dr Natacha Bouhours-Nouet et le Dr Frédéric Illouz et implique plusieurs centres de la filière et au-delà.

Nous avons été labellisés au sein du réseau européen ENDO-ERN et allons donc participer à des travaux collaboratifs internationaux.

Ri² : Quels sont pour les prochaines années les projets de recherche que vous souhaitez développer ?

Pr P.R. : Le séquençage de nouvelle génération apporte une foule de variants génétiques de signification indéterminée. Il reste à trier le pathologique de la simple variation rare de séquence. Il nous faut aussi comprendre comment les combinaisons de variants de gènes de l'axe thyroïdienne conduisent, ou pas, à un phénotype clinique. Nous sommes de plus en plus souvent confrontés à la question du bigénisme ou multigénisme.

Les variations de sensibilité aux hormones thyroïdiennes ne constituent pas toutes des anomalies pathologiques mais parfois seulement des traits phénotypiques qui peuvent participer aux difficultés d'équilibre des traitements par hormones thyroïdiennes, ou à des traits psychopathologiques. Ce sont des pistes que nous voudrions explorer.

De façon moins centrée sur la thyroïde, nous développons une thématique de recherche sur les récepteurs membranaires couplés aux protéines G (comme le récepteur de la TSH, mais aussi les récepteurs contrôlant la prise alimentaire, certains métabolismes), comme cibles des perturbateurs endocriniens. C'est un des axes qui nous permet d'allier une recherche sur les maladies rares (les récepteurs) et une problématique beaucoup plus large (les polluants environnementaux et les maladies métaboliques).

¹ Hôpitaux Universitaires du Grand Ouest.

² Établissements publics scientifiques et techniques.

Rôle de l'IL26 dans l'inflammation induite par les acides nucléiques

Dr Caroline Poli - Laboratoire d'Immunologie, CHU Angers ; UMR INSERM 892 - CNRS 6299, Équipe immunité innée et immunothérapie.



Docteur Caroline Poli.

Le système immunitaire inné joue un rôle clef dans la détection des signaux de danger, qu'ils soient d'origine exogène (les microbes) ou endogènes (comme les cellules mortes). La détection de ces signaux de danger induit généralement une réponse inflammatoire. Au cours des dernières années, de nombreuses études ont identifié les acides nucléiques, libérés par les cellules mortes dans des lésions tissulaires, comme des signaux de danger endogènes associés à la genèse de maladies auto-immunes ou inflammatoires.

Les travaux de recherche menés au laboratoire sont centrés sur la biologie du système immunitaire inné, et plus particulièrement sur les mécanismes associés à la détection des signaux de danger, notamment dans des maladies inflammatoires aiguës ou chroniques, telles que les maladies auto-immunes et le sepsis. L'équipe s'intéresse en particulier au rôle de l'interleukine 26 (IL-26), cytokine découverte en 2000 par l'équipe allemande du Pr Helmut Fickenscher et décrite comme une cytokine pro-inflammatoire. En lien

avec cette description initiale, l'équipe de recherche du CHU d'Angers a mis en évidence une surexpression de l'IL-26 dans la polyarthrite rhumatoïde et dans l'infection chronique à hépatite C.

L'équipe avait ainsi montré que l'IL-26 induit la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les cellules du système immunitaire inné telles que les lymphocytes NK et les monocytes, ce dernier mécanisme conduisant à la génération de lymphocytes T pro-inflammatoires de type Th17. Cependant, le rôle fonctionnel de cette protéine restait peu décrit et son récepteur sur les cellules immunitaires innées inconnu.

Nous avons récemment identifié le mécanisme par lequel l'IL-26 active les cellules immunitaires innées. L'IL-26 est une protéine amphipathique capable de fixer les acides nucléiques. Nous avons ainsi démontré que l'IL-26 se comporte comme une molécule cargo qui fixe les acides nucléiques extracellulaires et les

transporte dans les monocytes. Les acides nucléiques sont alors capables de se lier à la molécule STING, récepteur spécialisé dans la détection des acides nucléiques dont l'activation conduit à la production de médiateurs inflammatoires.

Au-delà de ce travail fondamental, nous avons pu évaluer la pertinence de cette observation dans une cohorte de patients atteints de vascularites à ANCA. L'équipe a ainsi pu montrer que les taux d'IL-26 étaient élevés lors des poussées aiguës de vascularites à ANCA et mis en évidence la synthèse d'IL-26 *in situ* dans les lésions glomérulaires ainsi que la présence de complexes IL-26-ADN dans le sérum des patients en poussées aiguës.

