



reCHU Bordeaux Herches

Bulletin semestriel de la recherche clinique du CHU de Bordeaux



**Indicateurs en recherche
clinique : où en est le CHU ?**

Sécurité des essais cliniques :
l'unité de vigilance et de sécurité

**Le CIC-EC : grandes enquêtes
et innovations méthodologiques**

n°4 - février 2010

Indicateurs nationaux

L'activité des médecins chercheurs bordelais reconnue et encouragée

Les autorités de tutelle ont communiqué au mois de décembre 2009 les résultats annuels des indicateurs nationaux en recherche clinique. Non seulement ceux-ci permettent aux établissements de santé ayant une activité reconnue en recherche clinique d'avoir une idée relativement précise de leur positionnement sur le plan national, mais ces indicateurs constituent aussi un outil important dans le financement par les pouvoirs publics des missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation, les MERRI. Lesquelles MERRI constituent environ un tiers de l'enveloppe plus large des missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation (MIGAC), celles-ci permettant de financer la plupart des activités ne reposant pas sur une tarification à l'activité. Les deux principaux indicateurs liés aux activités de recherche clinique sont relatifs aux publications (SIGAPS) et aux études cliniques (SIGREC).

Ces résultats constituent une reconnaissance appuyée de l'engagement exemplaire des médecins chercheurs du CHU de Bordeaux dans les activités de recherche clinique et épidémiologique. Il faut d'autant plus s'en réjouir que ces activités s'insèrent de plus en plus dans le cadre de recherches translationnelles menées en lien avec l'Université Victor Segalen Bordeaux 2 et les organismes de recherche tels que l'Inserm, le CNRS, l'INRA ou l'INRETS. Et ces encouragements ne peuvent qu'inciter toute la communauté des chercheurs et bien sûr tous les professionnels de recherche à persévérer dans cette voie prometteuse.

Alain Heriaud,
Directeur Général du CHU

Pr Dominique Dallay,
Président de la Commission Médicale d'Établissement



L'indicateur mesure l'activité bibliométrique quinquennale de chaque chercheur en interrogeant et retraçant la base de données en ligne PubMed. Les résultats agrégés permettent d'obtenir un score par chercheur, par équipe, par service, par pôle et par établissement.

La méthode est désormais plus discriminante : le score est obtenu en multipliant (et non plus en additionnant) le nombre de points correspondant à la qualité de la revue :

- 8 pour une revue de rang A au lieu de 4 l'an passé,
 - 6 pour une revue de rang B au lieu de 2,
 - 4 pour une revue de rang C au lieu de 1,
 - 3 pour une revue de rang D au lieu de 1,
 - 2 pour une revue de rang E au lieu de 1,
 - 1 pour une revue non classée (idem),
- par le nombre de points correspondant au meilleur positionnement de l'auteur local dans la publication :
- 4 points pour un premier auteur,
 - 3 points pour un second et dernier auteur,
 - 2 points pour un troisième auteur,
 - 1 point pour un autre rang d'auteur.



L'indicateur relatif aux études cliniques reprend les données correspondant à l'année 2008. Il a été reconfiguré en 2009 et fera encore selon toute vraisemblance l'objet de réajustements en 2010. Actuellement, il comprend 3 scores :

1. Un score « Essais » avec trois composantes :

- a) Le nombre d'études dont le CHU est promoteur, au moins une inclusion, en 2008, dans un centre, en distinguant études multicentriques (valorisées 10 points) et études monocentriques (5 points), les études médicament de phase I ou II étant valorisées au double (20 points et 10 points).
- b) Le nombre d'études à promoteur institutionnel extérieur, dont le CHU de Bordeaux est centre investigateur avec au moins une inclusion en 2008 : 1 point pour chaque étude (2 points pour les études médicament de phase I ou II).
- c) Le nombre d'études promues par un industriel, dont l'établissement est centre investigateur avec au moins une inclusion en 2008 : 1 point pour chaque étude (2 points pour les études médicament de phase I ou II).

Remarque pour ce premier score : les essais académiques promus par les groupes

coopérateurs, sociétés savantes ou organismes d'Etat n'ont pas encore pu être comptabilisés cette année.

2. Un score « Inclusions Promoteur » correspondant au nombre d'inclusions dans les études pour lesquelles l'établissement est promoteur. Avec un doublement pour les études médicament de phase I ou II.

3. Un score « Inclusions Investigateur » correspondant au nombre d'inclusions réalisées dans l'établissement, quel que soit le promoteur institutionnel. Avec un doublement pour les études médicament de phase I ou II. Remarque : les inclusions dans des études à promotion industrielle ne seraient comptabilisées qu'à partir des résultats 2009 rendus publics fin 2010.

Attention : un mécanisme d'abattement dégressif pondère les deux scores liés aux inclusions :

- Coefficient 1 pour la 1^{ère} à la 200^e inclusion,
- Coefficient 0,8 pour la 201^e à la 500^e inclusion,
- Coefficient 0,5 pour la 501^e à la 1000^e inclusion,
- Coefficient 0,1 à partir de la 1001^e inclusion.

Indicateur Publication (en nombre de points)	2003-2007		2004-2008	
	2003-2007	2004-2008	2003-2007	2004-2008
1 AP-HP	157 343	434 366		
2 HCL	30 769	81 369		
3 AP-HM	22 382	57 218		
4 CHU Lille	18 432	46 676		
5 CHU Bordeaux	16 976	44 361		

Indicateur Etudes cliniques 2008 (en nombre de points)	2008		
	Score Essais	Score Inc. Prom.	Score Inc. Inv.
1. AP-HP	4 503	18 131	13 387
2. CHU Bordeaux	960	4 748	4 353
3. CHU Lille	1 050	4 218	3 712
4. HCL	1 228	3 253	2 289
5. CHU Nantes	890	3 034	2 828

Sécurité au cours des essais cliniques

L'unité de vigilance et de sécurité



Entretien
avec le Dr Anne Gimbert,
pharmacien de l'unité de
vigilance et de sécurité

La sécurisation du déroulement des essais cliniques est une priorité du CHU de Bordeaux. Il en va en effet de la confiance que portent les patients à leur inclusion librement consentie dans un projet de recherche. Cette sécurité est garantie localement par l'unité de vigilance et de sécurité. Le Dr Anne Gimbert travaille dans cette unité aux côtés des Drs Françoise Haramburu et Ghada Miremont Salame. Cette activité est également exercée pour les essais conduits dans les établissements des départements d'outre-mer.

