

CHRONIQUES

N°1

La recherche



**CHR D'ORLÉANS,
CENTRE HOSPITALIER RÉGIONAL**

Le cahier recherche et innovation scientifique
du Centre Hospitalier Régional d'Orléans



La politique de recherche du CHR témoigne d'un dynamisme et d'une ambition dont nous pouvons collectivement être fiers. Ces travaux de recherche sont tous dirigés vers un seul et unique objectif : améliorer la qualité des soins et la découverte de nouvelles pratiques afin de rendre le meilleur service possible aux patients.

C'est en effet le propos de ce magazine démontrant à la fois l'utilité patient des études menées au CHR mais également le formidable dynamisme des réseaux de recherche dans lesquels sont impliqués les professionnels.

La crise du Covid a par ailleurs témoigné de la réactivité des équipes médicales, soignantes et administratives au service des innovations thérapeutiques et donc des patients.

En cette nouvelle année, je souhaite au CHR d'Orléans que sa politique de recherche demeure ambitieuse au service de projets innovants pour la santé des patients de notre territoire régional.

Olivier Boyer

Directeur général du CHR d'Orléans

Je suis profondément honoré d'être le responsable élu de la commission recherche du CHR.

Dans l'incertitude omniprésente qui prévaut, compte tenu des conditions sanitaires et en dépit des multiples défis rencontrés, je reste très impressionné par la qualité, la vigueur et la créativité des médecins et soignants qui font vivre la recherche aux côtés de la direction recherche du CHR.

Dans le contexte de l'épidémie virale, les chercheurs de notre établissement ont su trouver et formuler des hypothèses de recherche pour fournir des perspectives cliniques fondées sur les recherches émergentes sur la COVID. D'autres soignants et chercheurs ont poursuivi et accentué les travaux de recherche dans leur domaine de prédilection.

À l'approche de 2021, la commission recherche va continuer à se concentrer sur les nouvelles initiatives et le soutien des programmes établis qui permettront, nous l'espérons, le maintien et la croissance de l'impact scientifique et financier qu'apporte la recherche à notre établissement.

Eric Lespessailles

Président de la commission recherche et enseignement du CHR d'Orléans

REGARDS SCIENTIFIQUES

Covid-19 : des recherches tous azimuts !

Dans le cadre de la pandémie de Covid-19, le Service des Maladies Infectieuses et Tropicales (SMIT) du CHR d'Orléans est monté en première ligne, non seulement pour prendre en charge les patients infectés mais aussi pour tester des nouveaux traitements ou évaluer, notamment, la durée de l'immunité face au coronavirus.

Début octobre 2020, l'Unité de Microbiologie, Virologie et Parasitologie, dirigée par le Dr Guinard et le Service des Maladies Infectieuses et Tropicales du Dr Prazuck ont mené conjointement **un travail d'évaluation d'un TROD (test rapide à orientation diagnostic)**. Il s'agissait de vérifier les performances du test antigénique, tant en termes de spécificité que de sensibilité, par rapport au test RT-PCR (Reverse Transcription - Polymerase Chain Reaction) sur prélèvement naso-pharyngé, le test de référence pour la détection du Covid-19.

Le test antigénique, beaucoup plus rapide et moins coûteux que le test RT-PCR, était en effet jusqu'à présent jugé moins fiable. L'étude effectuée au CHR sur 248 personnes a montré une concordance à 98,2 % entre le test RT-PCR et le test antigénique, une spécificité (le fait de ne pas donner de faux positifs) à 100 % et une sensibilité (l'absence de faux négatifs) à 96,4 % pour le test antigénique.

« Le test antigénique devrait donc permettre de diminuer le délai d'attente du résultat (parfois de plusieurs jours avec le test RT-PCR), qui est un élément crucial pour isoler les patients infectés et casser les chaînes de contamination », indique le Dr Prazuck.

À peine achevé le travail d'évaluation du test antigénique, le service du Dr Prazuck a pris part à **deux**

nouvelles études sur des traitements anti-Covid.

La première, qui a pour promoteur le CHU de Caen et pour coordinateur national le Dr Hocqueloux, du SMIT du CHR, porte sur Truvada, un médicament associant deux antirétroviraux utilisés contre le VIH. « Il s'agit de voir si cet antirétroviral peut être efficace dans le traitement précoce du Covid et s'il diminue la période de contagiosité », indique le Dr Prazuck. Les résultats sont attendus pour fin décembre.

La seconde étude fait du CHR l'un des sept centres hospitaliers français qui vont être appelés à tester une molécule antivirale des laboratoires MSD, le Molnupiravir. « En tout, 25 patients du CHRO vont être prochainement inclus dans cette étude internationale », précise le Dr Prazuck.

Autre sujet de recherche pour le Dr Prazuck et son équipe : **la durée de l'immunité contre le Covid**. En effet, le service, par cette étude cherche à savoir combien de temps les anticorps protecteurs persistent-ils dans l'organisme. « Pour répondre à cette question cruciale, nous menons l'étude ABCOVID, en partenariat avec l'Institut Pasteur et le COREVIH, qui vise à titrer les anticorps et à mesurer leur pouvoir neutralisant, donc protecteur pendant deux ans », explique le Dr Prazuck.

Enfin, le service du Dr Prazuck mène une grande enquête avec plusieurs CHU de France sur **le syndrome post-Covid**. Souffre-t-on encore du Covid plusieurs mois après avoir contracté la maladie ? Quels symptômes physiques ou psychologiques continue-t-on à ressentir ? Au total, 5300 patients atteints du Covid ont été interrogés. Sur les 1888 qui ont répondu à l'enquête, 40 % présentent un à trois symptômes six mois après leur maladie. Les plus

REGARDS SCIENTIFIQUES	PAGES 3 À 5
• Covid-19 : des recherches tous azimuts !	
• Hépatite B : le mystère du « portage inactif »	
• Le collimateur « lehrs » : une avancée majeure pour la médecine nucléaire	
LA RECHERCHE EN PRATIQUE	PAGES 6 ET 7
LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE	PAGE 8
Primmio, une passerelle entre la recherche fondamentale, la recherche clinique et les industriels	
LA RECHERCHE PARAMÉDICALE ET MANAGÉRIALE	PAGE 9
LA RECHERCHE EN RÉSEAU	PAGES 10 ET 11
Cancer colo-rectal : une étude pour améliorer la survie de patients sans altérer leur qualité de vie	
BILAN DE L'ANNÉE ÉCOULÉE	PAGES 12 ET 13
LES PUBLICATIONS	PAGES 14 ET 15

Directeur de la publication : Olivier Boyer et la Direction de la Recherche | Rédaction : Direction de la Recherche
Photos : Vincent Pasquier / Freepik | Conception et réalisation : www.goodby.fr

fréquents sont la fatigue, les douleurs articulaires et 17 % ont encore des troubles du goût et de l'odorat. « L'analyse est en cours et fera l'objet d'une publication internationale de cette étude lancée par le CHR d'Orléans », indique le Dr Prazuck. « La crise du Covid a suscité pour nous, infectiologues,

tant de questions et de projets de recherche innovants, conclut le Dr Prazuck, que l'on peut dire que l'infectiologie, qui a vu son émergence après la deuxième guerre mondiale et la découverte de la pénicilline, est une discipline d'avenir et toujours en question sur elle-même ».