Ce travail a été rendu possible du fait de l'étroite collaboration entre l'équipe de recherche et le service de néphrologie du CHU. ■

À PROPOS DE L'ÉTUDE

Equipe de recherche : Dr Yves Delneste (DR2 INSERM), Pr Pascale Jeannin (laboratoire d'immunologie), Pr Jean-François Subra et Pr Jean-François Augusto (service de néphrologie-dialyse-transplantation), Dr Caroline Poli, Dr Charline Miot, Dr Céline Beauvillain et Dr Alain Chevailler (laboratoire d'immunologie).

IL-26 confers STING-dependent proinflammatory properties to extracellular DNA

Caroline Poli, Jean François Augusto, Jonathan Dauvé, Clément Adam, Laurence Preisser, Pascale Pignon, Ariel Savina, Simon Blanchard, Vincent Laroche, Jean-François Subra, Alain Chevailler, Vincent Procaccio, Anne Croué, Christophe Créminon, Alain Morel, Yves Delneste, Helmut Fickenscher, Pascale Jeannin. Journal of Immunology. En révision

IL-26 is overexpressed in chronically HCV-infected patients and enhances TRAIL-mediated cytotoxicity and interferon production by human NK cells

Miot C, Beaumont E, Duluc D, Le Guillou-Guillemette H, Preisser L, Garo E, Blanchard S, Hubert Fouchard I, Créminon C, Lamourette P, Fremaux I, Calès P, Lunel-Fabiani F, Boursier J, Braum O, Fickenscher H, Roingeard P, Delneste Y, Jeannin P. Gut. 2015 Sep;64(9):1466-75.

IL-26 is overexpressed in rheumatoid arthritis and induces proinflammatory cytokine production and Th17 cell generation.

Corvaisier M, Delneste Y, Jeanvoine H, Preisser L, Blanchard S, Garo E, Hoppe E, Barré B, Audran M, Bouvard B, Saint-André JP, Jeannin P. PLoS Biol. 2012;10(9):e1001395.

Donnez une dimension européenne à votre projet de recherche clinique

Delphine Bonnin, Responsable adjointe de CAP Europe, Animatrice du réseau Europe du GIRCI Grand Ouest.

Les programmes hospitaliers de recherche clinique (PHRC) nationaux vous sont familiers : vous êtes investigateur coordonnateur d'un PHRC et vous considérez qu'il est temps de poursuivre à l'échelon européen ?

OU BIEN

Vous recherchez ou vous venez d'identifier un appel à projet européen susceptible de financer votre travail de recherche ?

OU ENCORE

L'un de vos collaborateurs souhaite coordonner un projet européen et vous sollicite pour y participer en tant qu'organisme bénéficiaire, partie tierce liée ou sous-traitant ? Il souhaite obtenir rapidement tous les éléments permettant de vous intégrer dans le consortium et valider votre participation au projet ?

Pour toutes ces situations, le réseau Europe du GIRCI Grand Ouest est à votre disposition pour vous accompagner dans la préparation de votre projet européen.

Mis en place en 2007, le réseau Europe - dont l'animation a été confiée par le CHU d'Angers à CAP Europe - Université Bretagne Loire - est un réseau d'experts en projets européens qui repose pour son fonctionnement sur le principe de la mutualisation et pour son organisation sur des acteurs opérationnels de proximité.

Visibilité internationale des équipes et accès aux financements européens

En 2017, il est porté par une équipe de 11 personnes (à laquelle s'ajoute la coordinatrice et l'animatrice du réseau) provenant de plusieurs organismes (CAP Europe de l'Université Bretagne Loire, CHU de Nantes, CHU de Rennes, CHRU de Tours, CHR d'Orléans, Institut de Cancérologie de l'Ouest) et possédant des expertises complémentaires.

Cet éventail de compétences garantit la bonne exécution de la mission du réseau Europe : contribuer à augmenter la visibilité internationale des équipes hospitalières du Grand Ouest et leur permettre d'accéder à des financements européens, en les incitant à participer aux grands programmes européens de financement de la recherche en santé (ex. Horizon 2020).

