



Dossier de Presse

Nancy,
Mercredi 12 janvier 2005
12h00

1^{ère} journée de la recherche clinique du CHU et Inauguration de 3 laboratoires de recherche mixtes UHP/Inserm

CONFERENCE DE PRESSE
Par

- Jean-Pierre Finance, Président de l'Université Henri Poincaré
- Christian Bréchet, Directeur général de l'Inserm
- Jean-Yves Le Déaut, 1^{er} Vice-président du Conseil régional de Lorraine
- Benoît Péricard, directeur général du CHU de Nancy

Présidence de l'Université Henri Poincaré



Contact presse Inserm :

Gilles Block

Administrateur délégué régional Inserm

tél. 03 88 10 86 30

gilles.block@inserm.u-strasbg.fr



La visite de Christian Bréchet à Nancy sera l'occasion de souligner l'évolution favorable de l'Inserm en Lorraine, comme en témoigne la création de trois nouveaux laboratoires, grâce aux efforts conjoints du Conseil Régional de Lorraine, du CHU de Nancy et de l'Université Henri Poincaré.

Ces trois laboratoires sont :

- Laboratoire « **Rigidité, Fibrose et Risque cardio-vasculaire** », (Unité Inserm 684) dirigé par Patrick Lacolley
- Laboratoire « **Evaluation et Prévention des Risques professionnels et environnementaux** », dirigé par Denis Zmirou. Equipe universitaire soutenue par la Région Lorraine et l'Inserm (ESPRI 11) sur une thématique émergente
- Laboratoire « **Imagerie Adaptative Diagnostique et Interventionnelle** », dirigée par Jacques Felblinger. Equipe universitaire soutenue par la Région Lorraine et l'Inserm (ESPRI) sur une thématique émergente

24 chercheurs, 26 ingénieurs et techniciens Inserm travaillent donc actuellement au sein de 6 structures labellisées et 2 équipes soutenues conjointement par l'Inserm et le Conseil Régional de Lorraine.

Outre l'équipe travaillant sur les développements technologiques et méthodologiques en imagerie médicale, les recherches menées au sein de ces équipes s'orientent essentiellement autour de la prévention des risques cardio-vasculaires (thrombose, fibrose), des interactions entre les gènes, l'environnement et l'alimentation dans le développement de certaines pathologies (digestives, neurodégénératives, bronchiques), des conséquences sur la santé de l'exposition des populations à des agents physico-chimiques et biologiques présents dans l'environnement.

Pour mener à bien leurs recherches, ces laboratoires peuvent s'appuyer sur un Centre d'Investigation Clinique, structure installée au sein du CHU (Hôpital Jeanne d'Arc à Toul) afin de permettre la réalisation de protocoles de recherche biomédicale sur le patient sain ou malade dans le strict respect de la loi sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales ainsi que sur un centre d'épidémiologie clinique, service commun ouvert aux différentes équipes qui souhaitent mettre en oeuvre des recherches utilisant les méthodes de l'épidémiologie clinique.

Elles bénéficient également des données fournies par deux centres de ressources biologiques (CRB) financés par le Ministère de la Recherche et de la Technologie et l'Inserm :

- le CRB « Cancers bronchiques et mésothéliomes pleuraux » en partenariat avec le CHU de Nancy,

- le CRB « Cohorte STANISLAS et le déterminisme génétique des phénotypes intermédiaires et cliniques des maladies cardiovasculaires » en partenariat avec le Centre de Médecine Préventive de Vandœuvre.

En 2004, l'Inserm a consacré au développement de ces recherches un budget s'élevant à 2 356 000 € (salaires et crédits de fonctionnement).