Hépatite B : le mystère du « portage inactif »

Le Service d'Hépatologie-Gastroentérologie et d'Oncologie digestive du CHR d'Orléans conforte son rang de centre de compétences dans la prise en charge des maladies du foie en participant à plusieurs études d'ampleur nationale sur les hépatites.

Près de 600 patients, dont 90 sur Orléans, ont été inclus, de septembre 2014 à juin 2016, dans la cohorte PIBAC afin de participer à une étude multicentrique que mènent, jusqu'en juin 2021, l'Association Nationale des hépatologie-Gastroentérologues des Hôpitaux généraux français (ANGH), le CHU de Caen, le CHR d'Orléans et des professionnels de santé libéraux, en partenariat avec un centre hospitalier belge. L'objectif de cette importante étude vise à améliorer la surveillance et le suivi de personnes en situation de « portage inactif » de l'antigène HBs du virus de l'hépatite B (VHB).

« Ce virus est en effet un virus compliqué, à ADN, qui, lorsqu'il infecte une personne, laisse des fragments dans le noyau des cellules du foie, explique le Dr Causse, hépatologie-gastroentérologue au CHR d'Orléans. La maladie peut donc se réveiller à un moment ou à un autre... Or il existe une situation dans laquelle le virus laisse sa trace, mais se multiplie peu et n'entraîne pas de maladie grave par le biais d'une fibrose hépatique. Parmi les personnes en portage inactif de l'antigène HBs, certaines sont dans cette situation depuis leur premier contact avec le virus, tandis que d'autres ont d'abord subi une hépatite active avant de devenir porteurs inactifs ».

Le Dr Causse et ses collègues ont donc entrepris de surveiller cette population hétérogène de porteurs inactifs pendant 5 ans, à travers des examens

cliniques, échographiques, biologiques et par fibroscan, un échographe particulier qui enregistre la dureté du foie par ultrasons, ce qui permet d'évaluer de nombreuses maladies du foie sans avoir à effectuer de biopsie...

« L'événement le plus fréquent que l'on rencontre chez ces 300 personnes est la fabrication d'anticorps anti-HBs, après disparition de l'antigène, indique le Dr Causse. Nous tentons d'évaluer, en partenariat avec l'hôpital Paul Brousse de Villejuif, des critères prédictifs de l'évolution de ces patients, notamment l'antigène HBs quantitatif et l'antigène HBcr. Il s'agit de voir quels patients ont un profil permettant d'alléger leur surveillance et quels sont ceux, à risque, pour lesquels il faut maintenir une surveillance soutenue. La cohorte PIBAC rassemble par ailleurs, parmi les patients actuellement infectés, une forte proportion de personnes d'origine africaine, porteuses du génotype E, un génotype qui était peu étudié jusqu'à présent... ».

Parallèlement à PIBAC, les Drs Causse, Potier, Labarrière, et Tannèche, du Service d'Hépatologie-Gastroentérologie et d'Oncologie digestive du CHR d'Orléans, participent, aux côtés de tous les CHU de France et de l'hôpital St-Joseph à Marseille, à HEPATHER. Cette grosse cohorte nationale, qui a débuté en août 2012 et doit durer jusqu'en 2024, a inclus plus de 22 000 patients atteints d'une hépatite B ou C (VHC). « Son objectif est notamment de vérifier l'efficacité des nouveaux traitements contre le VHB, le VHC et la diminution consécutive de l'incidence du cancer du foie, explique le Dr Causse. Et Orléans est régulièrement associé à des publications sur le suivi des patients concernés ».

Dans sa quête de recherches et d'innovations, le Service d'Hépatologie-Gastroentérologie et d'Oncologie

digestive vient également d'ajouter une nouvelle corde à son arc thérapeutique, avec la pose, pour la première fois à Orléans, en octobre 2020, par le Dr Labarrière, d'un TIPS, une méthode sophistiquée de traitement des complications dans des maladies graves du foie (Cf. l'article dans ce N°103 de Chroniques). Le service travaille aussi en partenariat étroit avec le CHU de Tours sur les transplantations hépatiques : il y envoie des patients devant bénéficier

d'une greffe, mais assure ensuite le suivi, sur Orléans, des patients transplantés...

Le CHR mérite donc, plus que jamais, sa notoriété de Centre expert de traitement des hépatites virales, mais aussi de centre de compétences pour trois maladies rares : les maladies vasculaires du foie, les maladies inflammatoires des voies biliaires et hépatites auto-immunes, et les maladies génétiques liées au métabolisme du fer.

Le collimateur « lehrs » : une avancée majeure pour la médecine nucléaire

Des examens de scintigraphie plus rapides et plus confortables pour les patients, tel est le résultat du projet de recherche « LEHRS » mené par le service de médecine nucléaire du CHR d'Orléans.

Les examens de médecine nucléaire réalisés au CHR sont des examens d'imagerie fonctionnelle utilisant l'injection d'un médicament radio-pharmaceutique. Ce médicament émet un faible rayonnement, récupéré par une gamma caméra pour la réalisation des images de scintigraphie. Ces caméras sont équipées d'un collimateur, sorte de grille de plomb qui canalise le rayonnement émis pour n'en récupérer que la partie la plus intéressante en vue de réaliser une image de qualité.

Ces examens bénéficient au quotidien, depuis 2018, d'une belle amélioration technique grâce à l'investigation menée par le service de médecine nucléaire en partenariat avec l'industriel General Electric Healthcare. « Le contrat de recherche conclu entre le CHR et le constructeur a consisté à évaluer un nouveau modèle de collimateur, dit LEHRS (Low Energy High Resolution & Sensitivity), et son système d'acquisition en continu « Swiftscan », gracieusement mis à la disposition de l'hôpital, pour en étudier les performances par rapport au collimateur LEHR (Low Energy High Resolution) utilisé jusqu'alors », explique le Dr Bailly, chef du service de médecine nucléaire. Le CHR d'Orléans a ainsi été le premier centre hospitalier de France à se voir équipé de ce nouveau système.

