

N° 28 - SEPTEMBRE 2022

# LE MAGAZINE

DES CHERCHEURS EN SANTÉ  
DU CHU DE RENNES



# SOMMAIRE

## ÉDITORIAL

**P.03** Le CHU de Rennes coordonne 3 fédérations hospitalo-universitaires (FHU)

## LUMIÈRE SUR

**P.04** La science ouverte, garante de la reproductibilité des publications scientifiques

## ILS FONT LA RECHERCHE

**P.06** Un modèle "organoïde" pour comprendre les entérocolites liées à la maladie de Hirschsprung

**P.10** Virtuose, un projet d'envergure nationale en médecine vasculaire : début de la symphonie

**P.14** Le projet BUCCOPARK pour prévenir les complications buccodentaires des patients parkinsoniens

## FOCUS

**P.18** La transplantation utérine, une solution innovante proposée au CHU de Rennes pour les femmes en situation d'infertilité utérine absolue

## REPÈRES

**P.22** Nouveau règlement pour les investigations cliniques en lien avec un dispositif médical

## SUR LE VIF

**P.24** Actualités

### Directeurs de la publication

Véronique Anatole Touzet, directrice générale du CHU  
Pr Jean-Yves Gauvrit, président de la CME  
Pr Karim Boudjema, vice-président recherche du directoire  
Pr Bruno Laviolle, coordonnateur médical de la DRI

### Rédacteur en chef

Nicolas Mével, directeur de la recherche et de l'innovation du CHU de Rennes

### Comité de rédaction

Manon Auffret, Violaine Benoit, Camille Duchesne, Stéphanie Dumont, Loïc Fin, Marie-Laure Gervais, Magali Huet, Vincent Lavoué, Anne-Cécile Le Vaillant, Vincent Meuric, Florian Naudet, Sylvie Odent, Loukman Omarjee, Céline Parc, Claude Pellen, Célia Ravel, Cécile Vigneau

### Coordination

celine.beauchamp@chu-rennes.fr  
Version électronique : site  
Intranet du CHU

### Comité de relecture

Nelly Besnard, Magalie Huet, Loïc Fin

### Création graphique

Octolum

### Maquettage graphique

Emilie Bonnetain, emilie@be-graphic.fr  
studio.graphique@chu-rennes.fr

### Impression

TPI

En couverture : ©Gettyimages

# ÉDITORIAL

## LE CHU DE RENNES COORDONNE 3 FÉDÉRATIONS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (FHU)

Le groupement de coopération sanitaire des hôpitaux universitaires du Grand Ouest (HUGO) a annoncé les résultats de l'appel à projets de labellisation de FHU lancé en février 2021. Ce sont 8 FHU qui ont été labellisées pour cinq ans, à l'issue d'un processus de sélection.

Les 4 FHU labellisées en 2016 ont été reconduites et 4 nouveaux projets ont été labellisés parmi les 17 projets déposés.

### Le CHU Rennes coordonne 3 projets :

- la FHU CAMIn (Cancer, microenvironnement et innovation), coordonnée par le Pr Thierry Lamy (CHU de Rennes)
- la FHU Tech-San (Technologies pour la santé), co-coordonnée par le Pr Éric Stindel (CHU de Brest) et le Pr Philippe Mabo (CHU de Rennes)
- la FHU GenoMeds (Génétique omiques médecine et société - Les enjeux de la médecine génomique), co-coordonnée par le Pr Stéphane Bézieau (CHU de Nantes) et le Pr Sylvie Odent (CHU de Rennes),

### Les équipes du CHU participent aussi aux 4 FHU suivantes :

- la FHU SUPPORT (Survival optimization in organ transplantation), coordonnée par le Pr Ephrem Salamé (CHU de Tours)
- la FHU GOAL (Grand Ouest against Leukémia) coordonnée par le Pr Mathilde Hunault (CHU d'Angers)
- la FHU PRECICARE (Le développement d'une médecine de précision en cardiologie) coordonné par le Pr Alan Baruteau (CHU de Nantes)
- la FHU GO NASH (Grand Ouest Nash Research Network) co-coordonnée par le Pr Jérôme Boursier (CHU d'Angers) et le Pr Bertrand Cariou (CHU de Nantes)

Les thématiques des projets retenus témoignent de la diversité des domaines d'excellence des équipes : génomique, troubles du neurodéveloppement, cardiopathies congénitales, pathologie hépatique, cancérologie, leucémies aigues, greffes et conservation d'organe, et technologies de la santé...



L'équipe REITHER : au 1<sup>er</sup> rang : Pr Laviolle, Pr Naudet, Jeanne Gaba ; au 2<sup>nd</sup> rang : Alexandre Scanff, Laura Caquelin, Claude Pellen, Maximilian Siebert

## LA SCIENCE OUVERTE, GARANTE DE LA REPRODUCTIBILITÉ DES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

### QU'EST-CE QUE LA SCIENCE OUVERTE ?

Selon le Comité pour la science ouverte (CoSO), la science ouverte est « la diffusion sans entrave des résultats, des méthodes et des produits de la recherche scientifique ». Dans cet esprit, le professeur Florian Naudet et le docteur Claude Pellen copilotent un groupe de travail national sur le partage des données issues des essais cliniques financé par le ministère de l'enseignement supérieur de la recherche et de l'innovation. Les données de la recherche clinique étant sensibles, le principe est « d'ouvrir autant que possible et de fermer autant que nécessaire », c'est-à-dire de partager les données de manière responsable.

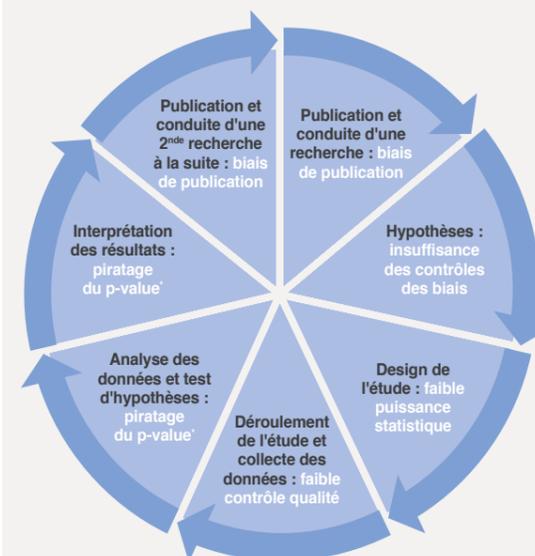
### POURQUOI LA REPRODUCTIBILITÉ IMPORTE-T-ELLE ?

La réplication des résultats issus de la recherche thérapeutique améliore la confiance des soignants, des patients et des décideurs de santé envers la recherche. « Bien que cela soit moins valorisé qu'une découverte nouvelle, la science avance lorsque les chercheurs vérifient les résultats des autres », déclare le Pr Naudet. **La transparence offerte par la science ouverte facilite les initiatives visant à évaluer la robustesse des recherches<sup>1</sup>.**

Le projet REITHER (reproducibility in therapeutic research), est un projet de méta-recherche (recherche sur la recherche) financé par l'ANR<sup>2</sup> en 2017 à hauteur de 250 K€, et porté par l'équipe du Pr Naudet ; il vise à évaluer l'impact des différentes initiatives en faveur du "data sharing" sur la reproductibilité des essais thérapeutiques. Plusieurs professionnels du CHU participent à ce projet ou à des recherches en lien avec ce projet (Damien Bergeat, Bruno Laviolle, Clara Locher, Claude Pellen, Alain Renault, Laura Caquelin, Henri Gouraud, Alexandre Scanff) ainsi que 2 doctorants (Maximilian Siebert et Jeanne Gaba) qui passeront leur thèse de science en 2022.

« En règle générale, dans notre expérience, les résultats des essais thérapeutiques sont reproductibles lorsque l'on obtient les données » Pr Naudet.

D'après Munafò MR et al. (2017), plusieurs facteurs peuvent impacter la reproductibilité de la recherche scientifique. La figure présente de manière schématique les grandes étapes du raisonnement hypothéico-déductif ainsi que les différents biais pouvant court-circuiter cette approche et aboutir à des résultats non reproductibles.



Version idéalisée du raisonnement hypothéico-déductif et des potentielles menaces<sup>3</sup> pour la science reproductible, d'après Munafò MR et al.

<sup>3</sup> p-hacking : qu'il soit intentionnel ou non, il consiste en la multiplication des tests statistiques qui aboutiront un résultat dit statistiquement significatif (avec une p-value inférieure à 0.05)<sup>4</sup>.