Plus précisément, les objectifs des laboratoires nouvellement créés sont les suivants :

Laboratoire « *Rigidité, Fibrose et Risque Cardio-vasculaire* »

La perte de distensibilité des gros troncs artériels est une traduction de l'augmentation de la rigidité, considérée comme un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant. La fibrose cardio-vasculaire est définie classiquement par l'augmentation du contenu tissulaire en fibres de collagène. Les travaux de l'équipe ont permis de démontrer le rôle de la rigidité et de la fibrose cardio-vasculaire dans l'hypertension artérielle à prédominance systolique, insuffisance cardiaque et le vieillissement artériel.

L'hypothèse de travail est que le traitement de la fibrose et de la rigidité doit prévenir les accidents cardio-vasculaires et par conséquent réduire la mortalité. Pour confirmer cette hypothèse, il sera fait appel à une double approche, expérimentale et clinique incluant la mise au point de modèles expérimentaux et de méthodes de caractérisation de la fibrose et de la rigidité, ainsi que la recherche de nouvelles stratégies diagnostiques et thérapeutiques.

Les mécanismes physiopathologiques mis en jeu dans la fibrose et la rigidité étant extrêmement complexes, l'expérience et les résultats précédents conduisent à privilégier l'étude du rôle de l'aldostérone, des liaisons inter-moléculaires, des protéines matricielles, des interactions cellules matrice, du stress oxydant et ses conséquences sur les télomères, dans 2 pathologies fréquentes, l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque, ainsi que dans le vieillissement.

Ce travail se décline en trois axes :

1. Travaux de caractérisation de la fibrose et de la rigidité.

Il sera utilisé des modèles existants ou des modèles mis au point au laboratoire. Ces modèles consistent soit à modifier de manière contrôlée *in vivo* la constitution ou l'organisation de la paroi (action pharmacologique ou transgénèse) soit à créer des préparations tissulaires artificielles (bancs cellulaires) à base de différents constituants de la paroi.

2. Etudes des mécanismes.

Le rôle des interactions cellules-matrice et des liaisons inter-moléculaires enzymatiques et des protéines de la MEC dans la rigidification artérielle sera étudié. L'implication de l'aldostérone sera explorée par des modèles spécifiques et des études cliniques. Seront étudiées également les conséquences du stress oxydant qui s'avèrent fortement corrélées aux vieillissements cellulaires et tissulaires.

3. Objectifs cliniques.

L'hypothèse est que dans l'hypertension artérielle, dans l'insuffisance cardiaque et lors du vieillissement, le développement de la rigidité et de la fibrose constituent un facteur de mauvais pronostic. C'est pourquoi le projet sera d'étudier les valeurs diagnostiques ou pronostiques de nombreux marqueurs biologiques et les performances cliniques des techniques d'imagerie en termes de caractérisation et de localisation de la fibrose

tissulaire. Les objectifs sont de déterminer les effets de certains traitements sur ces marqueurs. Le but étant de démontrer que l'action des médicaments sur la fibrose et la rigidité constitue un mécanisme essentiel de réduction de la morbi-mortalité. Pour cela l'accès à de larges cohortes propres à notre équipe ou rentrant dans le cadre de grands essais cliniques internationaux est nécessaire. A terme, les résultats de ces travaux pourront conduire à de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques pour traiter les maladies liées à la rigidité et à la fibrose cardio-vasculaire.

Laboratoire « *Evaluation et Prévention des Risques professionnels et environnementaux* »

Le projet scientifique vise à l'exploration des relations entre l'exposition des populations à des agents physico-chimiques ou biologiques présents dans l'environnement et ses conséquences biologiques, fonctionnelles ou cliniques *précoces*, c'est-à-dire avant l'installation de troubles sanitaires francs. La mise en évidence de tels effets précoces aide à comprendre la nature des menaces environnementales et permet le développement d'actions de prévention. Ancré dans l'environnement scientifique en santé publique nancéien, ce projet témoigne de l'étroite intrication des problématiques et approches visant à l'évaluation des risques d'origine professionnelle ou environnementale générale.