Anne GIMBERT, qu'est ce que l'unité de vigilance et de sécurité ? Quelles sont ses missions ?

L'unité de vigilance et de sécurité a été créée en 2007 par la direction de la recherche clinique et de l'innovation (DRCI). Elle est constituée de médecins et de pharmaciens et est située dans le département de pharmacologie, au centre régional de pharmacovigilance (Hôpital Pellegrin). Sa mission est de permettre au promoteur (le CHU de Bordeaux) et aux investigateurs de répondre à leurs obligations réglementaires en termes de sécurité des personnes se prêtant à la recherche (loi de santé publique 2004 sur la recherche biomédicale). En effet, le promoteur doit suivre, en continu, la sécurité des participants. Il doit pouvoir fournir, à tout moment et sur demande de l'Afssaps ou du Comité de Protection des Personnes, une liste de tous les événements indésirables graves (EIG) qui surviennent au cours de l'essai. Pour cela, l'investigateur a l'obligation de notifier au promoteur, dès qu'il en a connaissance et sans délai, tout EIG observé au cours de l'essai.

L'unité a donc pour rôle de gérer ces notifications pour avoir une vision globale de la sécurité de l'étude. Elle doit transmettre à l'Afssaps un rapport de sécurité pour chaque essai clinique, tous les ans et en cas de demande spécifique.

Pour quel type de recherche et à quel moment intervient l'unité de vigilance et de sécurité ?

L'unité intervient pour tout type de recherche biomédicale dont le CHU est promoteur (médicament, dispositif médical, chirurgie, greffe, imagerie, étude physiologique, etc.).

Elle participe à l'élaboration du protocole en validant les aspects réglementaires de vigilance et afin d'optimiser la sécurité des participants. Elle recense, en collaboration étroite avec l'investigateur principal, les EIG attendus et évalue la nécessité de constituer un comité indépendant de surveillance en fonction du risque lié à l'essai.

Dès que les inclusions commencent, elle enregistre les notifications d'EIG et se

prononce sur le lien de causalité entre la survenue de l'événement et la recherche. Enfin, elle réalise une veille bibliographique afin d'identifier d'éventuelles données qui pourraient entraîner la modification du protocole et améliorer la sécurité des patients (nouvelles recommandations, mise à jour des monographies des médicaments, résultats d'autres essais, etc.).

Que fait l'unité de vigilance et de sécurité lorsque lui sont notifiés des EIG ?

L'unité analyse les notifications d'EIG et conclut, en parallèle de l'investigateur, sur la responsabilité de l'essai. L'EIG est enregistré dans une base informatique sécurisée. S'il est jugé lié à l'essai et inattendu par l'investigateur et/ou le promoteur, il sera déclaré aux autorités, en respectant les délais réglementaires. Il sera enregistré dans la base de données européenne Eudravigilance si l'essai porte sur un médicament.



Des questions que se posent les investigateurs

Qu'est-ce qu'un événement indésirable grave ?

Un événement indésirable est une manifestation nocive, liée ou non à la recherche (article R.1123-39, code de la santé publique). Il est qualifié de grave s'il entraîne un décès, une mise en jeu du pronostic vital, une invalidité, une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, une anomalie congénitale ou s'il est considéré comme médicalement grave par l'investigateur.

Dois-je notifier un EIG a priori non lié à la recherche ?

Oui ! Il faut notifier tout EIG au promoteur. Seule la notification systématique permet d'identifier précocement un problème. Elle s'inscrit dans une démarche de qualité et de sécurité et il vaut mieux trop notifier que pas assez ! Enfin, un EIG doit être documenté quant à son évolution. Pour cela, une ou

plusieurs fiches de notification complémentaires (documents types CHU) doivent être transmises au promoteur.

La survenue d'une grossesse au cours d'un essai doit-elle faire l'objet d'une notification ?

Une grossesse n'est bien sûr pas un EIG, mais elle doit faire l'objet d'une surveillance particulière et suivre le même circuit sur le plan réglementaire. Elle doit être notifiée au promoteur et suivie jusqu'à son terme (même en cas de sortie d'essai). Au-delà de l'aspect obligatoire, il s'agit surtout de recueillir le maximum de données pour améliorer les connaissances quant à un éventuel retentissement de la recherche sur l'issue de la grossesse. Ces informations apparaîtront dans le rapport annuel de sécurité transmis aux autorités.

Publications

Quelques publications issues des projets de recherche biomédicale promus par le CHU de Bordeaux

PHRC régional

Etude de l'impact du site de stimulation ventriculaire et de sa place dans l'optimisation du traitement de l'insuffisance cardiaque par resynchronisation biventriculaire

L'insuffisance cardiaque congestive est un problème majeur de santé publique et, malgré d'importants progrès dans la prise en charge, reste associée à un pronostic sévère. La stimulation cardiaque, en essayant d'homogénéiser la contraction du ventricule gauche (VG) (resynchronisation biventriculaire), a démontré une diminution de la mortalité, des symptômes, une amélioration de la qualité de vie et fait maintenant pleinement partie de l'arsenal thérapeutique non médicamenteux de cette maladie. Pourtant, les grands essais cliniques rapportent environ 30% de patients non améliorés après l'implantation. Parmi différentes stratégies, l'optimisation du site de stimulation ventriculaire est probablement d'importance majeure pour diminuer ce taux élevé de «non-répondeurs». L'impact sur la réponse hémodynamique a été étudié.

Entre 2004 et 2007, 35 patients porteurs d'une cardiomyopathie dilatée et candidats à un traitement par resynchronisation biventriculaire ont été inclus dans l'étude. Onze sites de stimulation ventriculaire gauche ont été prédéfinis et stimulés dans un ordre aléatoire (9 sites endocardiques, 1 site dans le sinus coronaire (SC) et un site endocardique situé en regard du site du SC). Les paramètres hémodynamiques étaient recueillis en temps réels à chaque site de stimulation.

En fonction du site de stimulation, d'importantes variations de la réponse hémodynamique ont été mises en évidence entre les individus mais également pour un individu donné. En utilisant une stratégie «individualisée» où le site de stimulation était déterminé en fonction de la réponse hémodynamique (meilleur site possible pour chaque patient), le gain était double de celui obtenu avec les stratégies conventionnelles de positionnement de la sonde gauche dans le sinus

coronaires (+dP/dtmax: +31±26% vs 15±23%, p<0.001), au niveau de la paroi latérale (+ 18±22%, p<0.001) ou à la paroi se contractant le plus tardivement (+11±17%, p<0.001). Pour seulement 3 patients (9%), aucun des sites de stimulation testés n'améliorait l'état hémodynamique de base.