### LE PROJET REITHER

Le projet REITHER s'articule autour de deux objectifs : il vise à établir un état des lieux du partage des données d'une part, et en étudier l'impact sur la reproductibilité d'autre part. L'activité de recherche s'est organisée autour de différents axes, visant à comprendre ce qui rend la recherche thérapeutique reproductible et digne de confiance :

- Le premier est l'étude des politiques de partage des différents journaux biomédicaux. Les journaux ont en effet une responsabilité essentielle pour garantir la transparence des résultats qu'ils publient. Certains ont adopté une politique<sup>5</sup> encourageant au partage des données depuis 2018, qui consiste à indiquer, dans chaque article d'essai clinique, l'intention de partage des données sources sur lesquelles se basent les analyses. Parmi les grands journaux médicaux, le NEJM, le Lancet et le JAMA appliquent cette politique. D'autres journaux, comme PLOS Medicine ou le BMJ, ont adopté une politique plus exigeante en rendant le partage des données obligatoire pour pouvoir y publier. REITHER étudie l'impact de ces différentes politiques de partage ;
- Le second axe vise à étudier la politique de partage des données des financeurs ;
- Un troisième axe concerne les **autorités de santé** et vise à étudier les procédures d'approbation des agences comme l'European Medicine Agency (EMA) en terme de niveau de preuve et de transparence ;
- Un quatrième axe se focalise sur les **plateformes de partage de données** ("repositories"). Ces plateformes, basées aux États-Unis permettent à des chercheurs indépendants d'accéder aux données de nombreux essais thérapeutiques. REITHER s'intéresse à leur impact sur la recherche médicale ;
- Le cinquième axe s'intéresse particulièrement à la **reproductibilité** de la recherche thérapeutique. Il associe des travaux conceptuels sur la reproductibilité des méta-analyses mais aussi des ré-analyses d'essais thérapeutiques ;
- Enfin, le dernier axe s'intéresse à l'intégrité scientifique et les conflits d'intérêt et étudie, en particulier, la relation entre éditeurs de journaux et auteurs d'articles.

1. <https://anr.fr/Projet-ANR-17-CE36-0010>  
 2. Reference number ANR-17-CE-36-0010-01  
 3. Munafò MR, Nosek BA, Bishop DVM, Button KS, Chambers CD, du Sert NP, Simonsohn U, Wagenmakers EJ, Ware JJ, Ioannidis JPA. A manifesto for reproducible science. Nat Hum Behav. 2017 Jan 10;1:0021. doi: 10.1038/s41562-016-0021. PMID: 33954258; PMCID: PMC7610724.  
 4. Nuzzo R. Scientific method: statistical errors. Nature. 2014 Feb 13;506(7487):150-2. doi: 10.1038/506150a. PMID:24522584.  
 5. [http://cmje.org/news-and-editorials/data\\_sharing\\_june\\_2017.pdf](http://cmje.org/news-and-editorials/data_sharing_june_2017.pdf)

## REITHER, UN MODÈLE DE RECHERCHE REPRODUCTIBLE

Si REITHER étudie la science ouverte, REITHER applique aussi à lui-même l'ensemble des démarches de science ouverte sur ses publications, en s'appuyant sur les outils d'enregistrement a priori et de partage des données lorsque cela est possible. Cela maximise la reproductibilité de ses résultats. À titre d'exemple, trois projets issus de REITHER sont en cours sous le format de "registered reports".

### POUR EN SAVOIR PLUS :

[www.reither.org](http://www.reither.org)

### Qu'est-ce qu'un registered report ?

Il s'agit d'un format qui permet d'accepter l'article sur la base de la qualité de la méthodologie, avant la collection des données et donc quels que soient les résultats de la recherche. Cela permet d'éviter les biais de publication des articles soumis sur la base de leurs résultats<sup>6</sup>.

Dans certains cas, il peut s'avérer que des erreurs soient trouvées dans les résultats. « Dans le contexte Covid-19, nous avons assisté à de nombreux problèmes d'intégrité, un exemple récent est celui des études portant sur le vaccin Sputnik-V avec des doutes importants sur l'intégrité des données (excès d'homogénéité, incohérences, etc.). Dans ce cas la base de données qui permettrait d'investiguer au plus près sur l'intégrité de l'étude n'est pas disponible. Le partage des données permettrait pourtant de lever les doutes »<sup>7</sup>.

6. Peu d'études ont été réalisées sur les biais de sélection des articles

7. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00899-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00899-0/fulltext)

## UN MODÈLE "ORGANOÏDE" POUR COMPRENDRE LES ENTÉROCOLITES LIÉES À LA MALADIE DE HIRSCHSPRUNG

### UN ORGANOÏDE : QU'EST-CE QUE C'EST ?

Depuis 10 ans, des mini organes appelés "organoïdes" sont venus révolutionner le domaine de la culture cellulaire. Contrairement aux anciens modèles uni ou pluricellulaires en 2 dimensions, les organoïdes sont composés de structures multicellulaires en 3D. Ces nouveaux modèles constituent une révolution par leur capacité à se conformer dans l'espace et exprimer les mêmes fonctions que l'organe d'origine.

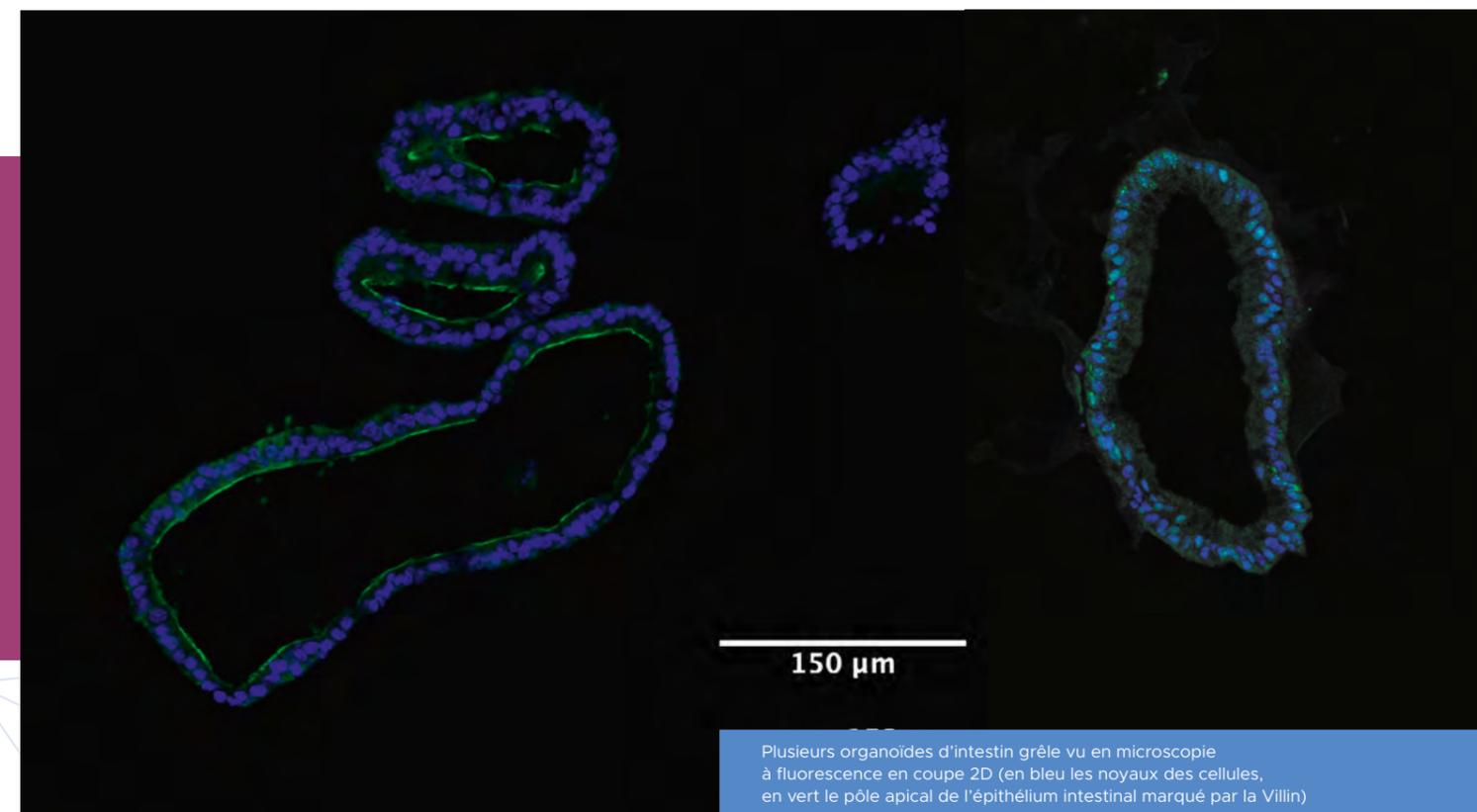
8. Par exemple, Numecan

### EN PRATIQUE

Pour développer les organoïdes il faut partir d'une cellule souche. Ces cellules souches peuvent être de plusieurs types : cellule souche embryonnaire, cellule souche issue d'un organe (biopsies, biobanque) ou des cellules souches pluripotentes induites (appelées iPSC).

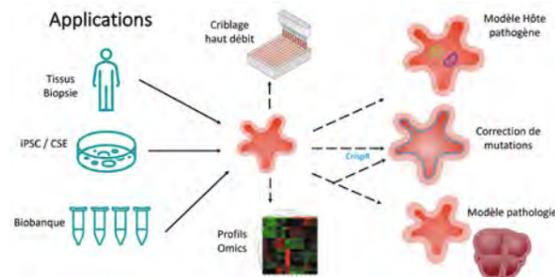
Ces cellules sont mises en culture en laboratoire<sup>8</sup> dans des conditions de culture particulière : elles se multiplient, se divisent et se différencient dans un gel (la matrice) avec l'aide d'un milieu de croissance spécifique.

Ces organoïdes peuvent être conservés pendant plusieurs semaines/mois en laboratoire sans perdre l'expression phénotypique de la cellule souche "donneuse".