Le réseau Europe a pour principales missions :

- d'(in)former les centres hospitaliers sur le fonctionnement et les modalités de participation aux principaux programmes européens de soutien à la recherche et à l'innovation (Horizon 2020, IMI, EDCTP, COST etc.),
- d'assurer une veille ciblée et contribuer à la recherche de partenaires pertinents en vue de répondre à un appel à propositions européen,
- de contribuer au montage et à l'écriture des candidatures déposées pour le compte des établissements interrégionaux,
- de fournir une assistance méthodologique pour la gestion légale, administrative et financière des contrats de recherche sélectionnés par la Commission européenne. ■

CONTACTS :

Coordonnateur : Françoise Grolleau
francoise.grolleau@u-bretagne-loire.fr ; Tél. 02 41 96 23 38

Animatrice : Delphine Bonnin
delphine.bonnin@u-bretagne-loire.fr ; Tél. 02 28 08 14 10

Chargé de projets européens santé CAP Europe (Angers) : George Conrad
george.conrad@u-bretagne-loire.fr ; Tél. 02 41 96 22 58



Le mécénat au service de la recherche

Si les fonds récoltés et les événements caritatifs organisés dans le cadre de la démarche "Dons et mécénat" du CHU d'Angers permettent d'améliorer le quotidien hospitalier par la réalisation de projets au cœur des services, ils permettent également de soutenir les chercheurs de l'établissement. Avec un objectif : accélérer la recherche médicale.

18 300 € au profit des jeunes chercheurs

Les sommes apportées par les mécènes du centre hospitalo-universitaire ont ainsi permis de contribuer à l'appel d'offres interne 2018, à hauteur de 18 300 € soit plus de 10% de l'enveloppe que le CHU attribue à l'appel d'offres interne.

Un soutien crucial pour les neuf porteurs de projets promus (lire les résultats de l'appel d'offres interne, ci-après). Le comité scientifique de la DRCi répartira l'enveloppe globale de 175 000 € entre les projets sélectionnés, au regard de leur qualité scientifique et du montant des demandes. Ces fonds participent à l'aboutissement de ces projets de recherche.

Deux personnalités angevines investies

Plus tôt dans l'année, c'est une soirée spéciale organisée au profit de la recherche médicale qui a également permis de mobiliser les soutiens financiers du centre hospitalo-universitaire. Chefs d'entreprise et particuliers se sont retrouvés à l'ancien couvent de la Baumette à la mi-juin. À leurs côtés, deux personnalités angevines : Thomas Isle, journaliste et animateur de l'émission "La Quotidienne" sur France 5 et Mathou, illustratrice et marraine de la démarche dons et mécénat du CHU.



Thomas Isle, présentateur sur France 5, a animé la soirée spéciale organisée au profit de la recherche.

EN SAVOIR + Plus d'infos sur la démarche Dons et mécénat sur le site www.chu-angers.fr

Résultats de l'appel d'offres interne 2018

Investigateurs	Projets de recherche
Un projet paramédical	
Amandine Valette <i>Maladies du sang</i>	Tolérance du brossage de dents au cours d'une aplasie prolongée. Projet financé à hauteur de 10 356 €.
Huit projets médicaux	
Dr Sophie Boucher <i>ORL</i>	Recherche de mutations constitutionnelles de l'ADN mitochondrial augmentant le risque de presbycusie. Projet financé à hauteur de 23 750 €.
Dr Lisa Boucret <i>Laboratoire de biologie de la reproduction</i>	Altération de l'ADN mitochondrial dans l'infertilité masculine. Projet financé à hauteur de 20 520 €.
Dr Claire Briet <i>EDN</i>	Cartographie des récepteurs couplés aux protéines G dans le cancer thyroïdien réfractaire à l'iode. Projet financé à hauteur de 23 750 €.
Dr Antoine Bruneau <i>Médecine du sport</i>	Performance diagnostique de la rigidité tissulaire par mesure non invasive dans le syndrome de loge chronique des jambes. Projet financé à hauteur de 13 253 €.
Dr Adrien Buisset <i>Ophtalmologie</i>	Signature métabolomique associée au glaucome primitif chronique à angle ouvert dans l'humeur aqueuse. Projet financé à hauteur de 21 850 €.
Dr Damien Luque-Paz <i>Laboratoire d'hématologie</i>	CLASSI-NMP : Elaboration d'un score diagnostique non invasif permettant de différencier thrombocythémie essentielle, prémyélofibrose et myélofibrose. Projet financé à hauteur de 23 750 €.
Louis Rony <i>Chirurgie osseuse</i>	MOCONA : microarchitecture de l'os et du cartilage dans l'ostéoporose aseptique de hanche. Projet financé à hauteur de 14 250 €.
Dr Françoise Schmitt <i>Chirurgie pédiatrique</i>	LaparoDAN : étude prospective des critères diagnostiques anténataux de complications digestives des laparoscisis. Projet financé à hauteur de 23 750 €.