En 2018, 70 patients ont été examinés successivement par deux appareils d'imagerie, l'un équipé du collimateur LEHR, l'autre de la solution Swiftscan avec collimateur LEHRS. Les images ainsi recueillies ont été anonymisées et relues en double aveugle par deux médecins spécialistes en médecine nucléaire, le Dr Bailly et le Dr Métrard, chef du Pôle imagerie. « Ces analyses ont montré une amélioration de la qualité d'image et la possibilité de gagner 25 % de temps dans les examens de tomoscintigraphie osseuse ou cérébrale, témoigne le Dr Bailly. Cela représente donc plus de confort pour patients, en particulier pour les patients douloureux, mais également pour les équipes paramédicales et médicales ». Ce partenariat de recherche a également débouché sur deux articles publiés dans des revues scientifiques internationales de premier rang, qui mettent en avant la qualité de la recherche clinique réalisée au CHR.

« Ma motivation première de participation à un essai clinique a été d'être non pas un patient passif et de subir, mais au contraire de participer activement, si possible, à ma thérapie. Mais aussi de me rendre utile, car c'est grâce à la recherche et à l'expérimentation que la médecine avance, et donc, selon les résultats, en faire profiter les éventuels futurs patients. »

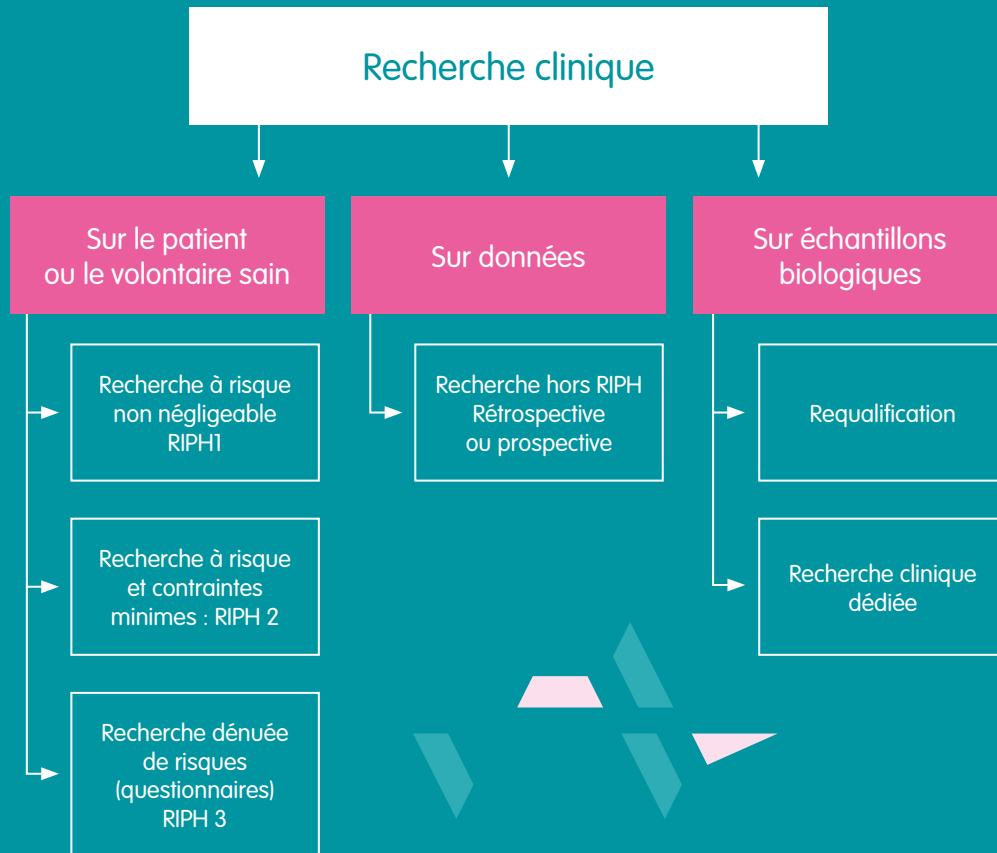
Témoignage d'un patient



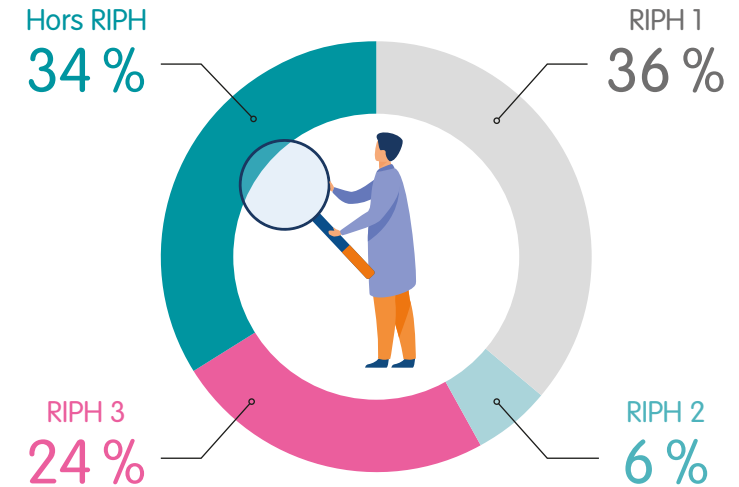
LA RECHERCHE EN PRATIQUE

La recherche clinique est une étape qui suit la recherche fondamentale et l'expérimentation sur l'animal. Elle est réalisée sur l'homme par des équipes réunies de médecins, de pharmaciens, de techniciens de laboratoire, d'infirmières et d'autres professionnels de santé.

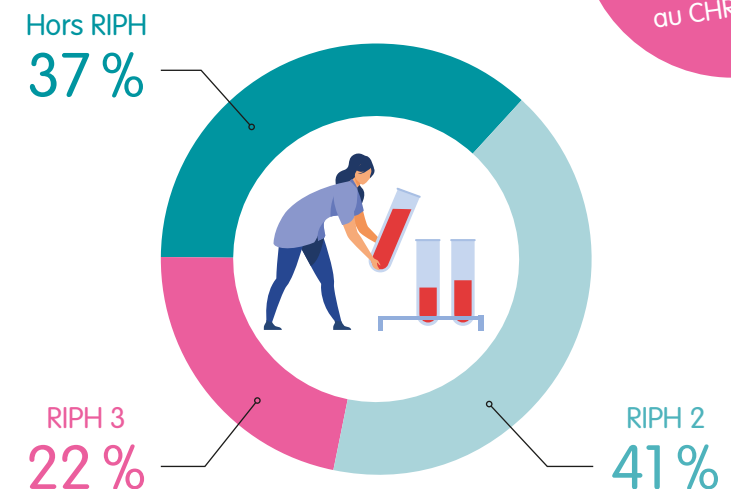
Depuis la loi JARDE, les études sont nommées Recherche Impliquant la Personne Humaine (RIPH) et sont classées en différentes catégories, comme indiquées dans les schémas ci-dessous :



Type d'étude en investigation en 2020



Type d'étude en promotion en 2020



Plus de **2 000** patients inclus dans des études au CHR en 2020

LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

Primmo, une passerelle entre la recherche fondamentale, la recherche clinique et les industriels

PRIMMO, la Plateforme de Recherche d'Innovation Médicale Mutualisée d'Orléans située au sein du CHR d'Orléans, est dédiée à la « recherche translationnelle ». Elle fédère chercheurs, médecins et industriels dans la perspective de faire progresser les soins.