Plusieurs organoïdes d'intestin grêle vu en microscopie à fluorescence en coupe 2D (en bleu les noyaux des cellules, en vert le pôle apical de l'épithélium intestinal marqué par la Villin)

## UN MODÈLE ORGANOÏDE AUX APPLICATIONS MULTIPLES



Aujourd'hui presque tous les organes ont leur modèle organoïde. De plus, grâce à leur faculté à exprimer les fonctions d'un tissu, ils peuvent avoir des applications multiples :

- Criblage haut débit de drogues (chimiothérapies par exemple),
- Modèle hôte pathogène (utilisé par exemple pour le SARS Cov2 sur des modèles de poumons ou d'intestin)
- Modèle de maladies (ex : maladie cœliaque, infarctus du myocarde) avec des corrections génétiques possibles sur ces modèles (ex : Mucoviscidose)
- Détermination de profils "omics" (c'est-à-dire pour étudier des ensembles de molécules biologiques exprimées par le tissu : protéine, métabolites, etc.)
- Etc.

Enfin, ces modèles permettent également de réduire le recours à l'expérimentation animale puisqu'il est possible de créer des centaines de "mini organes" fonctionnels à partir d'une biopsie.

## UTILISATION DU MODÈLE ORGANOÏDE DANS LA MALADIE DE HIRSCHSPRUNG

### LA MALADIE DE HIRSCHSPRUNG, UNE MALADIE RARE

La maladie de **Hirschsprung** est une **maladie rare** qui touche un enfant sur 4500 en France. Au CHU de Rennes cela concerne en moyenne 3 à 5 naissances par an. Il s'agit d'une anomalie congénitale (qui survient lors de la grossesse) dont le mécanisme est un défaut de migration des cellules nerveuses dites "de la crête neurale" le long du côlon. Ce défaut d'innervation peut donc être plus ou moins long et l'expression de la maladie plus ou moins grave.

Cette absence de cellule nerveuse intestinale provoque une occlusion intestinale et ce souvent dès les premiers jours de vie. Le traitement consiste à retirer chirurgicalement la partie du côlon qui n'a pas été innervée entre le 1<sup>er</sup> et 4<sup>e</sup> mois après la naissance.

### COMPRENDRE LES ENTÉROCOLITES LIÉES À LA MALADIE DE HIRSCHSPRUNG : UN NOUVEL ENJEU

Le traitement chirurgical de la maladie de Hirschsprung est connu depuis plusieurs dizaines d'années et est désormais bien codifié.

Aujourd'hui la mortalité de cette maladie est principalement liée à la survenue d'une complication appelée "Entérocolites liées à la maladie de Hirschsprung" (HAEC) chez 30 % de ces enfants. Ces entérocolites qui correspondent à une infection intestinale sont mortelles dans 1 à 10 % des cas. Les mécanismes physiopathologiques de ces entérocolites sont malheureusement très mal compris d'autant que presque la moitié survient dans les 2 ans après la chirurgie. Il est donc difficile de mettre en œuvre des moyens de prévention.

Depuis plusieurs années, l'équipe de chirurgie pédiatrique du CHU de Rennes travaille en collaboration avec l'institut NuMeCan INRAE-INSERM pour comprendre les phénomènes impliqués dans les entérocolites chez les enfants atteints de la maladie de Hirschsprung. Le Dr Alexis Arnaud et Dr Gaëlle Boudry chercheuse à l'INRAE sont à l'origine de plusieurs travaux déjà publiés. Avec l'avènement des organoïdes ils espèrent disposer d'un modèle cellulaire pédiatrique fiable et reproductible pour poursuivre leurs travaux. Camille Duchesne - Interne en chirurgie pédiatrique - a récemment rejoint l'équipe pour développer l'outil "organoïde intestinaux pédiatriques" dans le cadre d'une thèse de science après avoir mis en place des organoïdes intestinaux chez le modèle porcin.

## HAEC-O : UN PROJET DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE POUR COMPRENDRE LES ENTÉROCOLITES

Le projet nommé HAEC-O est un projet multicentrique impliquant des services de chirurgie pédiatrique issus de 15 CHU français. L'objectif sera de développer des mini-organes de plus de 50 enfants atteints de la maladie de Hirschsprung pour comprendre les phénomènes impliqués dans les entérocolites. Ces organoïdes intestinaux seront créés à partir de biopsies réalisées sur la partie de colon réséquée lors de la chirurgie. Dans le même temps, des selles seront également récupérées pour modéliser la flore intestinale de ces enfants in vitro.

Ces modèles permettront d'analyser les interactions hôte-microbiote et la barrière intestinale de ces enfants, supposés impliqués dans la genèse des entérocolites.

L'objectif est de comprendre les mécanismes et les facteurs impliqués dans les entérocolites afin de pouvoir les prédire, les prévenir et les traiter.

Pour la suite du projet, l'équipe est en recherche active de financement.

### L'équipe du projet :



Dr Alexis Arnaud



Dr Camille Duchesne

**Dr Alexis Arnaud** – MCU-PH, service de chirurgie pédiatrique

**Dr Gaëlle Boudry** – Chercheuse unité nutrition métabolisme cancer, INRAE INSERM

**Dr Camille Duchesne** – Interne de chirurgie pédiatrique, doctorante



### Camille Duchesne Interne de chirurgie pédiatrique

Elle a décroché le Prix du GIRCI Grand Ouest "Ma recherche en 180 secondes" pour ses travaux portant sur "l'Étude de l'implication de la barrière intestinale et du microbiote dans le développement des entérocolites liées à la maladie de Hirschsprung via un modèle organoïde"



Dr Antoine Métairie, Dr Loukman Omarjee et Laura Miel

## VIRTUOSE, UN PROJET D'ENVERGURE NATIONALE EN MÉDECINE VASCULAIRE : DÉBUT DE LA SYMPHONIE



Le projet VIRTUOSE "Efficacité du Sildénafil sur la distance maximale de marche chez les patients atteints d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) et présentant une claudication intermittente" a pour objectif principal d'améliorer la distance maximale de marche et in fine la qualité de vie des patients porteurs d'artériopathies des membres inférieurs, en leur administrant le Sildénafil, un inhibiteur de la phosphodiestérase de type V pour ces propriétés antalgiques, vasodilatatrices, et de stimulation de l'angiogénèse physiologique. Ce traitement est actuellement indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire et dans la dysfonction érectile.

Ce projet est porté par le Dr Loukman Omarjee, MD, PhD, praticien hospitalier contractuel dans le service de médecine vasculaire du CHU de Rennes et lauréat du concours "Contrat d'interface pour hospitaliers" de l'INSERM à l'Institut Numecan INSERM UMR\_S 1241 UMR INRA 1341.

Il s'agit d'un projet d'envergure nationale avec des retombées attendues importantes pour les patients, le service de médecine vasculaire, et le CHU de Rennes.

## UN CHANGEMENT DE PARADIGME EN VUE

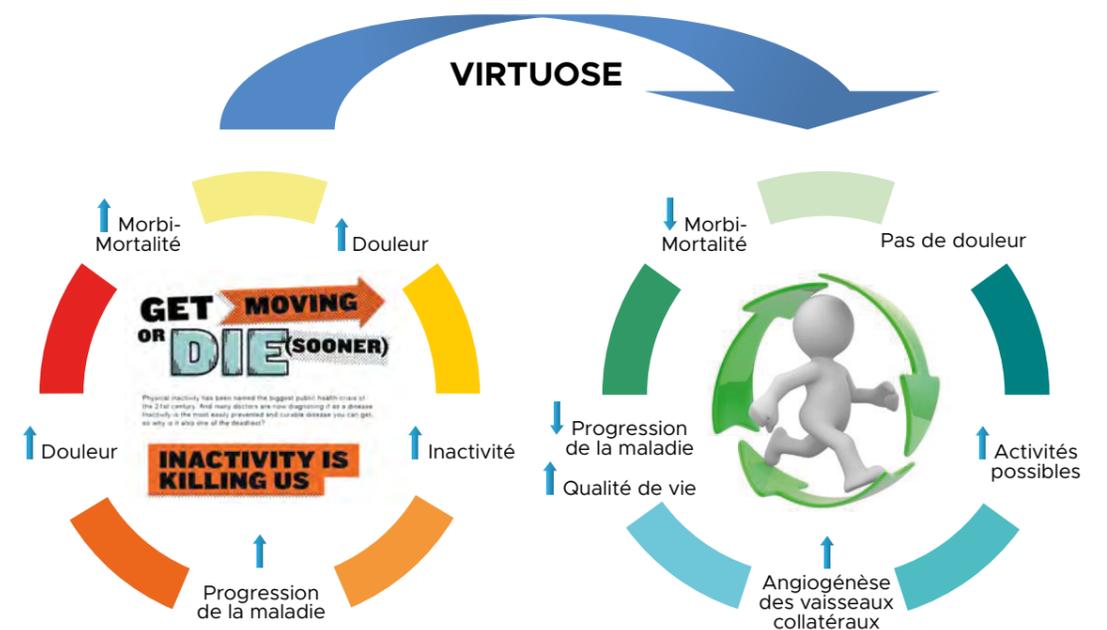
« Soutenu par le Programme hospitalier de recherche clinique 2015 à hauteur de 900 K€, le projet VIRTUOSE a pour objectif de déterminer si le Sildénafil, comparé à un placebo, améliore la distance maximale de marche à 6 mois, chez les patients claudicants », précise Dr Omarjee.