Plusieurs recherches sont actuellement en cours ou ont été achevées récemment :

- le programme « Genotox'ER » a permis de caractériser l'exposition de plusieurs centaines d'adultes et d'enfants résidant en milieu urbain à différents polluants atmosphériques réputés pour leur potentiel cancérigène (poussières fines, métaux lourds, suies de combustion etc.), et d'apprécier l'influence des activités industrielles et du trafic automobile sur cette exposition.
- Le programme « EVAP » s'est intéressé aux effets d'une exposition à des solvants en milieu professionnel et a pu mettre en évidence, au moyen de nouveaux tests très sensibles, une altération de la fonction d'équilibration.
- Le programme « LEGION'AIR » est en cours et vise à évaluer de nouvelles approches de biologie moléculaire pour apprécier l'exposition à l'aérosol constitué de gouttelettes d'eau contaminées par les bactéries Legionella, et à apprécier le risque d'infection de populations fragiles à l'occasion de la prise de douches.
- Le programme « MIBAP » a pour objet de tester des méthodes innovantes et non agressives d'exploration de l'inflammation des voies aériennes dans le but d'étudier les mécanismes et les marqueurs précoces de l'atteinte par des agents responsables d'asthme professionnel. Le travail qui démarre intéressera plusieurs centaines d'apprentis de la région Lorraine.
- Le projet « DEFIPOP » vise à modéliser le risque d'apparition d'un cancer bronchique dans un temps donné en fonction du profil de risque individuel. Les facteurs de risque pris en compte sont le tabagisme, les expositions professionnelles (évaluées selon une méthodologie spécifique développée dans le cadre de ce projet), les antécédents personnels de cancer (ORL par exemple) et l'alimentation.

Ces projets sont l'occasion de nombreuses collaborations scientifiques aux plans régional, national et international.

Laboratoire « *Imagerie Adaptative Diagnostique et Interventionnelle* »

Dans le domaine de l'imagerie, des progrès considérables ont été réalisés durant ces dix dernières années, principalement au niveau de la sensibilité, de la résolution spatiale et la vitesse d'acquisition des données (augmentation du champ magnétique et imagerie parallèle en Imagerie par Résonance magnétique, imagerie multi-canaux et détecteurs plans en Rayons X). Ces évolutions ont élargi les champs d'investigations cliniques, ont permis le développement de l'imagerie fonctionnelle et de plate-formes multimodalités à visée diagnostique ou interventionnelle et plus récemment, l'imagerie moléculaire. Des développements technologiques et méthodologiques restent nécessaires pour améliorer l'imagerie des organes en mouvements et pour fournir une image plus informative lors des interventions. En effet, malgré les augmentations de vitesses d'acquisition, les mouvements volontaires et involontaires du patient restent une limite dans l'approche diagnostique et fonctionnelle car ils induisent des artéfacts sur les images. De plus, la visualisation pendant une intervention d'images virtuelles et évolutives apporterait une aide importante dans l'acte chirurgical et la prise de décision thérapeutique.

Le but est de faire évoluer les techniques actuelles vers de l'imagerie adaptative pour prendre en compte les mouvements physiologiques du patient ou la position des instruments et de les intégrer dans les processus d'acquisition, de reconstruction et de traitement ou de visualisation des images.

Il s'agit principalement de :

- développer des capteurs et des méthodes adaptés à l'environnement IRM qui permettent de mieux saisir les déplacements du cœur, du rein et du foie,
- développer le système d'analyse des signaux et de contrôle des événements qui servira de base de décision pour modifier les paramètres d'acquisitions et d'enregistrements des informations de mouvements pour le post-traitement des images,
- adapter un système permettant l'intégration des informations de mouvements en temps réel au niveau de l'informatique de l'IRM, pour adapter les paramètres d'acquisition en fonction de l'évolution des mouvements,
- développer des algorithmes pour la scanographie cardiaque,
- mettre en œuvre le couplage de la nouvelle salle d'angiographie thérapeutique à base de capteurs plans avec l'IRM,
- développer des méthodes et algorithmes de « fusion-visualisation » en temps réel en neuroradiologie interventionnelle, puis pour la chirurgie robotisée.