Initiée par des chercheurs et scientifiques orléanais, PRIMMO a pour objectif de « faire en sorte que les progrès de la recherche fondamentale se traduisent plus facilement et plus rapidement en réalisations concrètes au service de la santé et du bien-être », résume le Dr Lespessailles, président de la Commission Recherche et Enseignement du CHR. « L'ambition du CHR est ainsi de donner accès à la recherche au malade, de lui faire bénéficier de traitements innovants et de participer à des protocoles de recherche permettant des suivis rapprochés », précise Pauline Di Mascio, directrice adjointe de la recherche. PRIMMO a pour mission principale de faciliter les partenariats de recherche entre le CHR d'Orléans, les laboratoires publics ou privés et les industriels, et d'améliorer l'accès à des échantillons de patients pour la communauté scientifique. La plateforme vise également, grâce à un partenariat signé en janvier 2019 entre le CHR et Orléans Technopole Développement (le Lab'O), à accompagner et conseiller les industriels dans leur démarche d'innovation et à les aider à surmonter la complexité des procédures réglementaires associées à la recherche translationnelle et clinique. Il s'agit par ailleurs de mettre à disposition des chercheurs et des industriels des



compétences, des équipements et un environnement réglementaire sécurisé, et enfin de faciliter les relations entre scientifiques et cliniciens en vue de résoudre des problèmes médicaux.

Pour fonctionner, PRIMMO dispose d'une databanque et d'une bio-banque (elle est autorisée à conserver et préparer des éléments du corps humain à usage scientifique), ainsi que des équipements et plateaux scientifiques et techniques (biologie moléculaire et cellulaire, imagerie médicale) du CHR.

Le Dr Auzou, neurologue au CHR d'Orléans, fait partie des utilisateurs de PRIMMO, « une plateforme d'autant plus facile à utiliser que l'on a une appétence pour la recherche et l'envie d'aller vers d'autres équipes, vers le travail collaboratif et translationnel qui permet de passer du stade expérimental à l'application en faveur de l'homme ». « Nous avons la chance d'avoir à Orléans un terrain favorable, un

environnement technique et intellectuel important, avec un campus extrêmement riche en laboratoires et équipes de recherche, notamment le CNRS, explique-t-il. Or PRIMMO constitue un levier de décloisonnement entre des mondes, la recherche, la médecine et l'industrie, qui ne se rencontrent pas facilement. Toutes les disciplines peuvent bénéficier de cette structure qui force au dialogue, notamment la neurologie qui, par sa complexité, s'intéresse de près aux expérimentations sur les modèles animaux ».

Le lancement de la plateforme a notamment permis de mettre en œuvre le projet Neurokinase visant à améliorer le traitement de la sclérose en plaques (SEP).

Ce projet réunit le CHR d'Orléans et une équipe du CNRS (l'INEM - Immunologie et Neurogénétique Expérimentales et Moléculaires), qui, elle-même,

collabore avec une équipe brésilienne. « Des expériences menées sur l'animal pour combattre la SEP sont nées de l'observation que certaines protéines avaient des effets protecteurs ou aggravants sur la maladie. Dès lors il était tentant de vérifier si les mêmes dosages pouvaient être modifiés chez des patients souffrant de cette maladie, en espérant déboucher sur des options thérapeutiques », explique le Dr Auzou. Le recrutement de patients pour cette étude collaborative initiée il y a 3 ans doit débuter en 2021.

PRIMMO ou la preuve que, dans la santé comme dans d'autres domaines, l'union des compétences fait la force !

Pour en savoir plus sur PRIMMO
www.primmo.chr-orleans.fr

LA RECHERCHE PARAMÉDICALE ET MANAGÉRIALE

Le CHR d'Orléans s'engage également de manière active et ambitieuse dans la recherche paramédicale et managériale.

La **recherche paramédicale** est, par exemple, illustrée par les projets de Monsieur Bonnal, kinésithérapeute dans le service de Neurologie et UNV depuis 2008. M. BONNAL a ainsi souhaité depuis plusieurs années s'engager dans une démarche d'amélioration des pratiques professionnelles passant par la formation continue et la recherche. Il a ainsi rédigé un premier protocole de recherche en 2015 sur la verticalisation précoce des patients hémiparétiques. M. Bonnal est par ailleurs engagé dans un cursus universitaire autour des mécanismes d'activation cérébrale et de récupération en phase aiguë de l'AVC. Des métho-

dologies innovantes seront utilisées comme la spectroscopie proche infrarouge (fNIRS) qui permet l'étude de l'hémodynamique cérébrale dans des conditions écologiques et un appareillage informatisé de thérapie miroir disponible dans le service de Neurologie.

Concernant la **recherche managériale**, l'année 2020, malgré (ou grâce à !) sa riche actualité Covid, a permis la mise en place d'une part, d'un groupe de travail sur la recherche managériale et d'autre part d'un laboratoire d'innovation sur les nouvelles pratiques managériales, basé sur les rapports d'étonnement des faisant fonction de cadre. L'objectif est de lier la théorie des techniques managériales à la pratique du terrain, et ce afin d'« être au chevet des équipes ».

LA RECHERCHE EN RÉSEAU

Cancer colo-rectal : une étude pour améliorer la survie de patients sans altérer leur qualité de vie

Le Dr Jean-Louis Legoux et le Service d'Hépatogastroentérologie et Oncologie Digestive du CHR d'Orléans sont partenaires d'une étude de chimiothérapie en réseau, chapeautée par la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD).

Sa finalité : améliorer la survie de tout patient atteint d'un cancer colo-rectal métastatique sans altérer sa qualité de vie.