L'athérosclérose est une pathologie inflammatoire chronique systémique, favorisée par des facteurs de risque environnementaux comme le tabac, la diète riche en sucre et en graisses trans et saturées. L'expression clinique de la maladie athéromateuse peut être classée en 3 groupes : i) l'atteinte cérébrovasculaire pouvant conduire à la survenue d'un AVC ischémique ; ii) l'atteinte coronarienne pouvant conduire à l'infarctus du myocarde ; iii) et l'atteinte artérielle périphérique (AOMI) pouvant conduire à la claudication puis à l'ischémie critique et in fine à l'ischémie aiguë des membres inférieurs.

Dans l'AOMI, au stade de la claudication induite par des lésions obstructives sur les artères des membres inférieurs, les patients vont rentrer dans un cercle vicieux (cf. schéma).

La première ligne de traitement pouvant être proposée aux patients claudicants associe des recommandations à la marche et des règles hygiéno-diététiques (diète méditerranéenne) à un traitement médical. Ce dernier, bien qu'il permette de réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire, n'a pas d'impact majeur sur les capacités fonctionnelles du patient. L'échec de cette première ligne conduit à une revascularisation chirurgicale.

« L'objectif de ce projet est d'utiliser le Sildénafil comme molécule pouvant changer l'histoire naturelle de l'AOMI en entraînant le patient dans un véritable cercle vertueux d'amélioration des grandes fonctions organiques (vasculaire, respiratoire, métabolique, cardiaque, ostéo-articulaire et musculaire) ». L'idée est alors de profiter des propriétés duales du Sildénafil : effet majeur sur la douleur ischémique à l'effort dans la première phase du traitement, et effet sur l'angiogénèse dans la deuxième phase. Sur les premières études<sup>10</sup>, l'effet du traitement sur la douleur ischémique est quasi immédiat.



10. Omarjee L, et al. Nonrevascularizable buttock claudication improved with Sildenafil: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e6186. Omarjee L, Le Pabic E, Custaud MA, Fontaine C, Locher C, Renault A, Jaquinandi V, Azzola V, Barbeau-Terrier C, Laporte I, Ripoche M, Onillon Y, Chretien JM, Daniel V, Chao de la Barca JM, Homedan C, Reynier P, Abraham P, Mahé G. Effects of sildenafil on maximum walking time in patients with arterial claudication: The ARTERIOFIL study. *Vascul Pharmacol*. 2019 Jul-Aug;118-119:106563.

## LE PROJET VIRTUOSE

C'est un essai clinique de phase III, national, multicentrique, prospectif, randomisé, à double aveugle, contrôlé versus placebo.

« 220 patients sont prévus pour l'étude, répartis sur 12 centres, dont 80 au CHU de Rennes » précise Violaine Benoît, cheffe de projet à la DRI. « La distance maximale de marche, critère de jugement principal, sera évaluée à 6 mois du début du traitement ou du placebo. Un suivi du maintien ou non de l'efficacité sera effectué à un an et constituera un critère de jugement secondaire.

Au CHU de Rennes, une sous-étude permettra d'étudier les mécanismes d'actions du Sildénafil dans cette population de patients claudicants à haut risque cardiovasculaire, avec les tests évaluant la fonction endothéliale, la rigidité vasculaire aortique et la pression artérielle centrale assurés par l'équipe de médecine vasculaire, ainsi qu'au niveau respiratoire avec les mesures de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone au niveau de la membrane alvéolo-capillaire pulmonaire sous la responsabilité du service d'explorations fonctionnelles respiratoires » (Dr Stéphanie Guillot).

## DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

C'est un essai clinique de phase III, national, multicentrique, prospectif, randomisé, à double aveugle, contrôlé versus placebo.

Une visite d'information ou de pré-inclusion est proposée 15 jours avant la visite d'inclusion. « Pour entrer dans le protocole, les patients doivent être claudicants malgré un traitement médical optimal, avec une distance maximale de marche standardisée sur tapis roulant < 500 m », précise le Dr Omarjee.

Pour mesurer l'impact des sténoses artérielles sur le plan fonctionnel, deux outils sont utilisés :

- La TCPO2 d'effort mesure la différence entre la pression partielle en oxygène entre une région microcirculatoire cutanée thoracique et des régions microcirculatoires proximales et distales des membres inférieurs. Le service de médecine vasculaire du CHU de Rennes est un centre expert de cette technique pilotée par le Pr Guillaume Mahé.
- L'IPS post-effort quantifie le rapport de pression artérielle systolique à la cheville sur la pression artérielle brachiale en post-effort immédiat. Une chute de plus de 18,5 % de ce rapport versus IPS de repos est significative et permet de diagnostiquer l'AOMI et serait un biomarqueur de suivi des thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses.

Les patients inclus sont appelés régulièrement pour évaluer la tolérance clinique du traitement, l'évolution de sa pathologie, et son observance.

**La première inclusion a eu lieu le 26/11/2021 au CHU de Rennes.**

### Les autres membres de l'équipe :



Mathilde Laime<sup>11</sup>



Violaine Benoît



Laëtitia Gallais



Estelle Le Pabic



Mustapha Ahmim



Anne-Lyse Quibel



Mylène Boschat



Angélique Lorne

### L'équipe du projet :

**Dr Loukman Omarjee** – MD, MSc, PhD, investigateur principal, unité de médecine vasculaire, service de radiologie et d'imagerie médicale

**Pr Guillaume Mahé** – Responsable de l'unité de médecine vasculaire, service de radiologie et d'imagerie médicale

**Quentin Tollenaere** – Docteur junior, service de radiologie et d'imagerie médicale

**Pr Claude Bendavid** – Chef du service, service de biochimie-toxicologie

**Pr Raynier** – PUPH, service de génétique, CHU d'Angers

### Équipe du CRB

#### Équipe de pharmacologie clinique

**Laura Miel, Laëtitia Gallais** – TEC, UIC

**Damien Garreau** – Data Manager

**Estelle Le Pabic** – Biostatisticienne

**Clara Locher** – Méthodologiste

**Astrid Prioul** – Pharmacovigilante

### Équipe de la DRI

**Violaine Benoît** – Chef de projet

**Mustapha Ahmim, Anne-Lyse Quibel** – ARC

### Dr Loukman Omarjee

En 2019 Le Dr Omarjee devient le 5<sup>e</sup> lauréat du CHU de Rennes du prestigieux concours du contrat d'interface de l'INSERM, sur la thématique du Pseudoxanthome élastique (PXE), un modèle de maladie génétique rare générant des calcifications ectopiques dans les tissus conjonctifs.

Le pseudoxanthome élastique (PXE, OMIM 264800) est une pathologie métabolique autosomique récessive qui se caractérise par une fragmentation ainsi qu'une calcification progressive des fibres élastiques du tissu conjonctif au niveau de la peau, du système vasculaire et de la membrane de Bruch rétinienne. La thérapie génique serait un des traitements curatifs possible permettant de bloquer le développement des lésions au début de la maladie. D'autres stratégies thérapeutiques permettront de valider l'efficacité de thérapies innovantes visant à contrecarrer la fragmentation des fibres élastiques, le développement des calcifications et changer l'histoire naturelle de la maladie. C'est en ce sens qu'il a déposé le projet ELIXIR associant plusieurs services cliniques du CHU de Rennes, l'Institut NUMECAN, le CIC-1414 et les plateformes de l'Université de Rennes 1. La coordination du contrat d'interface INSERM est réalisée en partenariat avec l'Institut NUMECAN, laboratoire où se déroulent les recherches fondamentales.

## DES PROFESSIONNELS MULTIPLES IMPLIQUÉS

Ce projet s'inscrit dans une démarche de recherche translationnelle, avec l'intégration de l'expertise du service de biochimie des CHU de Rennes (Pr Claude Bendavid) et d'Angers (Pr Pascal Reynier). L'impact du Sildénafil au niveau mitochondrial sera évalué par des analyses du cycle REDOX et des études de métabolomique permettront d'identifier des biomarqueurs d'intérêts.

« De la genèse de l'idée à sa mise en musique, cette étude a débuté grâce l'implication de tous les professionnels de la recherche clinique : l'écriture du livret par les investigateurs, scientifiques associés et méthodologistes ; orchestration par le chef de projet pour coordonner les partitions des solistes : ARC, TEC, pharmacovigilance, pharmacie, biologie, promotion interne et externe, statisticien, data manager, infirmières », conclut Dr Omarjee.

<sup>11</sup> Major de la promotion de Master 2 Recherche Biologie- Santé parcours Physiologie des régulations sous la direction du Dr Omarjee.

## LE PROJET BUCCOPARK POUR PRÉVENIR LES COMPLICATIONS BUCCODENTAIRES DES PATIENTS PARKINSONIENS

Si les conséquences d'un déficit d'hygiène et de soins bucco-dentaires sont bien connues dans certaines pathologies (diabète, chirurgie cardiaque...), elles ne sont pas documentées dans la maladie de Parkinson. Or la maladie de Parkinson est une thématique forte du CHU, inscrite dans les axes de recherche du CIC Inserm 1414.

L'objectif du projet BUCCOPARK "étude exploratoire de l'éducation thérapeutique bucco-dentaire chez les patients parkinsoniens stimulés : suivi de l'état parodontal et du microbiote", soutenu et financé par l'association France Parkinson en 2018 (appel à projets sciences humaines et sociales), est d'étudier de façon exploratoire l'effet de l'éducation thérapeutique bucco-dentaire sur l'état parodontal des patients parkinsoniens un an après la chirurgie de stimulation cérébrale profonde (SCP).