Les résultats principaux de l'étude sont 1) le site de stimulation est un acteur prépondérant de la réponse hémodynamique 2) d'importantes variations inter et intra-individuelles sont observées en fonction du site stimulé 3) un site optimal de stimulation ne peut être défini a priori 4) une approche individualisée pour la détermination du site de stimulation est supérieure aux approches conventionnelles.

Ces résultats démontrent le rôle déterminant du site de stimulation dans l'optimisation du traitement par resynchronisation biventriculaire et pourrait également diminuer le nombre des patients non-répondeurs.

Figure A

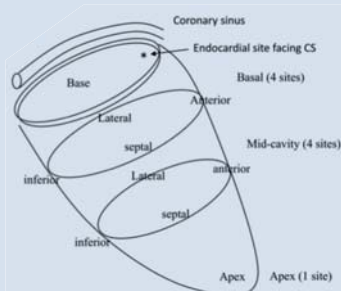


Figure B

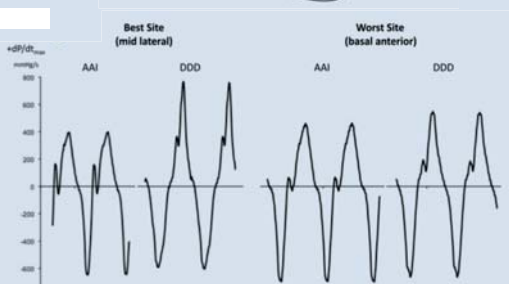


Figure C

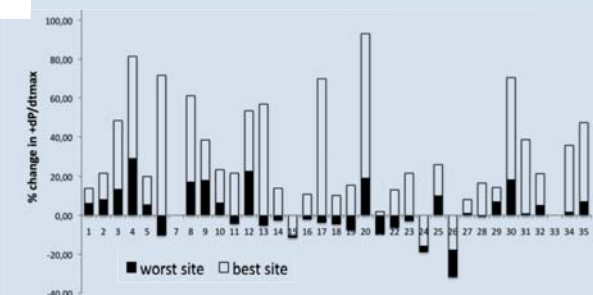
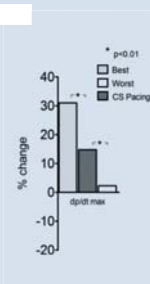


Figure D



Légendes

- A: Distribution des 11 sites de stimulation ventriculaire gauche
- B: Impact de la stimulation VG sur la dP/dtmax (meilleur (best) et pire (worst) site, patient 20)
- C: Impact de la stimulation VG sur la dP/dtmax au meilleur et pire site pour chaque individu
- D: Variation de l'hémodynamique lors de la stimulation au meilleur site comparée à la stimulation conventionnelle par le sinus coronaire et au pire site de stimulation VG.

Optimizing Hemodynamics in Heart Failure Patients by Systematic Screening of Left Ventricular Pacing Sites The Lateral Left Ventricular Wall and the Coronary Sinus Are Rarely the Best Sites. Derval N, Steendijk P, Gula LJ, Deplagne A, Laborderie J, Sacher F, Knecht S, Wright M, Nault I, Ploux S, Ritter P, Bordachar P, Lafitte S, Reant P, Klein GJ, Narayan SM, Garrigue S, Hocini M, Haissaguerre M, Clementy J, Jais P. *Journal of the American College of Cardiology.* 2009 Nov 16. [Epub ahead of print].

Association Hélicobacters entéro-hépatiques et maladie de Crohn : Etude prospective multicentrique

La maladie de Crohn (MC) est une affection dont la pathogénie fait intervenir des facteurs génétiques et microbiens. Les bactéries sont impliquées dans la survenue de la récurrence post-opératoire (RPO) de la MC. Des études *in vitro* et chez l'animal suggèrent le caractère pathogène pour la muqueuse intestinale des bactéries du genre *Helicobacter*, particulièrement les Hélicobacters entéro-hépatiques (HEH). Les résultats rapportés dans la littérature sont discordants quant à la prévalence des HEH au cours des MICI. Le but de cette étude était de rechercher une association la RPO de la MC et les bactéries du genre *Helicobacter* détectées sur biopsies intestinales endoscopiques.

Malades & méthodes : entre juillet 2004 et septembre 2006, une étude cas-témoin a été menée chez des sujets de 18 à 65 ans dans 11 centres français. Le groupe de cas (groupe MC) était constitué de patients atteints de MC ayant eu une résection chirurgicale intestinale emportant l'ensemble des lésions macroscopiques au cours des 24 derniers mois et ayant une RPO endoscopique définie par un score de Rutgeerts ≥ 1 . Le groupe témoin (groupe T) était constitué de sujets ayant une coloscopie de dépistage de polypes ou cancers colo-rectaux. A l'inclusion étaient réalisés : 1) génotypage CARD15 ; 2) sérologie *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (IgG en ELISA) ; 3) biopsies intestinales sur 2 sites (4 biopsies par site) lors de l'iléo-coloscopie (en amont et en aval de l'anastomose pour le groupe MC et dans le colon droit et le colon gauche dans le groupe T), destinées à une mise en culture bactériologique et à une analyse en PCR à partir des ADNr 16S bactériens puis par PCR pour le genre *Helicobacter*. En cas de positivité, des PCR spécifiques d'espèces (*H. pylori* et *H. pullorum*), un séquençage et une électrophorèse sur gel de gradient dénaturant (DGGE) étaient réalisés.

Résultats : parmi les 177 patients inclus, seuls 161 étaient analysables (8 exclus dans le groupe MC et 8 dans le groupe T) : 74 dans le groupe MC (dont 44F ; âge moyen 38 ± 12 ans) et 87 dans le groupe T (dont 50F ; âge moyen : 53 ± 9 ans). Des mutations de CARD15 étaient présentes chez 48% des MC et 24% des T. La sérologie *H. pylori* était positive chez 45% des MC et 43% des T. Les cultures bactériologiques étaient toutes négatives. Les PCR spécifiques et/ou le séquençage permettaient de détecter des HEH chez 25% des MC et 17% des T (N.S.). Après ajustement sur l'âge, la détection des HEH était associée à la MC avec un OR = 2,6 [1,04-6,67] Les espèces identifiées étaient *H. pullorum* et/ou *H. canadensis*.