L'essentiel sur l'index-H pour ne pas se faire hacher !

En 1955, Eugène Garfield a créé le 1^{er} indicateur bibliométrique : l'Impact Factor (IF). Après l'IF sont apparus d'autres indicateurs : Scimago Journal Rank – SJR, Eigenfactor, Article Influence – AI, Source Normalized Impact per Paper – SNIP. Tous ces indicateurs servent à mesurer la notoriété d'une revue à partir des citations des articles qu'elle a publiés. Pour autant, publier dans une revue à haut IF n'est pas un gage de notoriété, ni pour l'article ni pour l'auteur.

C'est pourquoi en 2005, Jorge Hirsch a proposé un nouvel indicateur pour mesurer la notoriété des physiciens théoriciens. Comme pour les autres indicateurs bibliométriques, cette mesure est calculée à partir du nombre de citations. Pour calculer l'index-H, il faut classer ses publications par ordre décroissant de citations. L'index-H est le dernier article pour lequel le nombre de citations reste supérieur ou égal au rang.

Article	Citations	rang
NEJM	120	1
Nature	98	2
Circulation	57	3
Blood	20	4
Basic res. Cardiol.	18	5
Cardio Rev	14	6
Cardiovasc Ultrasound	10	7
Circ. J.	7	8
Circulation	6	9
Blood	5	10

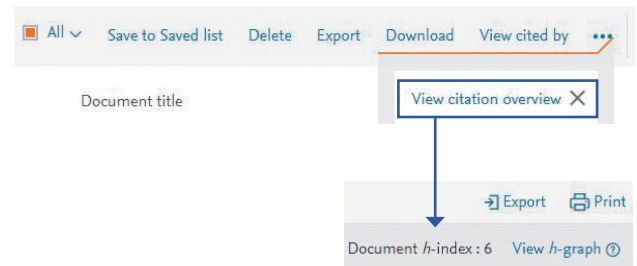
Index H de 7

Limite : le nb de citation devient inférieur au rang

Comment le calculer en pratique ?

Les grandes bases bibliographiques payantes (Scopus, Web Of Science) ou gratuite (Google Scholar) proposent toutes un calcul de l'index-H. Il faut commencer par faire le tri des publications pour éliminer celles des homonymes, puis utiliser les fonctions statistiques de ces outils. On peut également utiliser l'outil gratuit PoP (Publish or Perish) avec lequel on peut interroger différentes bases de données. A l'université d'Angers, Scopus est accessible via le site de la bibliothèque universitaire et l'environnement numérique de travail (ENT). Pour calculer l'index-H avec Scopus, il faut sauvegarder ses publications dans une liste et utiliser la fonctionnalité "View citation overview" qui donne accès au H-index et au graphique correspondant.

Analyze search results



Mon index-H n'est pas le même sur Google Scholar et Scopus. Est-ce normal ?

Le nombre et l'antériorité des revues indexées dans chacune des bases sont différents ce qui explique qu'un article puisse avoir 50 citations identifiées dans l'une et 55 dans l'autre.

Quelles sont les limites de l'index-H ?

Le *H-index* est le 2^e indicateur le plus utilisé en bibliométrie. Comme tous les indicateurs il a des limites : il ne tient pas compte des autocitations, il n'est pas pertinent en début de carrière, il ne tient pas compte de la position des auteurs. Les habitudes de citations et de publications étant différentes d'un domaine à un autre, on ne peut pas s'en servir pour comparer des chercheurs de disciplines différentes.

POUR EN SAVOIR PLUS SUR LES INDICATEURS BIBLIOMÉTRIQUES

Evaluation based on scientific publishing :

<http://libguides.oulu.fi/c.php?g=124852&p=816775>

Evaluer les publications (CIRAD) :

<https://coop-ist.cirad.fr/aide-a-la-publication/evaluer-les-publications/auteur-equipe-institution>

Logiciel Publish or Perish :

<https://harzing.com/resources/publish-or-perish>

Facteur d'impact, *H-index*, bibliométrie : pourquoi et comment ?

http://australe.upmc.fr/access/content/group/bupmc_04/midi_biblio_02_bibliometrie.pdf

Professeur Mickaël Dinomais

PU-PH en médecine physique et de réadaptation, Mickaël Dinomais travaille sur la motricité cérébrale. Ses recherches devraient donner lieu prochainement à la concrétisation de plusieurs projets pédiatriques.