### Maladie de Parkinson et santé bucco-dentaire :

La maladie de Parkinson peut interférer avec le maintien d'une bonne santé bucco-dentaire du fait de la symptomatologie motrice et non motrice :

- Une mauvaise santé bucco-dentaire (dents absentes, détériorées ou mobiles, douleurs à la mastication) peut conduire à des modifications du comportement alimentaire, et exposer à des déficits nutritionnels ;
- La présence de foyers infectieux au niveau de la cavité orale (maladies carieuses et parodontales, infections endodontiques) augmente le risque de développer d'autres pathologies ;
- Enfin, une mauvaise santé buccodentaire peut conduire à un repli social et donc accroître l'isolement et/ou les troubles de l'humeur.

Source : Fiche conseil, maladies de Parkinson et santé bucco-dentaire, 23/02/2021<sup>12</sup>

### LA PRISE EN CHARGE BUCCO-DENTAIRE DES PATIENTS PARKINSONIENS, UNE PRISE DE CONSCIENCE PROGRESSIVE

Au moment de la conception du projet, très peu d'études dans le monde s'étaient intéressées à la santé bucco-dentaire des patients parkinsoniens. Or on sait que l'hygiène bucco-dentaire a un impact très important sur la prévention de nombreuses pathologies d'une part, et que d'autre part, la maladie de Parkinson induit de nombreuses altérations au niveau oro-facial.

Les enseignants chercheurs odontologistes de l'unité Inserm 1241 (NuMeCan), en plus de leur activité clinique habituelle, développent des analyses de microbiotes buccaux.

### L'ÉTUDE BUCCOPARK EST MISE EN PLACE DEPUIS 2019 AU CHU DE RENNES

L'étude BUCCOPARK, monocentrique, prospective, contrôlée, randomisée, en ouvert, est ainsi née du lien entre la recherche en neurologie et en odontologie. **Elle vise à étudier le microbiote buccal et intestinal des patients pour déterminer si des mesures éducatives adaptées (à 6 mois, et 1 an) pourraient avoir un impact sur les risques infectieux inflammatoires des patients.**

Compte-tenu du potentiel de recrutement du CHU de Rennes (file active de patients parkinsoniens opérés), il est prévu d'inclure 50 patients dans cette étude pilote, en deux groupes : le premier groupe avec des patients sans prise en charge bucco-dentaire spécifique ; le second groupe avec des patients qui bénéficieront d'une éducation thérapeutique bucco-dentaire initialement, puis à 6 et à 12 mois après la chirurgie.

« Ce projet a fait l'objet d'un avis favorable du CPP à l'été 2019 et la mise en place dans le service de neurologie a été réalisée immédiatement<sup>13</sup>. La première patiente a été incluse en décembre 2019 et reçue en consultation en janvier 2020. », précise Marie-Laure Gervais, cheffe de projet à la DRI du CHU de Rennes. « Le projet commençait très bien mais malheureusement, il n'a pas été épargné par la 1<sup>re</sup> vague Covid, les inclusions ont été retardées. Désormais, les indicateurs sont au vert et à ce jour, une quinzaine de patients ont été inclus ».

12. [www.franceparkinson.fr/wp-content/uploads/2021/02/Fiche-conseil-Maladie-de-Parkinson-et-sante-buccodentaire.pdf](http://www.franceparkinson.fr/wp-content/uploads/2021/02/Fiche-conseil-Maladie-de-Parkinson-et-sante-buccodentaire.pdf)

13. Mauvaise hygiène buccale et Parkinson liées ? Ouest France, 2019

### COMMENT SE DÉROULE L'ÉTUDE BUCCOPARK, ÉTUDE COLLABORATIVE ?

« C'est une étude importante et pluridisciplinaire, qui fait intervenir plusieurs services : neurologie, neurochirurgie, bactériologie, odontologie, CRB Santé, l'institut de recherche Numecan de l'Université de Rennes 1 », note Manon Auffret. **Cette étude est l'une des premières collaborations entre le CRB Santé et le service de neurologie.**

« Pour cette étude, le dentiste se déplace directement au chevet du patient. La dynamique des dentistes du CHU est exceptionnelle, avec une adaptabilité très importante », souligne Manon Auffret. Le CHU de Rennes apparaît leader dans le domaine, puisque **c'est la 1<sup>re</sup> étude sur cette thématique en France à ce jour.**

### UNE THÉMATIQUE DE RECHERCHE EN PLEIN ESSOR

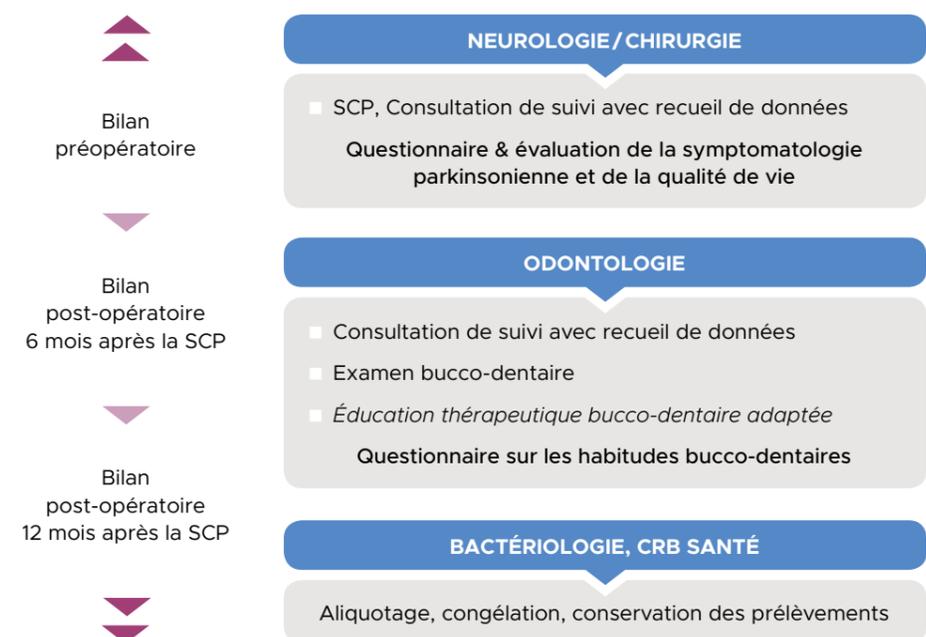
#### DES RECOMMANDATIONS DÉJÀ PUBLIÉES

En parallèle du projet, des recommandations ont été produites par les acteurs du CHU de Rennes dans plusieurs journaux, notamment pour sensibiliser les dentistes libéraux aux spécificités de la maladie de Parkinson. Le Dr Justine Delourmel a ainsi soutenu sa thèse d'exercice sur la prise en charge libérale des patients parkinsoniens<sup>14</sup>. Plusieurs communications et informations ont été publiées, à destination des équipes de neurologie et des patients<sup>15</sup>.

14. Justine Delourmel, L'information dentaire, N° 19 - 12 mai 2021 - Maladie de Parkinson et prise en charge bucco-dentaire, dyskinésies : bonne réponse au traitement ("ON"), mauvaise réponse au traitement ("OFF").

15. Cf. références en fin d'articles

### BUCCOPARK, un projet multidisciplinaire



Examens réalisés pour les deux groupes. Seuls les patients du 2<sup>e</sup> groupe bénéficient de l'éducation thérapeutique bucco-dentaire adaptée.



Dr Vincent Meuric, Pr Bonnaure-Mallet, Pr Marc Vérin

## PLUSIEURS CONSÉQUENCES CONCRÈTES

Ce projet pluridisciplinaire ouvre des vastes perspectives de recherche pour la suite :

- l'évolution des recommandations avec l'inscription des soins bucco-dentaires dans la prise en charge des patients parkinsoniens,
- la sensibilisation des dentistes aux spécificités du patient parkinsonien d'une part, et celle des neurologues aux troubles parodontaux d'autre part,
- la formation des dentistes dans ces domaines.

Les investigateurs travaillent actuellement sur l'élaboration d'un atelier d'éducation thérapeutique, en lien avec l'association France Parkinson.

## DES ÉTUDES EN COURS OU EN PRÉPARATION

L'étude BUCCOPARK constitue une étude princeps. D'autres investigations pourront être menées (i) sur le suivi à long terme des patients parkinsoniens, (ii) dans d'autres pathologies neurologiques (SEP, maladie d'Alzheimer) ou (iii) sur le développement d'un projet multicentrique.

D'autres projets prometteurs sont en cours dans le pôle d'odontologie indique Loïc Fin, responsable de la promotion interne à la DRI du CHU de Rennes. Ainsi, SIMPL et MAHO viennent de commencer dans le service.