Pour réaliser ces travaux de recherche, l'équipe va s'appuyer sur :

- une expérience technique, scientifique et médicale dans différentes spécialités d'imagerie et clinique, ainsi que sur des collaborations nationales et internationales,
- les forces du CHU de Nancy, avec des systèmes d'imagerie diagnostique et thérapeutique de très haut niveau, une plate-forme de chirurgie robotisée et un rôle leader interrégional en chirurgie cardiaque infantile,
- une collaboration étroite avec des industriels,
- un projet pour la réalisation d'un capteur électrocardiographique intégré et d'un module de synchronisation cardiaque et respiratoire en IRM,

- une collaboration étroite avec l'équipe de recherche en imagerie adaptative du Brigham and Women's Hospital de Boston pour le développement en IRM cardiaque de leurs techniques d'imagerie adaptative.



Contact presse Université Henri Poincaré :

Gwénaëlle Conraux

Attachée de presse UHP – service communication –

Tél. : 03 83 68 20 36

Mail : Gwenaelle.Conraux@uhp-nancy.fr



Nancy : un potentiel de recherche remarquable en Biologie-Santé

L'amplification

Nancy possède un potentiel extrêmement important dans le domaine de la biologie et de la santé. Plus de 8 000 étudiants de l'Université Henri Poincaré sont concernés par ce domaine et une vingtaines d'équipes de recherche rassemblant près de 300 enseignants-chercheurs et chercheurs des grands organismes de recherche concourent à la dynamique et à l'excellence de ce secteur couvrant un large champ d'expertises allant des disciplines fondamentales aux disciplines cliniques. Environ 200 doctorants participent aux recherches au sein de ces laboratoires.

L'objectif majeur de l'Université Henri Poincaré est de fédérer ce potentiel et ces compétences pour faire de la Biologie-Santé un axe majeur à Nancy.

La création d'instituts et de structures atteignant une masse critique suffisante pour une visibilité à l'échelle européenne et internationale et l'identification de grandes thématiques de compétences sont les 2 axes stratégiques de la politique de l'université dans ce domaine.

Ce travail fédérant les partenaires de l'université que sont le CNRS, l'Inserm et le Centre hospitalier de Nancy, entend structurer, mutualiser et amplifier le potentiel nancéien de recherche, qu'elle soit fondamentale, appliquée ou clinique. Les filières de formations de l'université bénéficieront de cet environnement d'excellence, garant d'un enseignement à valeur ajoutée.

Cet objectif ambitieux se traduit par :

La création du Biopôle

A moyen terme, à échéance 2010, l'objectif final est de réunir les acteurs du secteur Biologie-Santé à Nancy ; le secteur Biologie-Santé de la Faculté des Sciences et Techniques, la Faculté de Pharmacie, la Faculté de Chirurgie dentaire rejoignant la Faculté de Médecine sur un seul et même site géographique à proximité immédiate du CHU.

Ce regroupement impliquera en synergie les filières de formations de l'université, les plateaux/plate-formes techniques et les structures de recherche de l'université et des établissements publics à caractère scientifique et technique, tout particulièrement le CNRS et l'Inserm.

Accueillant 8 équipes UHP-CNRS dont la totalité de 2 Unités Mixtes de Recherche de la Faculté des Sciences et Techniques et de la Faculté de Médecine, la 1^{ère} phase du Biopôle est actuellement lancée. Elle s'accompagne de la mise en place de plate-formes et plateaux techniques performants en Biologie structurale/Bio-physiochimie, en Imagerie cellulaire et en Protéomique.

Dans une 2^{ème} phase, d'autres laboratoires ainsi que les filières de formation de l'université se regrouperont.