Trente-trois établissements de toute la France (un tiers des patients traités dans des CHU, un tiers dans des CHG et CHR, dont le CHR d'Orléans, 23 % dans des cliniques privées et 15 % dans des centres anticancéreux) participent depuis 2016, en réseau, à une étude de chimiothérapie des cancers colo-rectaux métastatiques sous l'égide de la FFCD. « *Le dernier des 118 patients concernés par l'étude va être prochainement inclus dans la cohorte* », indique le Dr Jean-Louis Legoux, médecin des hôpitaux honoraire, l'un des anciens chefs du Service d'Hépatogastroentérologie et Oncologie Digestive du CHR d'Orléans.

« *L'étude porte sur des personnes âgées de 81 ans en moyenne, dont l'état général est bon dans 67 % des cas, malgré la présence de métastases très diffuses dans leur organisme (foie, poumons, péritoine) et pour*



lesquels une intervention chirurgicale n'est pas envisageable », précise le Dr Legoux, investigateur principal et clinicien-chercheur au sein de la FFCD, dont il fut le secrétaire général, après avoir été le secrétaire de son conseil scientifique. « *La finalité de cette étude est d'augmenter la survie des patients, sans altérer leur qualité de vie, autrement dit leur permettre de vivre plus longtemps et plus confortablement* ».

Les 33 établissements s'efforcent tous d'apporter une réponse aux deux questions que pose l'étude. La première est de vérifier l'intérêt de traiter, en première ligne, par un anticorps anti-angiogénique (empêchant la vascularisation des tumeurs) fabriqué par le laboratoire Sanofi, des patients souffrant d'un cancer colo-rectal mais qui n'ont encore jamais été soignés contre ce type de cancer.

La seconde est de « *confirmer l'efficacité accrue du 5-FU, quand le patient a une variante précise génétique d'une enzyme intervenant dans le métabolisme*

de ce 5-FU, explique le Dr Legoux, *ce qui concerne 24 % des patients* ». « *Il avait été démontré dans une précédente étude une meilleure efficacité du 5-FU chez ces patients. Cette deuxième étude vise à le confirmer et à orienter les patients vers ce type de chimiothérapie, qui est une sorte de «fond de sauce» de la plupart des chimiothérapies utilisées contre tous les cancers digestifs auquel on ajoute d'autres molécules. Nous cherchons donc des critères prédictifs d'efficacité de cette molécule utilisée depuis déjà 50 ans* ».

En septembre dernier, le Dr Legoux a présenté les premiers résultats sur la toxicité du premier médicament, l'anti-angiogénique, lors du congrès européen de cancérologie qui s'est tenu en vidéoconférence et en anglais à Madrid. Il fera la même présentation, en français cette fois, fin mars 2021, à l'occasion du congrès annuel des pathologies digestives à Paris.

« *L'étude révèle une toxicité notable chez 70 % des patients sous traitement anti-angiogénique contre 50 % chez ceux qui ne l'ont pas reçu. L'anti-angiogénique a notamment généré une hypertension artérielle chez 40 % des patients traités contre 20 % chez les patients non traités, ainsi que deux perforations du colon, des complications déjà connues et décrites, note le Dr Legoux. En revanche, il n'y a pas eu de complications thrombo-emboliques ni hémorragiques, habituelles. Cette augmentation de toxicité est à mettre en balance avec les bénéfices espérés, notamment une augmentation notable de la durée de vie, ce que devront indiquer de prochains résultats* ». Les conclusions de l'étude sur l'efficacité du 5-FU sont, pour leur part, attendues en juin 2021.

Depuis 1989, le Service d'Hépatogastroentérologie et Oncologie Digestive du CHR d'Orléans a déjà participé à une quarantaine d'études. « *Celles de la FFCD et des centres anti-cancéreux ont permis de modifier les pratiques de cancérologie dans le monde entier, témoigne le Dr Legoux. Il est important que des CHR comme le nôtre y prennent part, car elles portent sur des patients lambda, pas sur des patients spécifiquement sélectionnés par de grands centres de recherche. Les résultats obtenus sont donc applicables à tous les patients que l'on reçoit en consultation. Le grand intérêt des études de la FFCD est qu'elles concernent la vraie vie et font avancer la recherche en faveur de l'ensemble des patients* ».

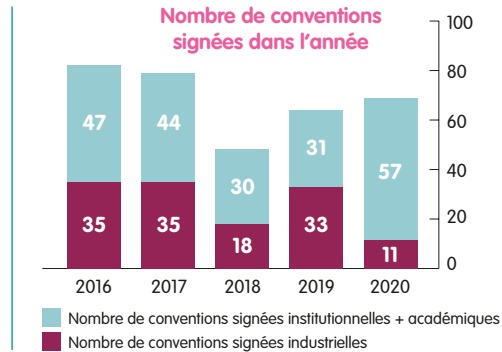


BILAN DE L'ANNÉE ÉCOULÉE

La Recherche au CHR : chiffres-clés 2020

Les indicateurs recherche continuent à montrer une évolution très positive

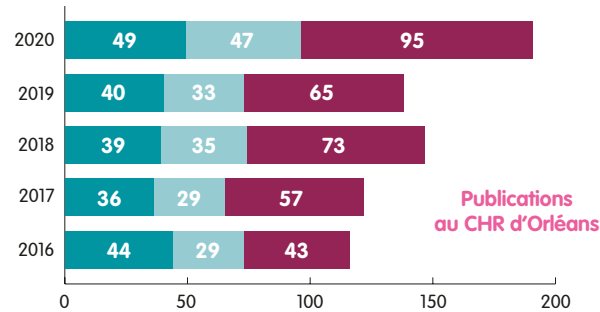
Les conventions signées avec des promoteurs externes (réalisation d'études au sein de l'établissement), montrent l'intérêt grandissant des différents acteurs de la recherche (autres établissements, industriels de santé) pour le CHR.



Le nombre de publications recherche

augmente régulièrement, avec chaque année, plus de la moitié des publications de très bonne qualité.