## COMMUNICATIONS ET PUBLICATIONS ISSUES DU PROJET :

### Articles scientifiques :

- Auffret-Neurologies, janvier 2022, vol. 25, N° 244
- Auffret M, Meuric V, Boyer E, Bonnaure-Mallet M, Vérin M. Oral Health Disorders in Parkinson's Disease: More than Meets the Eye. J Parkinsons Dis. 2021;11(4):1507-1535. doi: 10.3233/JPD-212605. PMID: 34250950; PMCID: PMC8609694. Auffret et al J Parkinsons Dis. 2021;11(4):1507-1535.
- Delourmel et al, L'information dentaire N° 19 - 12 mai 2021
- Fiche conseil : Maladie de Parkinson et santé bucco-dentaire (France Parkinson)

### Communications orales :

- Conférence invitée : Society for dental science – Switzerland – septembre 2022
- Dr Delourmel et Dr Auffret : Maladie de Parkinson : une prise en charge spécifique
- Conférence France Parkinson, 27 juin 2019 (CHU de Rennes)

### Posters en congrès internationaux :

- Auffret et al, Congrès Movement Disorders Society 2021
- Auffret et al(P5.8-038). Neurology 92, (2019). Congrès AAN 2019
- Fiche Procter et Gamble du Groupe de Reflexion Paro-Médecine (auffret – mbm) : Maladies neurodégénératives et maladies parodontales

### Vidéos :

- À destination des patients : RDV France Parkinson, 20/04/2021 : [www.youtube.com/watch?v=Z12Mh7FYKnU](https://www.youtube.com/watch?v=Z12Mh7FYKnU)
- À destination des chirurgiens-dentistes : [www.dentalespace.com/praticien/formationcontinue/maladies-neurodegeneratives-et-maladie-parodontale/](https://www.dentalespace.com/praticien/formationcontinue/maladies-neurodegeneratives-et-maladie-parodontale/)

## L'équipe du projet :



Dr Émile Boyer



Dr Buffet-Bataillon



Dr Manon Auffret

**Pr Marc Vérin** – Investigateur principal, PUPH, chef de service de neurologie

**Dr Manon Auffret** – Chercheur associé au CHU - Société FDE - Institut des neurosciences cliniques de Rennes

### Équipe d'odontologie :

**Pr Martine Bonnaure-Mallet** – Investigateur associé

**Dr Vincent Meuric** – Investigateur associé

**Dr Émile Boyer** – Investigateur associé

**Dr Sylvie Buffet-Bataillon** – PharmDn PhD, service de bactériologie et d'hygiène hospitalière

**Pr Claire Haegelen** – PUPH, service de neurochirurgie

**Marie Laure Gervais et Mathilde Ouvrard** – Cheffe de projets, direction de la recherche

## LA TRANSPLANTATION UTÉRINE, UNE SOLUTION INNOVANTE PROPOSÉE AU CHU DE RENNES POUR LES FEMMES EN SITUATION D'INFERTILITÉ UTÉRINE ABSOLUE

Grâce au projet de recherche TULiPE, financé par le PHRC 2020, porté par le Pr Lavoué (PU-PH, MD-PhD, chef de service de gynécologie, INSERM U1085, IRSET - équipe 8), le CHU de Rennes va entrer dans le petit monde des équipes compétentes pour réaliser des transplantations utérines et offrir la possibilité à des femmes en situation d'infertilité utérine absolue de procréer.



### UN PROJET D'ENVERGURE INTERNATIONALE EN COURS AU CHU DE RENNES

La transplantation utérine (TU) s'est développée successivement à la transplantation d'organes vitaux. Elle laisse apparaître un large domaine d'investigation et des perspectives exceptionnelles. À ce jour, une dizaine d'équipes au monde a réalisé des transplantations utérines issues de donneuses vivantes. Concernant les transplantations utérines issues de donneuses en état de mort encéphalique, seulement trois pays sont parvenus à réaliser avec succès une TU : le Brésil, la République Tchèque et les USA dont trois avec une naissance d'un enfant en bonne santé.

Au niveau français, l'équipe de l'hôpital Foch a pu aboutir à une naissance à partir d'un prélèvement sur donneuse vivante. « Un centre avec une expertise de greffe rénale, cardiaque et de foie comme le CHU de Rennes peut s'engager dans la TU, car il dispose déjà de l'ensemble des compétences nécessaires pour cela », indique le Pr Lavoué, investigateur principal du projet TULiPE.

### L'HISTOIRE DU PROJET TULIPE

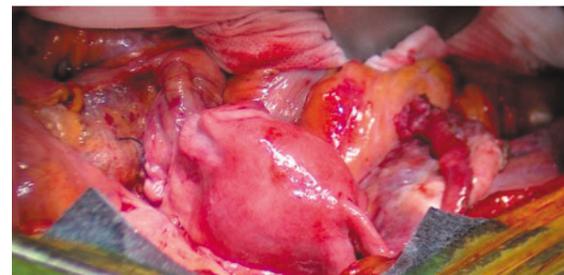
Le projet TULiPE a pour objectif d'offrir l'opportunité aux femmes souffrant d'infertilité utérine absolue de pouvoir procréer. « Nous préparons le projet depuis de nombreuses années. Depuis que nous avons obtenu le financement pour TULiPE, des femmes de l'ensemble de la France nous ont déjà contactés », indique le Pr Lavoué.

#### LE PROJET MONOCENTRIQUE ET PROSPECTIF

TULiPE "Development of uterine transplant with ovarian venous return using a living donor OR a brain-dead donor for patients suffering from Absolute Uterine Factor Infertility" - a été retenu à l'appel à projets PHRC National 2020. Un financement de près de 1,5 M€ a été attribué pour prendre en charge 16 patientes. 8 TU seront issues d'utérus de donneuses vivantes et 8 TU seront issues d'utérus de donneuses en état de mort encéphalique (EME). L'équipe de Lyon du Pr Lionel Badet souhaite développer aussi la transplantation utérine et s'est rapprochée récemment de l'équipe rennaise pour établir des collaborations.

Des critères d'inclusion précis ont été définis : ainsi, pour être incluses dans le projet, les patientes doivent présenter une infertilité utérine absolue due à une pathologie obstétricale (hémorragie du post-partum traitée par hystérectomie : 0,4 cas/1000 naissances soit environ 300 à 500 cas par an...), ou congénitale (agénésie utéro-vaginale, syndrome de Rokitanski ou MRKH/syndrome d'aplasie Müllérienne), et aucune contre-indication médicale à la greffe d'organe (le syndrome de MRKH affecte environ 1 naissance sur 4500 en France).

Des critères élargis sont en cours de réflexion pour proposer la TU à des patientes atteintes d'infertilité utérine relative non traitable.



Chirurgie de la transplantation utérine avec donneuse vivante de l'équipe suédoise

### Retour sur l'expérience de l'équipe suédoise (équipe du Pr Mats Brännström, Department of Obstetrics and Gynecology, Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg, Göteborg, Sweden) :

L'expérience suédoise fait apparaître un taux de succès de la transplantation de 77 % : 9 patientes ont bénéficié d'une TU, 7 utérus étaient fonctionnels et 10 enfants sont nés (3 femmes ont eu 2 enfants successivement).

### OÙ EN EST LE PROJET TULIPE ACTUELLEMENT ?

L'originalité du projet rennais est de proposer une transplantation sur donneuses vivantes et décédées. « Les donneuses vivantes sont généralement des membres de la famille (mère, sœur par exemple) s'il existe une histocompatibilité (groupe HLA compatible), mais il peut aussi s'agir d'une amie proche dont les caractéristiques sont compatibles avec la receveuse. », précise le Pr Lavoué. La donneuse peut donner son utérus jusqu'à maximum 6 ans après l'âge de la ménopause (ou de l'arrêt d'un traitement hormonal substitutif) à la date supposée du prélèvement utérin, et 42 ans dans le cas d'une donneuse en état de mort encéphalique.

Pour mener un projet de cette envergure, des démarches réglementaires conséquentes sont nécessaires auprès des autorités de santé (ANSM et CPP) et de l'agence de la biomédecine (ABM). Ces demandes d'autorisation vont être déposées pour la fin de l'année 2022. En parallèle, un travail important de mise en place des protocoles pour le parcours des donneuses et des receveuses va être réalisé. De même, l'acquisition d'expertise chirurgicale est également développée avec la mise en place de modèle animal d'allo-transplantation et une étude incluant des prélèvements utérins à visée scientifique lors des PMO (avec l'accord de l'agence de la biomédecine). Ainsi un prélèvement utérin à visée scientifique a été réalisé le 22 février 2022 par le Dr Ludivine Dion. Ce prélèvement utérin aurait été propre à la transplantation utérine. En parallèle, un autre programme pré-clinique, sur modèle animal d'optimisation du greffon utérin sur machine à perfusion est en cours, mené par le Dr Ludivine Dion.

### LE CALENDRIER DU PROJET

L'objectif est de débiter le recrutement au premier trimestre 2023 lorsque toutes les autorisations seront obtenues.

Les patientes seront sélectionnées et recrutées sur des critères bien définis. Un bilan médical complet sera réalisé pour vérifier l'absence de contre-indication médicale aux immunosuppresseurs et à la greffe (en particulier infection ou cancer). Une FIV sera réalisée pour la création des embryons avant la réalisation de la transplantation utérine chez la patiente. Les embryons seront conservés au laboratoire de biologie de la reproduction selon les méthodes habituelles de FIV.

Au décours de la transplantation utérine, les patientes bénéficieront ensuite d'un traitement par immunosuppresseur pendant un an avant le transfert d'embryon, modifié ensuite pour être compatible avec la grossesse et maintenu jusqu'à l'ablation de l'utérus greffé. Une ou 2 naissances sont programmées ; les naissances se font par césarienne, avant une hystérectomie 3 à 6 mois après la première naissance ou immédiatement après la deuxième naissance (au cours de la césarienne).