Conclusion : la récurrence post-opératoire de la MC est associée à la présence d'HEH. Les espèces *H. pullorum* et *H. canadensis* sont mises en évidence dans les biopsies intestinales. Le rôle des HEH dans la physiopathologie de la récurrence postopératoire de la MC sera mieux appréhendé par une étude de suivi.

	Restriction enzyme	Primer		Size of the restriction fragment or of the PCR product (bp)	
		Forward	Reverse	Wild-type	Mutant
1					
R702W	<i>MspI</i>	CTTCCTGGCAG GGCTGTTGTC	CATGCACGCTCTT GGCCTCAC	76+54+24 +22	130+24+2 2
G908R	<i>HhaI</i>	AAGTCTGTAAT GTAAAGCCAC	CCCAGTCTCCTCC TCTTC	380	242+138
1007fs	<i>NlaIV</i>	CCTGCAGTCTC TTAACTGG	CTTACCAGACTTC CAGGATG	168	128+40
2					
F2-16S-CHEPC R4-6S-CHEPC		ATCCTGGCTCA GAGTGAACG	CCTACGGTTACCT TGTTACGAC	1490	
3					
C97-C98		GCTATGACGG GTATCC	GATTTTACCCTACACC A	Around 400	

Table 1 :

PCR primers for:

1) Amplification, restriction analysis, and sequencing of the three common CARD15/NOD2 mutations (R702W, G908R, 1007fs);

2) Amplification of the universal bacterial 16S rRNA gene and;

3) Nested amplification of the 16S rRNA gene of *Helicobacter* genus.

Association between entero-hepatic *Helicobacter* species and Crohn's disease: a prospective cross-sectional study.

Laharie D, Asencio C, Asselineau J, Bulois P, Bourreille A, Moreau J, Bonjean P, Lamarque D, Pariente A, Soulé JC, Charachon A, Coffin B, Perez P, Mégraud F, Zerbib F.

Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2009 Aug;30(3):283-93. Epub 2009 May 5.

Étude de la valeur pronostique de l'IRM (incluant l'étude de la fraction d'anisotropie) et de la spectroscopie par résonance magnétique, à l'âge de 6 mois, chez des enfants ayant présenté une asphyxie périnatale : Etude BIGHIN.

Le handicap ou les décès en rapport avec l'asphyxie périnatale dans les pays développés correspondent à 0,2 à 1,3/1000 naissances vivantes. L'évaluation clinique et l'IRM conventionnelle distinguent les formes modérées des formes graves d'encéphalopathies hypoxiques ischémiques (EHI). Le pronostic des EHI modérées est difficile à préciser. L'imagerie des tenseurs de diffusion (DTI) mesure la diffusion de l'eau dans les tissus cérébraux et les paramètres quantitatifs (fraction d'anisotropie FA et coefficient apparent de diffusion de l'eau ADC) reflétant les propriétés microstructurales tissulaires.

Une étude clinique a été menée avec le laboratoire UMR-CNRS 5231, à la recherche de nouveaux marqueurs neuroradiologiques de l'EHI. L'objectif était d'évaluer les paramètres d'IRM, de SRM et de DTI chez les nouveau-nés asphyxiés à terme. Il a été montré que l'IRM et les ratios du lactate en SRM sont des outils utiles d'évaluation neurologique précoce des nouveau-nés. Les paramètres de DTI dans des zones spécifiques cérébrales (capsules internes, pédoncules cérébraux, putamen/pallidum ; figure 1) sont fortement corrélés avec l'évolution neurologique précoce (J8) (tableau 1) et à 6 mois, reflétant de possibles différences dans les mécanismes physiopathologiques impliqués. Ces résultats obtenus en choisissant a priori des zones sensibles à l'HI chez

le nouveau-né à terme ont été confirmés par l'observation sans a priori des cerveaux des mêmes enfants par une méthode différente (logiciel FSL) capable de réaliser des comparaisons de moyennes des valeurs des paramètres neuroradiologiques observés (FA et ADC) et d'en donner le résultat sous forme de « squelette » dont la couleur et l'intensité définissent le niveau de significativité (Figure 2). Le vert témoigne de l'absence de significativité, le bleu foncé d'une association significative (plus la valeur du paramètre sur l'IRM précoce est élevé, plus l'enfant va bien à 6 mois) avec un $p < 0,05$ et le bleu clair avec un $p << 0,05$. Il convient d'évaluer à long terme la valeur pronostique de ces paramètres.

Figure 1.1

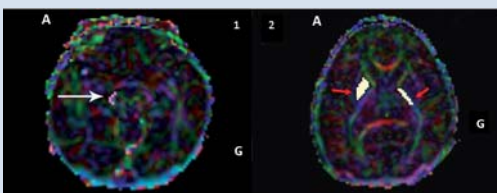


Figure 1.1 et 1.2 :
Carte de FA, positionnement des voxels sur le pédoncule cérébral droit (flèche blanche), le putamen/pallidum droit et le bras postérieur de la capsule interne gauche (flèches rouges) (A : antérieur, G : gauche)

Figure 1.2

Figure 2

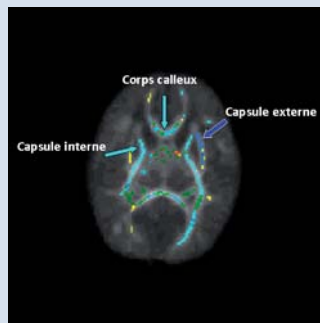


Figure 2 :
Association significative entre la valeur élevée de l'ADC au niveau des capsules internes, du corps calleux ($p << 0,05$, bleu clair) et de la capsule externe gauche ($p < 0,05$, bleu foncé) et le bon devenir neurologique à 6 mois