- Publications d'excellent niveau
- Publications de bon niveau
- Autres publications



L'équipe Recherche

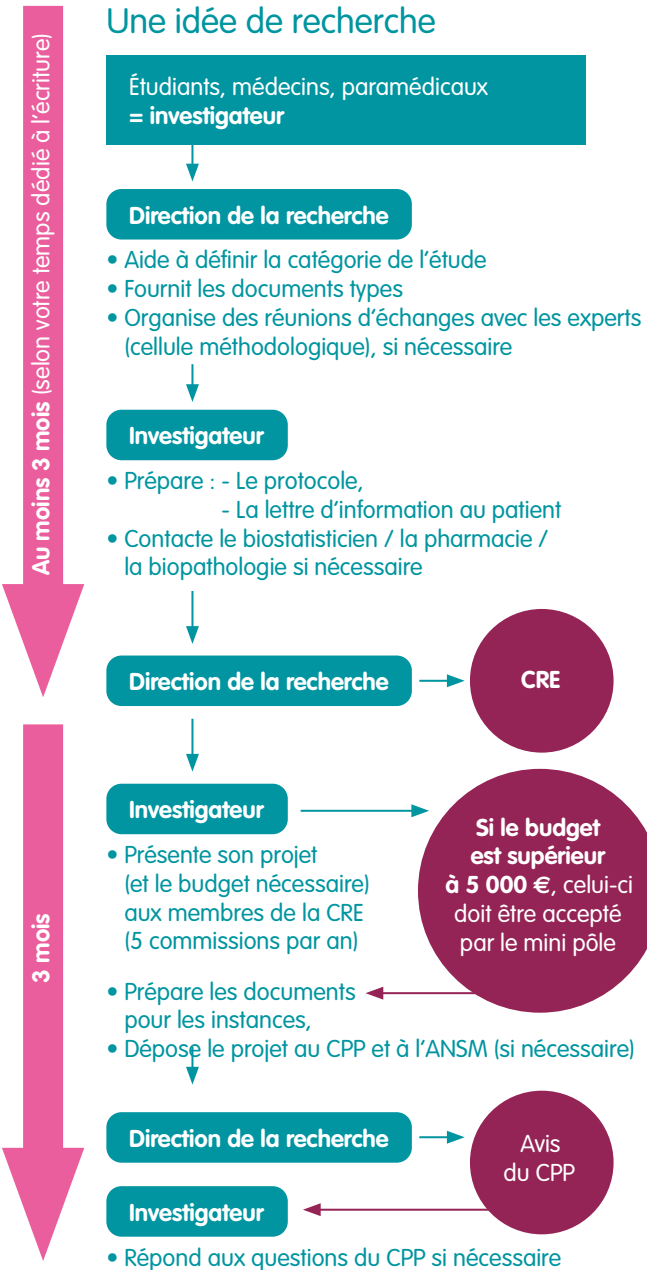
de gauche à droite

- Élodie POUGOUE TOUKO (Data manager / CEC)
- Béatrice GAREAU (TEC)
- Barbara DE DIEULEVEULT (TEC)
- Johan LE DROG OFF (Gestionnaire investigation)
- Fabienne PEIRA (TEC)
- Nathalie THEAU (ARC)
- Olivier MICHEL (TEC)
- Sophie MIRAN (TEC)
- Aurélie DESPUJOLS (Responsable cellule recherche)
- Brahim OUAHRANI (TEC)



Comment s'impliquer dans la recherche ?

Promotion : pour porter un projet de recherche



Investigation :

pour participer à un projet de recherche porté par un autre promoteur

Vous êtes contacté par un autre établissement

Vous évaluez votre **faisabilité** pour l'étude :
- temps
- matériel
- nécessité TEC (à voir avec la direction)

Vous demandez au promoteur de contacter la Direction de la Recherche

Vous vous assurez que la direction de la recherche a bien signé une convention avant de participer à la MEP

Vous participez à la MEP avec le TEC, la pharmacie (si nécessaire)...

Vous réalisez l'étude en collaboration avec toutes les parties impliquées

Vous informez la Direction de la Recherche de la fin de l'étude et du nombre de patients inclus.

- ANSM : agence de sécurité du médicament
- CPP : comité de protection des personnes et enseignement
- CRE : commission recherche et enseignement
- MEP : mise en place

SIGAPS Système d'interrogation, de gestion et d'analyse des publications scientifiques

Pour chaque publication, un score SIGAPS est calculé automatiquement, il prend en compte la catégorie de la revue (Impact Factor de la revue en fonction de la discipline), la position de l'auteur ou la participation en tant qu'investigateur. Le score est obtenu en multipliant le nombre de points lié à la qualité de la revue et le nombre de points lié à la position de l'auteur ou la mention d'investigateur. Le score SIGAPS est le plus important des 4 indicateurs intervenant dans la part modulable des financements de la recherche.

Les publications scientifiques du CHR d'Orléans de Rang A en 2019 :

Kaboré, EG ; Guenancia, C ; Vaz-Luis, I ; Di Meglio, A ; Pistilli, B ; **Ibrahim, M** ; Coutant, C & al, *Association of body mass index and cardiotoxicity related to anthracyclines and trastuzumab in early breast cancer: French CANTO cohort study.*, **PLoS Med**, 2019, 16, e1002989

Ray-Coquard, I ; Pautier, P ; Pignata, S ; Pérol, D ; González-Martín, A ; Berger, R & al, *Inv : Meunier, J, Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer.*, **N Engl J Med**, 2019, 381, 2416-2428

Appay, R ; Dehais, C ; Maurage, CA ; Alentorn, A ; Carpentier, C ; Colin, C & al, *Inv : Bléchet, C ; Fesneau, M ; CDKN2A homozygous deletion is a strong adverse prognosis factor in diffuse malignant IDH-mutant gliomas.*, **Neuro Oncol**, 2019, 21, 1519-1528

Demonfès, M ; Eymard Duvernay, S ; Allavena, C ; Jovelin, T ; Reynes, J ; Hentzien, M ; **Hocqueloux, L** ; & al, *Multimorbidity in Elderly Subjects according to the year of diagnosis of HIV-infection - A Cross-Sectional DATAIDS Cohort Study.*, **Clin Infect Dis**, 2019

Younossi, ZM ; Ratzliff, V ; Loomba, R ; Rinella, M ; Anstee, QM ; Goodman, Z ; & al, *Inv : Labarriere, D, Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial.*, **Lancet**, 2019, 394, 2184-2196

Deroche, L ; Bémer, P ; Valentin, AS ; Jolivet-Gougeon, A ; Tandé, D ; Héry-Arnaud, **Bret, L** ; G & al, *The Right Time to Safely Re-Evaluate Empirical Antimicrobial Treatment of Hip or Knee Prosthetic Joint Infections.*, **J Clin Med**, 2019, 8

Manson, G ; Maria, ATJ ; Poizeau, F ; Danlos, FX ; Kostine, M ; Brosseau, **Pallix Guyot, M** ; S & al, *Worsening and newly diagnosed paraneoplastic syndromes following anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapies, a descriptive study.*, **J Immunother Cancer**, 2019, 7, 337