La 1<sup>re</sup> greffe est prévue à partir de 2024. **L'objectif de ce projet est de développer un programme de TU pour développer cette pratique ensuite dans le cadre des soins courants.**



1<sup>er</sup> prélèvement utérin à visée scientifique (22 février 2022)



©Gettyimages

## Les projets cliniques et fondamentaux en lien avec la greffe de rein :

Le Pr Cécile Vigneau (Professeure-praticienne hospitalière, cheffe du service de néphrologie au CHU de Rennes, directrice adjointe de l'IRSET) porte actuellement plusieurs projets liés aux reins fœtaux exposés aux immunosuppresseurs :

- Dans le cadre de son équipe IRSET N°8 - UrGenT: Physiologie et physiopathologie du tractus urogénital : l'équipe s'intéresse à l'impact de l'exposition des reins fœtaux cultivés ex vivo et exposés aux immunosuppresseurs comme les anticalcineurines. Cette exposition semble diminuer le nombre de néphrons, ce qui pourrait avoir une influence plus tard dans la vie des enfants sur la fonction rénale et/ou la pression artérielle ;
- L'équipe va également déposer par l'intermédiaire du CHU un PHRC en 2022 sur le suivi à long terme des enfants nés de femmes greffées : "Bébé-Greffes" : prévention de la santé des jeunes adultes exposés in utero aux médicaments immunosuppresseurs : évaluation entre l'âge de 20 et 32 ans, des conséquences cardiovasculaires, rénales et psychosociales

## UN PROJET COLLABORATIF

Ce projet fait intervenir plusieurs services :

- Le service de gynécologie obstétrique, dans ses dimensions chirurgicales pour mener à bien la greffe, procréatiques pour générer les embryons, et obstétricales pour le suivi de grossesse.
- Le groupe de transplantation : le Pr Boudjema (chirurgien hépatique, spécialiste en greffe du foie), le Pr Vigneau (néphrologue, spécialiste en greffe de rein), le Pr Flécher (chirurgien cardiovasculaire, spécialiste de la transplantation cardiaque) et la cellule de coordination de prélèvement.

Toutes les transplantations sont enregistrées dans le fichier CRISTAL (ensemble des donneurs et des receveurs) par l'ABM. Le fichier CRISTAL recense le suivi des patients greffés au CHU dans le cadre des greffes d'organe. L'équipe de néphrologie réalisera le bilan médical avant la greffe, l'information sur les risques de l'immunosuppression, le suivi médical post-opératoire et toute la durée de la greffe y compris pendant la grossesse.

L'équipe de génétique est également mobilisée sur le projet, dans le but de réaliser un bilan étiologique chez les patientes à greffer, et d'étudier l'origine génétique éventuelle des infertilités utérines absolues (équipe Sylvie Odent, Sylvie Jaillard). Les bases génétiques du syndrome MRKH sont étudiées depuis de longues années, mais peu de diagnostics génétiques sont établis à ce jour et son origine reste encore souvent inconnue.

Ainsi, toutes les patientes sont rencontrées en consultation de génétique, avec réalisation d'un arbre généalogique, d'un examen morphologique détaillé, et des prélèvements sont effectués pour rechercher un microremaniement chromosomique, ou une anomalie génique par les techniques de séquençage haut débit d'exome puis ultérieurement de génome.

- Une équipe de psychologues cliniciens de l'UR2 mettront en place le programme de suivi qualitatif et quantitatif.
- Les plateformes de l'INRA et de l'IRSET participent activement au projet dans ces phases pré-cliniques notamment.
- L'équipe de pédiatrie (équipe du Pr Pladys) sera mobilisée dans le cadre du suivi des enfants.

« Compte tenu de la complexité de ce projet et de la multiplicité des acteurs concernés, le chef de projet issu de la DRI est localisé dans le service de gynécologie. Le rôle de Céline Parc est ainsi de coordonner l'ensemble des actions sur ce projet et des services impliqués dans l'étude », indique Loïc Fin, responsable du département promotion et coordination de la recherche de la DRI du CHU de Rennes.

## L'équipe du projet :

### Équipe de gynécologie :

Pr Vincent Lavoué – Investigateur principal, PUPH  
Dr Ludivine Dion, Dr Camille Vatelot

### Équipe d'obstétrique :

Dr Linda Lassel, Dr Maela Le Lous

### Équipe de pédiatrie :

Pr Patrick Pladys, Pr Alain Beuchée

### Équipe de génétique moléculaire et génomique :

Pr Sylvie Odent

### Équipe de cytogénétique et biologie cellulaire :

Pr Sylvie Jaillard

### Équipe néphrologie :

Pr Cécile Vigneau

### Équipe de chirurgie hépatique et digestive :

Pr Karim Boudjema, Dr Fabien Robin

### Équipe de chirurgie thoracique, cardiaque, et vasculaire :

Pr Erwan Flécher

### Équipe de psychologues :

Sébastien Le Labourier, Agnès Lacroix

### Équipe de médecine légale et pénitentiaire :

Dr Renaud Bouvet

### Équipe de recherche en éthique :

Isis Carton, Louise Jacquot-Thierry, Laetitia Marcucci

### Équipe de pharmacologie clinique :

Dr Florian Lemaître

### Équipe de virologie :

Pr Vincent Thibault, Dr Charlotte Pronier, Dr Claire Grolhier

### Cellule de coordination des prélèvements :

Dr Yves Marie Guillou et l'équipe d'IDE

### IBODES :

Christophe Blouet, Louise Le Jan

### Anesthésistes :

Dr Sébastien Barthes, Dr Morgane Morel, Dr Doria Congnard

### Équipe de la DRI :

Céline Parc – Cheffe de projet TULipE  
Anne-Sophie Julien, Mathilde Ouvrard – Cheffes de projet montage  
Loïc Fin – Responsable du département promotion et coordination de la recherche  
Emilie Rolland – ARC

## NOUVEAU RÈGLEMENT POUR LES INVESTIGATIONS CLINIQUES EN LIEN AVEC UN DISPOSITIF MÉDICAL

Le nouveau règlement européen 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux<sup>16</sup> est entré en application le 26 mai 2021, et s'applique aux domaines suivants :

D'une part **les exigences qui incombent aux industriels avant la commercialisation d'un dispositif médical ont été renforcées**. Il s'agit notamment de l'obligation de mettre en place des évaluations et des **investigations cliniques** pour s'assurer de l'efficacité et de la sécurité d'utilisation de ces dispositifs au bénéfice du patient.

D'autre part, la **transparence des données a été renforcée** grâce à une nouvelle base de données européenne Eudamed, qui contiendra des informations détaillées au sujet des dispositifs médicaux disponibles en Europe et

permettra notamment de connaître les incidents déclarés ainsi que l'avancée des investigations cliniques.

Enfin, les **procédures d'habilitation** des organismes notifiés en charge d'émettre les certificats de marquage CE et la surveillance du marché après commercialisation ont été sensiblement renforcées.

L'ensemble de ces exigences visent à la sécurité d'utilisation des dispositifs médicaux dans l'intérêt des patients, tout en favorisant l'accès à l'innovation pour offrir de nouvelles solutions de prises en charge des patients. Le nouveau règlement prévoit également des moyens pour une meilleure collaboration européenne.

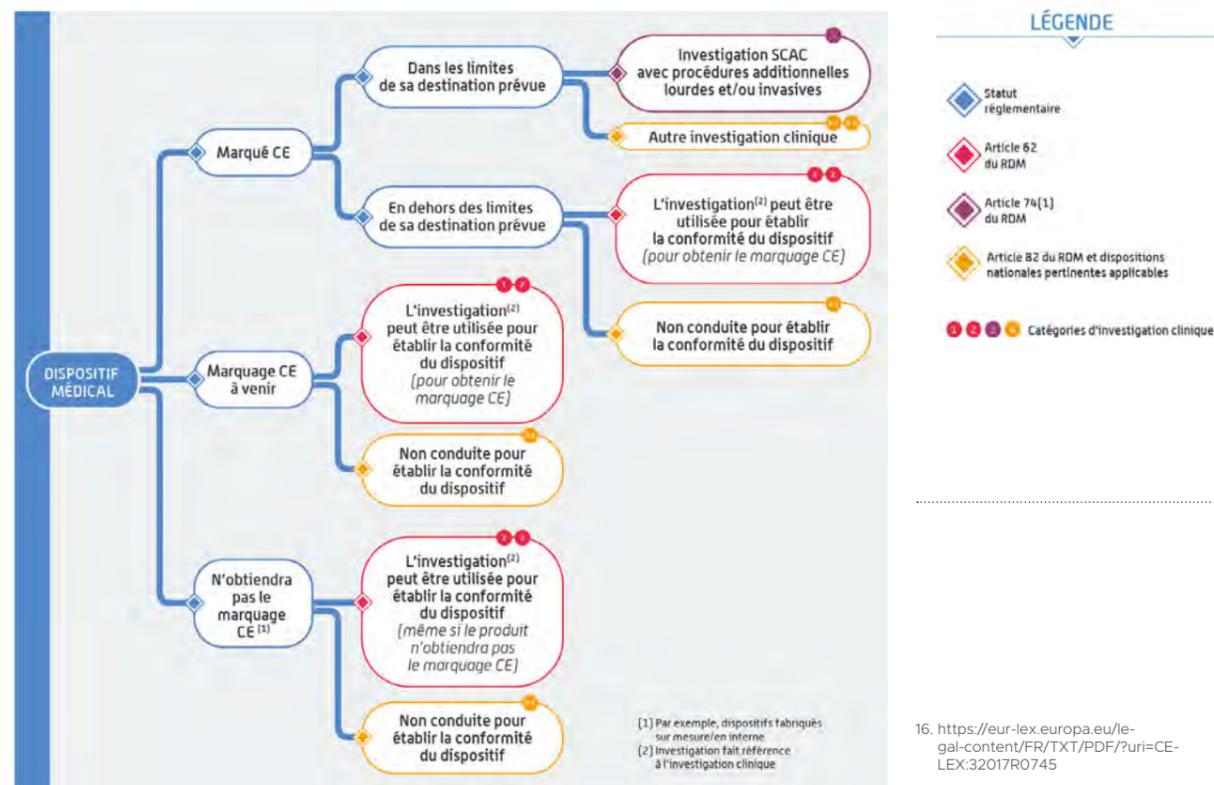
Les établissements et professionnels de santé seront de plus en plus sollicités par les industriels pour participer à ces recueils de données avec l'ouverture de projet de recherche : les investigations cliniques.