Tableau 1

		Groupe A (moyenne (médiane) +/- DS)	Groupe B (moyenne (médiane) +/- DS)	P
Bras postérieur capsule interne	ADC Droit	1.09 (1.09) +/- 0.076	0.785 (0.722) +/- 0.21	0.003
	ADC Gauche	1.066 (1.07) +/- 0.067	0.764 (0.727) +/- 0.2	0.001
	FA Droite	0.473 (0.466) +/- 0.045	0.39 (0.413) +/- 0.057	0.0003
	FA Gauche	0.46 (0.463) +/- 0.046	0.38 (0.409) +/- 0.082	0.01
Putamen/pallidum	ADC Droit	1.172 (1.15) +/- 0.077	0.843 (0.83) +/- 0.23	0.0008
	ADC Gauche	1.164 (1.15) +/- 0.07	0.823 (0.811) +/- 0.22	0.0008
	FA Droite	0.156 (0.15) +/- 0.02	0.144 (0.13) +/- 0.03	0.09
	FA Gauche	0.157 (0.15) +/- 0.021	0.149 (0.137) +/- 0.031	0.28
Pédoncules cérébraux	ADC Droit	1.39 (1.37) +/- 0.24	1.45 (1.45) +/- 0.51	0.66
	ADC Gauche	1.45 (1.42) +/- 0.22	1.28 (1.4) +/- 0.29	0.26
	FA Droite	0.385 (0.384) +/- 0.057	0.327 (0.33) +/- 0.057	0.01
	FA Gauche	0.373 (0.375) +/- 0.047	0.322 (0.317) +/- 0.055	0.049

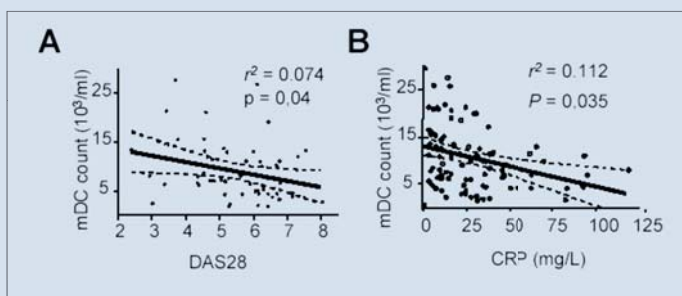
Efficiency of Fractional Anisotropy and Apparent Diffusion Coefficient on Diffusion Tensor Imaging in Prognosis of Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Methodologic Prospective Pilot Study. Brissaud O, Amirault M, Villega F, Periot O, Chateil JF, Allard M. *AJNR American Journal of Neuroradiology*. 2009 Dec 3. [Epub ahead of print]

Suivi prospectif d'une cohorte de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde au CHU de Bordeaux

La mise en place de ce suivi de cohorte au CHU de Bordeaux avait pour objet l'évaluation des biothérapies dans la pratique quotidienne (efficacité et maintien thérapeutique), l'évaluation de la tolérance au long cours dans une population de patients non sélectionnés, la réalisation d'études explicatives des phénomènes observés et l'évaluation des coûts thérapeutiques engendrés par ces nouveaux traitements. Au total, 417 patients ont été suivis pour les seuls anti-TNF dont plus de 300 sont encore suivis au CHU de Bordeaux. La description d'effets secondaires divers (phénomènes auto-immuns, infections, réactions cutanées, lymphomes), dont certains n'avaient jamais été décrits auparavant, a fait l'objet de 9 publications dans des revues internationales. Les phénomènes auto-immuns induits par les anti-TNF ont fait l'objet d'une attention toute particulière, donnant lieu à des travaux plus fondamentaux.

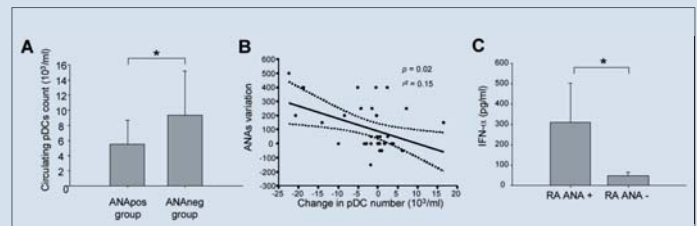
Les cellules dendritiques, au carrefour de l'immunité innée et adaptative, jouent un rôle majeur dans les mécanismes auto-immuns, notamment au travers de la sécrétion d'IFN- α par les cellules dendritiques plasmacytoïdes. Cette cytokine provoque la différenciation des lymphocytes B en cellules plasmocytaires. Une sécrétion inappropriée peut donc aboutir à une production massive d'anticorps anti-noyaux. Ces cellules dendritiques plasmacytoïdes sécrètent aussi, dans un deuxième temps, du TNF- α permettant leur maturation via une boucle autocrine ou paracrine de rétrocontrôle. Cette maturation bloque alors la sécrétion d'IFN- α et stoppe la production d'auto-anticorps.

Depuis quelques années, un intérêt particulier a été porté au développement de complications auto-immunes sous anti-TNF- α . A ainsi été rapportée l'induction de lupus clinique, de stigmates biologiques de lupus, de diabète de type 1 et de démyélinisation périphérique au cours de ces traitements. Ces différents cas cliniques ont motivé la réalisation d'un travail plus fondamental. L'intérêt a été porté sur l'évolution des taux de cellules dendritiques plasmacytoïdes et myéloïdes chez les patients atteints de polyarthrites rhumatoïdes et traités par l'anti-TNF- α infliximab. Ces taux ont été comparés à l'évolution clinique et au développement d'anticorps anti-noyaux. Dans un premier temps, une corrélation entre le taux de cellules dendritiques myéloïdes et l'activité de la maladie a été trouvée. Le taux de ces cellules est significativement diminué dans le sang chez les patients souffrant d'une PR active (DAS28 et/ou CRP élevés).

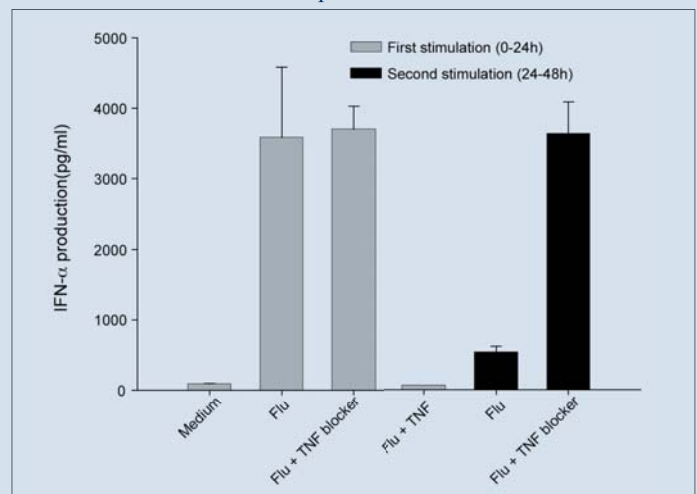


Une bonne réponse aux anti-TNF- α se traduit par une augmentation significative du taux de cellules dendritiques myéloïdes qui rejoint les taux retrouvés chez les sujets sains.