François, B ; Cariou, A ; Clere-Jehl, R ; Dequin, PF ; Renon-Carron, F ; Daix, T ; **Kamel, T** ; & al, *Inv : Benzekri-Lefevre, D ; Runge, I, Boulain, T, Bretagnol, A, Tollec, S, Muller, G, Barbier, F, Nay, M ; Prevention of Early Ventilator-Associated Pneumonia after Cardiac Arrest.*, **N Engl J Med**, 2019, 381, 1831-1842

Miaillhe, AF ; Mercier, E ; Maamar, A ; Lacherade, JC ; Le Thuaut, A ; Gaultier, A & al, *Inv : Kamel, T ; Severe leptospirosis in non-tropical areas: a nationwide, multicentre, retrospective study in French ICUs.*, **Intensive Care Med**, 2019, 45, 1763-1773

Lascarrrou, JB ; Merdjji, H ; Le Gouge, A ; Colin, G ; Grillet, G ; Girardie, P ; **Boulain, T** ; & al, *Inv : Runge, I, Skarzynski, MD, Mathonnet, A, Bretagnol, A, Kamel, T, Muller, G, Barbier, F, Nay, M, Targeted Temperature Management for Cardiac Arrest with Nonshockable Rhythm.*, **N Engl J Med**, 2019, 381, 2327-2337

Thille, AW ; **Muller, G** ; Gacouin, A ; Coudroy, R ; Decavèle, M ; Sonnevill, **Nay, M** ; R & al, *Inv : Benzekri-Lefevre, D, Boulain, T, Effect of Postextubation High-Flow Nasal Oxygen With Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen Alone on Reintubation Among Patients at High Risk of Extubation Failure: A Randomized Clinical Trial.*, **JAMA**, 2019, 322, 1465-1475

Laterre, PF ; Berry, SM ; Blemings, A ; Carlsen, JE ; François, B ; Graves, **Muller, G** ; T & al, *Effect of Selepessin vs Placebo on Ventilator- and Vasopressor-Free Days in Patients With Septic Shock: The SEPSIS-ACT Randomized Clinical Trial.*, **JAMA**, 2019

Vogrig, A ; Fouret, M ; Joubert, B ; Picard, G ; Rogemond, V ; Pinto, **Pallix Guyot, M** ; AL & al, *Increased frequency of anti-Ma2 encephalitis associated with immune checkpoint inhibitors.*, **Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm**, 2019, 6

Laurent, A ; Reignier, J ; Le Gouge, A ; Cottureau, A ; Adda, M ; Annane, D ; **Barbier, F** ; & al, *«You helped me keep my head above water»-experience of bereavement research after loss of a loved one in the ICU: insights from the ARREVE study.*, **Intensive Care Med**, 2019, 45, 1252-1261

Bailly, M ; Thibault, F ; Courtehoux, M ; **Metard, G** ; Ribeiro, MJ, *Added Value of Myocardial Blood Flow Quantification and Calcium Scoring During CZT SPECT Myocardial Perfusion Imaging for Coronary Artery Disease Screening.*, **Clin Nucl Med**, 2019, 44, e617-e619

Jaquet, P ; de Montmollin, E ; Dupuis, C ; Sazio, C ; Conrad, M ; Susset, **Barbier, F** ; V & al, *Functional outcomes in adult patients with herpes simplex encephalitis admitted to the ICU: a multicenter cohort study.*, **Intensive Care Med**, 2019, 45, 1103-1111

Donath, X ; Saint-Martin, C ; Dubois-Laforgue, D ; **Rajasingham, R** ; Mifsud, F ; Ciangura, C & al, *Next-generation sequencing identifies monogenic diabetes in 16% of patients with late adolescence/adult-onset diabetes selected on a clinical basis: a cross-sectional analysis.*, **BMC Med**, 2019, 17, 132

Kervarrec, T ; Tallet, A ; Miquelstora-Standley, E ; Houben, R ; Schrama, D ; Gambichler, T ; **Bens, G ; Delalande, F** ; & al, *Morphologic and immunophenotypic features distinguishing Merkel cell polyomavirus-positive and negative Merkel cell carcinoma.*, **Mod Pathol**, 2019, 32, 1605-1616

Pivot, X ; Romieu, G ; Debled, M ; Pierga, JY ; Kerbrat, P ; Bachelot, T & al, *Inv : Meunier, J ; 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis of a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial.*, **Lancet**, 2019, 393, 2591-2598

Wahbi, K ; Ben Yaou, R ; Gandjbakhch, E ; Anselme, F ; Gossios, T ; Lakdawala, NK ; **Praline, J** ; & al ; *Development and Validation of a New Risk Prediction Score for Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Laminopathies.*, **Circulation**, 2019, 140, 293-302

Jouve, JL ; Lecomte, T ; Bouché, O ; Barbier, E ; Khemissa Akouz, F ; Riachi, G ; **Legoux, JL** ; & al, *Pravastatin combination with sorafenib does not improve survival in advanced hepatocellular carcinoma.*, **J Hepatol**, 2019, 71, 516-522

Criner, GJ ; Celli, BR ; Brightling, CE ; Agusti, A ; Papi, A ; Singh, D & al, *Inv : Yaici, A ; Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations.*, **N Engl J Med**, 2019, 381, 1023-1034

Laterre, PF ; Colin, G ; Dequin, PF ; Dugernier, T ; **Boulain, T** ; Azeredo da Silveira, S ; Boulain, T ; & al, *CAL02, a novel antitoxin liposomal agent, in severe pneumococcal pneumonia: a first-in-human, double-blind, placebo-controlled, randomised trial.*, **Lancet Infect Dis**, 2019, 19, 620-630

Bailly, M ; Le Rouzic, G ; **Metard, G**, *Gated Tomographic Radionuclide Angiography Using CZT Gamma Camera in Patients Receiving Cardiotoxic Chemotherapy: Going Faster and Less Irradiating.*, **Clin Nucl Med**, 2019, 44, 472-474

Merle, P ; Blanc, JF ; Phelip, JM ; Pelletier, G ; Bronowicki, JP ; Touchefeu, Y & al, *Inv : Dauvois, B ; Doxorubicin-loaded nanoparticles for patients with advanced hepatocellular carcinoma after sorafenib treatment failure (RELIVE): a phase 3 randomised controlled trial.*, **Lancet Gastroenterol Hepatol**, 2019, 4, 454-465

Antoun, S ; **Morel, H** ; Souquet, PJ ; Surmont, V ; Planchard, D ; Bonnetain, F & al, *Staging of nutrition disorders in non-small-cell lung cancer patients: utility of skeletal muscle mass assessment.*, **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, 2019, 10, 782-793