Ri² Angers : *Comment vous partagez-vous entre le CHU, le centre des Capucins et l'université ?*

Pr Mickaël Dinomais : J'ai la particularité d'exercer mon activité clinique au Centre de réadaptation des Capucins dans le département de Médecine physique et de réadaptation (MPR) pédiatrique, en convention hospitalo-universitaire avec le CHU. J'y prends en charge des enfants en situation de handicap neuro-orthopédique. Je suis également chef du service de Médecine physique au CHU, dont dépendent les kinésithérapeutes, les ergothérapeutes et les pédicures intervenant dans l'établissement. Pour ce qui est du volet universitaire : j'enseigne la médecine physique et de réadaptation aux 1^{res} années pluripass et aux 3^{es} années. Je suis également co-responsable pédagogique des stages hospitaliers pour les étudiants en médecine à partir de la 3^e année.

Ri² : *Quel est le sujet central de vos recherches ?*

Pr M. D. : Je travaille sur la plasticité cérébrale après lésion cérébrale précoce intervenant dans la vie fœtale ou dans les deux premières années de vie ; je cherche à comprendre comment le système moteur s'adapte. Pour cela, je m'appuie sur l'imagerie fonctionnelle et morphométrique. Je trouve, en effet, fascinant de pouvoir étudier le cerveau en temps réel via une IRM et d'observer l'activité cérébrale et la plasticité du cerveau. Mes recherches sur la motricité m'ont ensuite conduit à développer l'étude de la motricité chez le sujet sain de

l'enfance à la personne âgée. Je suis donc très en lien de par mon activité clinique et de recherche avec le service du Pr Christophe Aubé, et travaille sur ce versant au laboratoire LARIS à l'université. Je travaille également avec les services d'oncologie du Pr Isabelle Pellier et de neuropédiatrie du Pr Patrick Van Bogaert. Mais également avec Géraldine Gascoin et Cédric Annweiler, professeurs en néonatalogie et en gériatrie. Ma spécialité suppose un degré élevé de transversalité et de transdisciplinarité.

Ri² : *De l'enfant à la personne âgée ? Le spectre est très large.*

Pr M. D. : Oui, pour comprendre comment le cerveau s'adapte à une lésion cérébrale, nous avons besoin d'avoir des connaissances chez l'enfant mais aussi chez l'adulte. Nous avons donc monté avec le Pr Annweiler et le Pr Custaud, en soutien avec le service du Pr Aubé, une étude qui s'appelle "IRM Marche" soutenue par le CHU. Elle vise à étudier les mécanismes du cerveau quand vous marchez. Les résultats sont en cours d'analyse. Ces connaissances vont nous permettre de mettre en place des outils de rééducation pour favoriser cette plasticité.

Pr M. D. : *Vous avez d'ailleurs un projet en cours de maturation ?*

Pr P.V.B. : Depuis deux ans et demi, je travaille sur le développement d'un outil ludique et connecté de rééducation motrice pour les enfants. Ce projet est issu des résultats de mes recherches cliniques. Pour cela, j'ai bénéficié d'un soutien financier du réseau EnJeu[x] Enfance et jeunesse pour

développer un prototype avec la Cité des objets connectés d'Angers. Accompagnés par le CHU et l'université d'Angers, nous avons déposé un brevet. Le projet est en cours de maturation. Il me tarde de pouvoir faire de la recherche clinique avec cet outil connecté pour voir s'il est plus efficace qu'une thérapie classique. Un autre projet me tient à cœur, cette fois, avec le Pr Philippe Menei, autour de la réparation cérébrale par l'implantation de cellules souches.

Ri² : *Vos recherches ont également une portée extrarégionale et européenne ?*

Pr M. D. : En effet, avec le Pr Sylvain Brochard (MPR-CHU de Brest), nous avons obtenu un financement pour la mise en place de stages intensifs et ludiques de rééducation motrice destinés aux jeunes enfants qui présentent une paralysie cérébrale (handicap moteur lié à une lésion cérébrale précoce). C'est un projet multicentrique européen. ■

En 7 dates :

- 1980 : naissance à Mayenne (59)
- 2005 : rencontre avec le Pr Isabelle Richard et internat en Médecine physique et de réadaptation
- 2009 : thèse de médecine sur la mise en place de paradigme en IRM fonctionnelle pour étudier la motricité du cerveau
- 2010 : année de mobilité à Tübingen en Allemagne
- 2013 : thèse d'université : étude du cortex sensori-moteur en IRM fonctionnelle du sujet sain à l'enfant avec paralysie cérébrale
- 2014 : nommé MCU-PH à Angers
- 2017 : nommé PU-PH à Angers