Il a aussi été mis en évidence une corrélation entre l'évolution des taux de cellules dendritiques plasmacytoïdes et le développement d'anticorps anti-noyaux au cours du traitement anti-TNF- α .



Cette production d'auto-anticorps semble provoquée par une sécrétion inappropriée d'IFN- α par les cellules dendritiques plasmacytoïdes dont la maturation est inhibée par les anti-TNF- α .



Ce travail suggère l'implication des cellules dendritiques dans la polyarthrite rhumatoïde et notamment des cellules dendritiques myéloïdes. De plus, il est confirmé que l'utilisation d'anti-TNF- α peut modifier la production d'IFN- α par les cellules dendritiques plasmacytoïdes. Une diminution de l'activité du TNF- α semble permettre une production soutenue d'IFN- α et pourrait donc expliquer le rôle délétère du TNF- α au cours du lupus érythémateux systémique.

Enfin, l'expérience acquise au travers de cette cohorte a permis de participer à la mise en place de cohortes nationales pour le suivi de trois nouvelles biothérapies : registre AIR pour le rituximab, registre ORA pour l'abatacept, registre REGATE pour le tocilizumab.

Myeloid dendritic cells correlate with clinical response whereas plasmacytoid dendritic cells impact autoantibody development in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab.

Richez C, Schaevebeke T, Dumoulin C, Dehais J, Moreau JF, Blanco P
Arthritis Reserch & Therapy. 2009;11(3):R100. Epub 2009 Jun 29.

Le CHU au cœur de l'innovation biotechnologique

Rencontre avec le Pr Pierre Dos Santos, médecin coordinateur des activités de la PTIB

Le Bulletin de la Recherche consacrera désormais dans chaque numéro un espace réservé à la promotion de l'innovation biotechnologique au CHU de Bordeaux. L'établissement dispose en effet de structures dédiées à l'innovation biotechnologique qui permettent d'envisager et de soutenir toutes les étapes de développement des dispositifs médicaux, de leur conception la plus préliminaire à leur mise en application clinique au sein du CHU. Premier contact avec le Pr Pierre DOS SANTOS, professeur à l'Université Victor Segalen Bordeaux 2, praticien hospitalier au CHU de Bordeaux et coordonnateur des activités de la Plateforme technologique d'innovation biomédicale (PTIB) située à l'Hôpital Xavier Arnozan.

Pr Pierre DOS SANTOS, pourriez-vous nous rappeler en quoi la PTIB contribue à promouvoir l'innovation à Bordeaux ?

Pour répondre à cette question, il convient de se doter d'une définition de l'innovation. Considérons ici l'innovation biomédicale comme la mise au point de produits ou de procédures plus performants visant à améliorer les services rendus aux patients. Elle se distingue de la découverte. Elle repose sur elle et lui donne un projet.

Les CHU, qui figurent parmi les principaux « consommateurs » d'innovation, ont par nature un rôle clef à jouer dans ce domaine. L'innovation est pour eux un moyen indispensable, et parfois coûteux, d'assumer leur rôle auprès de la population.

Mais les CHU disposent aussi de beaucoup d'atouts pour participer à la « production de l'innovation ». Ils peuvent mobiliser des équipes de cliniciens et des moyens technologiques de haut niveau et s'appuyer

sur les réseaux serrés qu'ils entretiennent avec les universités, les organismes de recherche et la Région. Ils doivent pour cela déployer les moyens de cette mobilisation, et le lancement de la PTIB est une illustration de l'engagement du CHU de Bordeaux, conduit en partenariat avec l'Université Bordeaux 2. La PTIB met à la disposition des chercheurs et des cliniciens plus de 2000 m² de laboratoires équipés pour le développement d'une recherche translationnelle, à l'interface de la découverte et d'une éventuelle application clinique.

La PTIB est aussi un moyen pour le CHU d'intégrer cette action dans le paysage socio-économique régional, en facilitant les projets menés avec l'industrie et en proposant un soutien aux entreprises en incubation oeuvrant dans le domaine des « technologies pour la santé ».

Comment un médecin-chercheur peut-il avoir recours à la PTIB ?

Rien de plus simple. Il m'adresse une demande. Qu'il soit médecin-chercheur ou médecin « tout court », nous étudierons comment la PTIB peut lui fournir son aide.

Quelles perspectives offrira demain une extension de la plateforme ?

Elle permettra d'élargir ses capacités d'accueil et de déployer des moyens pour soutenir des projets émergents et très prometteurs. On citera le soutien à un laboratoire d'électrophysiologie cardiaque, l'augmentation des moyens de recherche dans le domaine des biomatériaux en partenariat avec le CIC-IT, ainsi que l'accueil d'une équipe d'ophtalmologistes travaillant sur l'intérêt du Laser dans le traitement de la presbytie et d'une équipe de physiciens travaillant sur les applications biologiques des hautes pressions.

Brèves

Une chargée de mission pour l'innovation

Depuis le 2 novembre 2009, Madame Nathalie HAYES est la chargée de mission « Innovation biotechnologique » au CHU de Bordeaux. Economiste de formation, Nathalie HAYES a été successivement chef de projet en évaluation économique au sein du conseil d'évaluation des technologies de santé à Montréal, ingénieur d'études dans l'unité Inserm 537 « Centre de recherches en économie et gestion appliquées à la santé » et enfin chef de projet en santé publique et évaluation économique à la Haute Autorité de Santé. Ses missions au CHU de Bordeaux s'articulent autour de deux axes principaux : d'une part, l'évaluation des innovations en cours de diffusion (programmes STIC) ou en cours d'acquisition par le CHU ; et d'autre part la promotion des activités des structures liées à l'innovation (CIC-IT et PTIB notamment).
nathalie.hayes@chu-bordeaux.fr

Un tomographe à émission de positons à Xavier Arnozan

C'est au premier semestre 2010 qu'entre en service à l'Hôpital Xavier Arnozan un tomographe à émission de positons entièrement dédié à la recherche. Cette technique est devenue aujourd'hui un outil majeur à la fois pour le diagnostic clinique et pour la recherche fondamentale et clinique. La volonté commune des acteurs que sont la Région, le CHU, l'Université et le CNRS ont conduit à cette acquisition et à la réalisation de ce projet fédérateur prévu au contrat de projets Etat-Région 2007-2013. Trois champs scientifiques sont tout particulièrement concernés : l'oncologie, la neuro-psychiatrie et la cardiologie.