Seners, P ; Roca, P ; Legrand, L ; Turc, G ; Cottier, JP ; Cho, TH ; **Ozsancak, C** ; **Magni, C** ; & al, *Better Collaterals Are Independently Associated With Post-Thrombolysis Recanalization Before Thrombectomy.*, **Stroke**, 2019, 50, 867-872

Frat, JP ; Ricard, JD ; Quenot, JP ; Pichon, N ; Demoule, A ; Forel, JM ; **Nay, M** ; & al, *Inv : Boulain, T, Non-invasive ventilation versus high-flow nasal cannula oxygen therapy with apnoeic oxygenation for preoxygenation before intubation of patients with acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, multicentre, open-label trial.*, **Lancet Respir Med**, 2019, 7, 303-312

Mungroop, TH ; Klompmaier, S ; Wellner, UF ; Steyerberg, EW ; Coratti, A ; D'Hondt, M ; **Saint-marc, O** ; & al, *Updated Alternative Fistula Risk Score (ua-FRS) to Include Minimally Invasive Pancreatoduodenectomy: Pan-European Validation.*, **Ann Surg**, 2019

Carrat, F ; Fontaine, H ; Dorival, C ; Simony, M ; Diallo, A ; Hezode, C ; **Causse, X** ; & al, *Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study.*, **Lancet**, 2019, 393, 1453-1464

Machet, P ; Marcé, D ; Ziyani, Y ; **Dumont, M** ; Cornillier, F ; Jonville-Bera, AP & al, *Acute generalized exanthematous pustulosis induced by iomeprol with cross-reactivity to other iodinated contrast agents and mild reactions after rechallenge with iopromide and oral corticosteroid premedication.*, **Contact Dermatitis**, 2019, 81, 74-76

De Mestier, L ; Walter, T ; Brixi, H ; Evrad, C ; **Legoux, JL** ; de Boissieu, P & al, *Comparison of Temozolomide-Capécitabine to 5-Fluorouracil-Dacarbazine in 247 Patients with Advanced Digestive Neuroendocrine Tumors Using Propensity Score Analyses.*, **Neuroendocrinology**, 2019, 108, 343-353

Timsit, JF ; Bassetti, M ; Cremer, O ; Daikos, G ; de Waele, J ; Kalil, A..... ; **Barbier, F** ; *Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review.*, **Intensive Care Med**, 2019, 45, 172-189

Maccari, F ; Fougousse, AC ; **Esteve, E** ; Frumholtz, L ; Parier, J ; Hurabielle, C & al, *Crossed looks on the dermatologist's position and the patient's preoccupations as to psoriasis and pregnancy: preliminary results of the PREGNAN-PSO study.*, **J Eur Acad Dermatol Venereol**, 2019, 33, 880-885

Hocqueloux, L ; Raffi, F ; **Prazuck, T** ; Bernard, L ; Sunder, S ; Esnault, JL ; **Valery, A** ; & al, *Inv : Mille, C, Niang, M, Lefeuve, S, Guinard, J, Dolutegravir Monotherapy Versus Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine for Virologically Suppressed People Living With Chronic Human Immunodeficiency Virus Infection: The Randomized Noninferiority MONotherapy of TiviCAY Trial.*, **Clin Infect Dis**, 2019, 69, 1498-1505

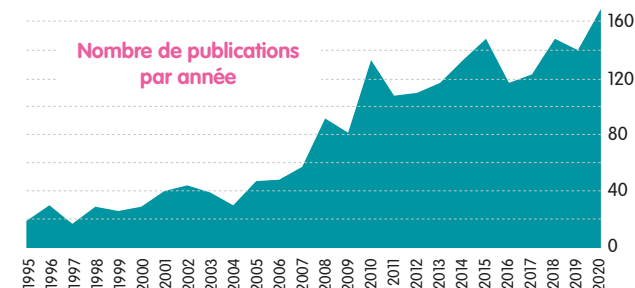
Campbell, BCV ; Majoie, CBLM ; Albers, GW ; Menon, BK ; Yassi, N ; Sharma, G & al, *Inv : Bounolleau, P ; Penumbra imaging and functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke treated with endovascular thrombectomy versus medical therapy: a meta-analysis of individual patient-level data.*, **Lancet Neurol**, 2019, 18, 46-55

Kervarrec, T ; Tallet, A ; Miquelstora-Standley, E ; Houben, R ; Schrama, D ; Gambichler, T ; **Bens, G ; Delalande, F** ; & al, *Diagnostic accuracy of a panel of immunohistochemical and molecular markers to distinguish Merkel cell carcinoma from other neuroendocrine carcinomas.*, **Mod Pathol**, 2019, 32, 499-510

Deodhar, A ; Poddubny, D ; Pacheco-Tena, C ; Salvarani, C ; **Lespessailles, E** ; Rahman, P & al, *Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors.*, **Arthritis Rheumatol**, 2019, 71, 599-611

Contou, D ; Canoui-Poitrene, F ; Coudroy, R ; Préau, S ; Cour, M ; **Barbier, F** & al, *Long-term Quality of Life in Adult Patients Surviving Purpura Fulminans: An Exposed-Unexposed Multicenter Cohort Study.*, **Clin Infect Dis**, 2019, 69, 332-340

Zahar, JR ; Blot, S ; Nordmann, P ; Martischang, R ; Timsit, JF ; Harbarth, S ; **Barbier, F**, *Screening for Intestinal Carriage of Extended-spectrum Beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Critically Ill Patients: Expected Benefits and Evidence-based Controversies.*, **Clin Infect Dis**, 2019, 68, 2125-2130



QUIZZ RECHERCHE

1.

Quelle est la durée moyenne de développement d'un médicament ?

- A 5 à 10 ans
- B 10 à 15 ans
- C 15 à 20 ans

2.

Pour un calcul du nombre de sujets, il faut fournir au statisticien :

- A Une calculatrice
- B Le potentiel de recrutement de patients dans le service
- C La fréquence du critère et l'effet du traitement escompté

3.

Avant de commencer un essai, il faut obtenir une autorisation :

- A D'un centre de contrôle technique
- B Du CDC chinois
- C De l'ANSM et/ou du CPP

4.

Pour démarrer un essai clinique, il faut :

- A Avoir gelé la base
- B Que la mise en place ait eu lieu
- C Avoir levé l'aveugle

5.

Le processus permettant de déterminer de façon aléatoire l'attribution du traitement à l'essai ou du placebo est :

- A La randomisation
- B Le pile ou face
- C La tombola

6.

Je ne prends pas le temps de demander son consentement au patient, je risque :

- A 1 an d'emprisonnement et 15 000 euros d'amende
- B 3 ans d'emprisonnement et 45 000 euros d'amende
- C Une lettre de rappel du promoteur