L'investigation clinique (IC) concerne deux situations distinctes :

1/IC pour établir la conformité du dispositif médical

2/IC autres pour le suivi clinique après commercialisation SCAC

### Investigation clinique conformément au règlement européen 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux (RDM) Voie réglementaire (source ANSM)



### Procédure d'une mise en place d'une investigation clinique

CLASSIFICATION DES INVESTIGATIONS CLINIQUES (IC)		Cadre réglementaire	Cas N°	
IC conduites pour établir la conformité du DM (art. 62.1 RDM)	IN portant sur : - <b>DM non marqué CE</b> (y compris DM sur mesure ou DM en interne dits : "in house" <sup>17</sup> ) quand l'IC vise à établir la conformité même sans objectif de marquage CE - <b>DM marqué CE</b> , utilisé hors destination	Classe I Classe IIa non invasif	Art. 62 Art. 70 Art. 70.7.a Art. 74.2	1
		Classe IIb non invasif Classe IIa et IIb invasifs Classe III	Art. 62 Art. 70 Art. 70.7.b Art. 74.2	2
	<b>IC SCAC</b> : DM marqué CE, utilisé dans sa destination et comportant des <b>procédures additionnelles invasives/lourdes</b> (toute classe de DM)		Art. 74.1 Art. 62 (certaines dispositions mentionnées dans art. 74.1)	3
Autres IC (art. 82 DDM)	<b>IC SCAC</b> (DM marqué CE, toute classe, utilisé dans sa destination) avec des procédures additionnelles <u>non</u> lourdes et non invasives		Art. 82 et art. 62 (certaines dispositions mentionnées dans art. 82.1)	4.1
	IC sur <b>DM marqué CE</b> (toute classe) <b>utilisé dans sa destination</b> sans objectif d'établissement de la conformité, et avec procédure additionnelle invasive ou lourde ( <b>par exemple par des équipes d'établissement de santé avec un promoteur institutionnel</b> )		Art. 82 et art. 62 (certaines dispositions mentionnées dans art. 82.1)	4.2
	IC sur <b>DM marqué CE</b> (toute classe), <b>utilisé hors destination</b> sans objectif de marquage CE ou d'établissement de la conformité ( <b>par exemple par des équipes d'établissement de santé avec un promoteur institutionnel</b> )		Art. 82 et art. 62 (certaines dispositions mentionnées dans art. 82.1)	4.3
	IC sur <b>DM non marqué CE</b> (toute classe y compris DM sur mesure / DM en interne dits "in house"), sans objectif de marquage CE ou d'établissement de la conformité ( <b>par exemple par des équipes d'établissement de santé avec un promoteur institutionnel</b> )		Art. 82 et art. 62 (certaines dispositions mentionnées dans art. 82.1)	4.4

17. Catégorie d'IC réservée aux établissements de santé

18. <https://ansm.sante.fr/actualites/entree-en-application-du-nouveau-reglement-europeen-relatif-aux-dispositifs-medicaux#:~:text=Le%20nouveau%20r%C3%A8glement%20europ%C3%A9en%202017,dans%20l'int%C3%A9r%C3%AAt%20des%20patients.>

19. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/article/les-dispositifs-medicaux-implants-protheses>

### Comment sont classés les dispositifs médicaux ?

Les dispositifs médicaux sont classés en 4 catégories, en fonction de leur risque potentiel pour la santé. La classification d'un dispositif médical est de la responsabilité du fabricant. Pour ce faire, le fabricant s'appuie sur des règles de classification établies par la directive DM, en fonction de la finalité médicale que ce dernier revendique pour son produit.

Classe I (classe de risque la plus faible) - Tous les dispositifs non invasifs sauf si le dispositif vise à acheminer ou à stocker du sang, des liquides, cellules ou tissus corporels, des liquides ou des gaz.

**Exemple : lunettes correctrices, véhicules pour personnes handicapées, béquilles.**

Classe IIa (risque potentiel modéré/mesuré) - dispositifs implantables et dispositifs invasifs de type chirurgical pour un usage à court terme, dispositifs actifs thérapeutiques destinés à fournir ou à transférer de l'énergie, dispositifs

actifs destinés au diagnostic et au contrôle, logiciels destinés à fournir des informations utilisées pour prendre des décisions à des fins thérapeutiques ou diagnostiques

**Exemple : lentilles de contact, appareils d'échographie, couronnes dentaires.**

Classe IIb (risque potentiel élevé/important) - dispositifs implantables et dispositifs invasifs de type chirurgical pour un usage à long terme ; poche à sang

**Exemple : produits de désinfection des lentilles, poches à sang.**

Classe III (classe de risque la plus élevée) - dispositifs spécifiquement destinés à contrôler, diagnostiquer, surveiller ou corriger une défaillance du cœur ou du système circulatoire central par contact direct avec ces parties du corps, dispositifs actifs destinés à commander, à contrôler ou à agir directement sur les performances des dispositifs implantables actifs

**Exemple : implants mammaires, stents, prothèses de hanche.**

Source : ANSM<sup>18</sup>, DGOS<sup>19</sup>

# SUR LE VIF

## ACTUALITÉS

### Deux nouvelles arrivées à la direction de la recherche

M<sup>me</sup> Anne-Cécile Le Vaillant a intégré la direction de la recherche et de l'innovation le 7 mars 2022, en remplacement de Mme Samantha Chevalier. Juriste, elle a pour mission d'accompagner la contractualisation des partenariats du CHU de Rennes, notamment industriels. En lien avec les structures locales, notamment la SATT ouest valorisation, elle mettra son expertise en propriété intellectuelle au service de la préservation des intérêts des chercheurs. Elle sera également associée à la rédaction et à la validation des accords de consortium qui régissent la plupart des projets collaboratifs.



Anne-Cécile Le Vaillant, juriste à la direction de la recherche et de l'innovation

#### CONTACT :

Courriel : Anne-cecile.le.vaillant@chu-rennes.fr  
Tél. : 02 99 28 83 00 poste 87395

M<sup>me</sup> Magali Huet a intégré la direction de la recherche le 28 mars 2022. Responsable du département "Gestion administrative, financière et ressources humaines", elle encadre une équipe d'une dizaine de personnes. Elle a pour missions principales d'assurer le suivi des financements recherche du CHU et d'assurer la consolidation financière de la recherche (EPRD et clôture budgétaire). En lien avec la direction des finances, elle est référente auprès du Commissaire aux comptes dans le cadre de la certification des comptes.



Magali Huet, responsable du département "Gestion administrative, financière et ressources humaines" de la direction de la recherche et de l'innovation

#### CONTACT :

Courriel : magali.huet@chu-rennes.fr  
Tél. : 02 99 28 97 44 poste 89 744

### Une publication du Pr Célia Ravel primée

L'article "Yefimova, Marina G. ; Buschiazio, Antoine ; Burel, Agnès ; Lavault, Marie-Therese ; Pimentel, Celine ; Jouve, Guilhem ; Jaillard, Sylvie ; Jegou, Bernard ; Bourmeyster, Nicolas ; Ravel, Célia."<sup>20</sup> vient d'obtenir le prix "AJA Outstanding Paper Award" qui récompense une publication remarquable publiée dans Asian Journal of Andrology

#### Cet article porte sur la cryptorchidie.

« La cryptorchidie est une anomalie de migration des testicules qui entraîne un défaut de maturation des cellules souches germinales et est associée à une infertilité chez l'adulte. Nous avons évalué le statut de l'autophagie dans les spermatozoïdes issus des techniques d'assistance médicale à la procréation de patients cryptorchides. Nous avons montré qu'il existe un degré élevé d'autophagie dans les gamètes des patients cryptorchides par rapport aux témoins. Les nombreux substrats de dégradation identifiés dans les vacuoles autophagiques soulignent l'importance du processus catabolique. Notre travail permet de mieux comprendre le rôle de l'autophagie dans la maturation et la survie des gamètes mâles humains dans des conditions pathologiques et pourrait représenter un moyen potentiel d'améliorer la fertilité de ces patients. »

20. Autophagy is increased in cryptorchid testis resulting in abnormal spermatozoa. Asian Journal of Andrology 2019 ; 21: 570-576