Une plateforme de neuro-psycho-pharmacologie au Tripode

C'est sur une aile complète au 13ème étage du Tripode du Groupe hospitalier Pellegrin qu'a été aménagée la Plateforme de recherche en neuro-psycho-pharmacologie qui va permettre aux médecins chercheurs de la communauté des Neurosciences de Bordeaux de conduire leurs recherches cliniques dans un espace entièrement dédié, au carrefour de la recherche fondamentale et de la recherche épidémiologique basée sur le suivi des cohortes. Cette réalisation, inscrite au contrat de projets Etat-Région 2007-2013, a été rendue possible par la mobilisation conjointe de la Région, du CHU, de l'Université et de plusieurs EPST, dont l'Inserm qui a labellisé à l'occasion une partie des activités de recherche clinique qui y sont conduites dans le cadre du centre d'investigation clinique de Bordeaux. La Plateforme offre une expertise dans les domaines de la neurophysiologie et du sommeil, de la cognition, de la neurologie et des essais pharmacologiques.

Le CIC-EC

grandes enquêtes et innovation méthodologique

De gauche à droite : Adelaïde Doussau, Simone Mathoulin-Pelissier, Geneviève Chêne, Catherine Helmer

Le CIC-EC 7 est une structure de transfert entre les équipes de chercheurs en épidémiologie et biostatistique, les structures de soins et les réseaux de médecins de la Région.

Le CHU s'associe à l'Inserm, l'Université Victor Segalen Bordeaux 2 et l'Institut Bergonié pour promouvoir l'excellence scientifique en recherche clinique et épidémiologique à Bordeaux et en Aquitaine.

Qu'est-ce que le CIC-EC ?

Le centre d'investigation clinique - épidémiologie clinique de Bordeaux (CIC-EC7) a été créé en 2004 et renouvelé en 2008 pour la réalisation de cohortes, de grandes enquêtes épidémiologiques et d'essais cliniques, à l'échelon régional, national et international.

Il vise à fédérer les moyens (personnel, matériel, financier) autour du thème de l'épidémiologie clinique lorsqu'une équipe soignante (du CHU de Bordeaux, de l'Institut Bergonié ou d'un réseau de santé) s'associe à une équipe Inserm de la région.

Il met à disposition sa compétence, en particulier dans les études nécessitant une approche méthodologique sophisti-

quée ou médico-économique dans les domaines suivants :

- évaluation de stratégies diagnostiques ou de dépistage,
- évaluation d'actions de santé chez des malades ou au sein de populations à risque,
- évaluation de marqueurs et facteurs pronostiques,
- expertise globale en méthodologie de la recherche clinique et innovation méthodologique.

Le CIC-EC7 a également vocation à développer des centres thématiques de méthodologie comme le centre de traitement des données (CTD) des essais cliniques en cancérologie (labellisé par l'INCa) et à contribuer à la formation à et par la recherche.

Quelle gouvernance ? Quelles collaborations ?

Le CIC-EC 7 de Bordeaux est coordonné par le Pr G. Chêne, et par deux médecins délégués, les Drs C. Helmer et S. Mathoulin-Pelissier.

Un comité stratégique représentatif des partenaires institutionnels et des principales thématiques se réunit annuellement et un comité technique examine les nouveaux projets.

Cette structure est complémentaire des autres structures scientifiques, opérationnelles et administratives pour la recherche clinique du CHU de Bordeaux (Cf. *Bulletin de la Recherche Clinique n°1*). Elle collabore activement avec les autres modules du CIC et s'adosse aux structures Inserm locales en épidémiologie et biostatistique : centre Inserm U897 (Pr R. Salamon) et unité U657 (Pr B. Bégaud).

Une collaboration forte est également réalisée avec la proximité de l'Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (ISPED) de l'Université Bordeaux 2.

À l'échelon national, le CIC-EC7 participe au Réseau français des unités d'essais cliniques (RFUEC) et au comité de pilo-

tage du groupe « harmonisation des procédures des CIC » de l'Inserm.

Quels axes thématiques et quels projets ?

Au-delà des quatre principaux axes thématiques (vieillesse, cancérologie, maladies chroniques et médecine générale, innovation méthodologique, cf. encarts), les santés de la mère et de l'enfant, ainsi que la nutrition constituent des axes en émergence.

Un soutien aux cohortes en recherche de financement pour une période de soudure peut également être apporté afin de maintenir la qualité du suivi des patients avant la phase d'analyse.

En 2009 et 2010, quatre cohortes auront bénéficié de ce soutien.

Pr Geneviève Chêne

Comment soumettre un projet ?

Pour tous les projets sauf en cancérologie :
cic-ec7.Bdx@isped.u-bordeaux2.fr

Pour les projets en cancérologie :
ctdcancer@isped.u-bordeaux2.fr

AXES THÉMATIQUES DU CIC-EC



VIEILLISSEMENT

Epidémiologiste : *Dr Catherine Helmer*, chargée de recherches Inserm dans l'équipe du Pr Jean-François Dartigues (U897)



Correspondant clinicien : *Pr François Tison*

Deux domaines sont prioritairement développés :

- le suivi des grandes cohortes épidémiologiques, enrichies de nombreuses données cliniques, biologiques, radiologiques, comme par exemple l'étude COGICARE, réalisée à partir de l'étude épidémiologique des 3 Cités (Drs P. Cowpli-Bony, S. Auriacombe et E. Peuchant, Pr M. Allard).
- l'évaluation de l'application de stratégies de prévention ou de prise en charge en milieu médicalisé. Deux essais randomisés nationaux se déroulent dans les Consultations mémoire et les Centres mémoire de ressource et de recherche : l'essai ETNA3 (Prise en charge non médicamenteuse de la maladie d'Alzheimer, PHRC 2007, Pr JF. Dartigues) et l'essai AIDALZ (Evaluation de la mise en place d'un auxiliaire d'évaluation dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer, Dr C. Helmer) financé par la Direction Générale de la Santé.



CANCÉROLOGIE

Epidémiologiste : *Dr Simone Mathoulin-Pelissier*, Praticien hospitalier, Institut Bergonié



Correspondants cliniciens :
Pr Marie Beylot-Barry et Pr Pierre Soubeyran

Cet axe, labellisé en janvier 2008 fédère les compétences pour les projets d'épidémiologie clinique et du PHRC Cancer et est renforcé par la contribution de plates formes de recherche dédiées :

- registres labellisés : registre général des cancers de la Gironde (Pr R. Salamon, Dr M. Savès), registre aquitain du mésothéliome (Pr P. Brochard), tumeurs du système nerveux central de la Gironde (Dr I. Baldi), hémopathies malignes de la Gironde (Dr A. Monnereau), et Centre de ressources biologiques national sur les tumeurs du foie (Pr P. Bioulac-Sage pour le CHU),
- grandes cohortes ou études interventionnelles : lymphomes cutanés en Aquitaine (Pr M. Beylot-Barry), Observatoire régional des cancers hépato-cellulaires (Pr JF. Blanc), cancers colo-rectaux (Pr E. Rullier), sarcomes des tissus mous (Dr B. Bui),
- CTD Bordeaux Aquitaine-INCa (Dr S. Mathoulin-Pelissier) qui a également vocation à collaborer avec des groupes ou sociétés savantes nationaux. Régulièrement, des séminaires sont organisés autour de thématiques « cancer » ou « essais cliniques » avec des invités extérieurs de niveau international.

Cet axe a fait l'objet d'une présentation lors d'une réunion Cancéropole Grand Sud-Ouest à Bordeaux le lundi 8 février 2010.



MALADIES CHRONIQUES ET MÉDECINE GÉNÉRALE

Epidémiologiste : *Pr Geneviève Chêne*
Inserm U897 et CHU de Bordeaux



Correspondants cliniciens :
Pr Patrick Mercié et Pr Bernard Gay

La collaboration avec le Département de médecine générale (Pr B. Gay, Dr JL. Demeaux) se bâtit avec l'essai ETHICCAR qui a pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'éducation thérapeutique sur la réduction du risque cardio-vasculaire des patients hypertendus. Ce projet, promu par l'Inserm, mobilise une centaine de médecins généralistes en Aquitaine et 300 patients.

La cohorte ANRS CO3 Aquitaine (Pr F. Dabis), en collaboration avec le COREVIH (Dr D. Lacoste), des patients aquitains infectés par le VIH, développe ses thématiques spécifiques, en particulier sur l'étude des conséquences du vieillissement prématuré (Prs F. Bonnet, M. Dupon, P. Mercié, P. Morlat, D. Neau, JL. Pellegrin, JM. Ragnaud), osseux (Pr T. Schaevebeke, Dr N. Mehzen), cognitif (Prs M. Allard, JF. Dartigues) et locomoteur (Pr P. Dehail), et maintient une bibliothèque (Pr H. Fleury), avec la promotion du CHU de Bordeaux.

Au sein du service d'ophtalmologie du CHU de Bordeaux, le centre national de référence pour le kératocône a mis en place un outil épidémiologique permettant de décrire et de suivre l'évolution des cas (Pr J. Colin, Dr F. Malet, C. Delcourt). De nombreuses études sur la DMLA sont également en cours (Pr JF. Korobelnik, Dr MN. Delyfer, Dr MB. Rougier, C. Delcourt).



INNOVATION MÉTHODOLOGIQUE

Biostatisticien : *Dr Rodolphe Thiébaud*, chargé de recherches Inserm dans l'équipe « Biostatistique » (U897) de Daniel Commenges

Deux thématiques ont été particulièrement développées :

- les aspects méthodologiques de l'évaluation des tests diagnostiques et les méta-analyses diagnostiques, appliqués aux performances diagnostiques des tests non invasifs de fibrose hépatique (Dr P. Perez, Pr V. de Ledinghen).
- la modélisation dynamique : dans le cadre du contrat d'interface de Rodolphe Thiébaud (« Modèles dynamiques en immunologie et en infectiologie »), des applications à l'analyse de données longitudinales sont réalisées (essai ROCO2, Pr D. Neau ; étude ALTADIH, Pr JF. Viallard ; étude DYNAPYO, Pr AM. Rogues).

De véritables axes de recherche spécifiques émergent de ces échanges : essais de phase précoce en cancérologie, modélisation en immunologie en collaboration avec l'équipe du Pr JF. Moreau, validation de critères de jugement innovants et modélisation médico-économique.

Soirée annuelle de la recherche clinique

C'est le 22 juin qu'a eu lieu la soirée 2009 de la recherche clinique du CHU de Bordeaux. Le CHU y avait convié une invitée exceptionnelle : le Pr Françoise Barre-Sinoussi, prix Nobel de Médecine 2008. Cette soirée, à laquelle ont participé

plus de 300 personnes, était dédiée aux jeunes médecins chercheurs du CHU et a été l'occasion de saluer leur engagement exemplaire dans les activités de recherche clinique.

Outre les messages d'encouragement

que leur a adressés le Pr Françoise Barre-Sinoussi, cette rencontre a été l'occasion de rappeler les caractéristiques du dispositif de soutien et d'accompagnement des chercheurs mis en place au CHU de Bordeaux.



Pr Barre-Sinoussi



Les Lauréats de l'appel d'offre interne 2009

Rencontres recherche clinique industrielle

Les premières rencontres consacrées à la recherche clinique industrielle se sont déroulées le 14 octobre 2009 au CHU de Bordeaux, en présence notamment du Dr Paul Evans, vice-président « Access to patients » Europe de Quintiles, la plus importante CRO au monde, et de Vincent Diebolt, directeur du CeNGEPS, le Centre national de gestion des essais de produits de santé.

Cette soirée a constitué un moment d'échange privilégié avec la communauté médicale et les professionnels de recherche du CHU de Bordeaux à propos de la situation de la recherche clinique industrielle au niveau international et de la place de la France et du CHU de Bordeaux dans ce cadre.

Enfin, les conclusions d'une étude de faisabilité relative à la création d'un groupement d'intérêt économique pour la constitution à Bordeaux d'une plateforme de services pour les essais cliniques à partenariat industriel ont été présentées par Alain Heriaud, directeur général du CHU de Bordeaux, et par Dominique Babin, directeur général de la Chambre de Commerce et d'Industrie de Bordeaux.



Hôpitaux de Bordeaux

Directeur de la publication :
Alain Hériaud
Comité de rédaction : Bernard Bioulac,
Julie Boussuge, Geneviève Chêne,
Christian Combe, Gérard Janvier,
Christine Lassalle, Christophe Laurent,
Jean-Pierre Leroy, Roger Marthan,
Noël Milpied, Nicholas Moore

Secrétaire de rédaction :
Frédérique Albertoni
Photos : Pierre Poulizac – CHU de
Bordeaux, JB. Nadaud – BPSI
Conception : O tempora 05 56 81 01 11
Impression : CHU de Bordeaux