Cet ensemble de recherche et de formation positionnera Nancy comme l'un des premiers pôles nationaux dans le secteur stratégique de la Biologie -Santé.

La visibilité scientifique

Parallèlement à cette politique de site, enjeu national dans un espace européen et international, il s'agit également de renforcer le secteur Biologie-Santé nancéien sur des thématiques de recherche lisibles, pertinentes et cohérentes.

D'ores et déjà, les thématiques de la Bioingénierie et de la Santé publique se dégagent comme axes forts de la recherche nancéienne en Biologie-Santé :

□ L'Axe **Bioingénierie**, reconnu au Contrat de Plan Etat-Région sur les thématiques : Protéines, Biomatériaux et Régulation cellulaire, est précurseur du futur Biopôle. Il regroupe la majorité des équipes en Biologie (8 au total dont 2 UMR UHP-CNRS), en particulier dans le cadre d'un Institut Fédératif de Recherche (IFR) autour des thèmes : Enzymes, ARN et Ingénierie tissulaire du cartilage.

□ L'Axe **Santé publique** intègre les équipes universitaires et Inserm associant des approches de recherche clinique, santé publique, épidémiologie et de biologie.

Ces 2 axes préfigurent une déclinaison plus ambitieuse regroupant une dizaine d'équipes universitaires selon 2 thématiques :

□ La **Recherche médicale** et en particulier ses approches dans le domaine cardiovasculaire et en nutrition.

□ L'**Imagerie médicale**, thématique émergente, qui regroupe sur le site du Centre hospitalier un ensemble de moyens performants et uniques en France dont notamment :

- La plate-forme d'imagerie moléculaire avec émetteurs de positons (Cyclotron - Petscan) d'intérêt majeur pour le diagnostic, le bilan et la surveillance dans les domaines cardiovasculaire et cancérologique
- Les dispositifs d'Imagerie Adaptative Diagnostique et Interventionnelle

La majorité des équipes de recherche en Biologie-Santé participent à l'effort national de la Recherche sur le Cancer au travers de la Canceropôle Grand-Est.

L'enjeu et le défi de cette politique ambitieuse est d'aboutir à Nancy, à partir des potentiels humains, techniques et logistiques de l'université, des grands organismes de recherche et du centre hospitalier, à une articulation vertueuse entre la recherche clinique, la recherche appliquée et la recherche fondamentale. Il s'agit de concevoir un dispositif interactif pour que la recherche fondamentale (qui part d'un questionnement intellectuel) trouve des implications sur la recherche clinique (qui part des problèmes de terrain) et réciproquement. Cette approche s'inscrit également dans le développement d'un espace commun aux formations universitaires et à la recherche où l'université a un rôle fondamental à jouer.



Contact presse CHU Nancy :

Bertrand DEMANGEON

Chargé de communication du CHU

Tél. : 03 83 85 14 78



La Recherche Clinique : une mission importante du CHU

A côté des soins et de l'enseignement, la recherche est une activité importante du CHU sans doute moins connue du grand public.

La recherche clinique est une étape nécessaire pour le progrès de la médecine.

En effet, malgré le développement de la biologie moléculaire, des techniques *in vitro* et des expérimentations animales, la recherche clinique -spécificité hospitalo-universitaire- demeure essentielle dans la mesure où les traitements doivent nécessairement passer par une étape d'expérimentation sur l'homme.

La recherche clinique peut ainsi être définie comme une recherche qui implique des volontaires sains ou malades, dans le but de produire des connaissances indispensables au progrès médical, dans l'intérêt des malades et de la société.

Le patient est « partenaire » dans la recherche clinique : Des textes encadrent de manière rigoureuse la recherche clinique :

- obligation de soumettre les protocoles de recherche à un Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale
- nécessité de recueillir un consentement libre, éclairé et écrit de la part des sujets et patients se prêtant à des études.

Le Professeur Claude Huriet, Sénateur et Professeur du CHU de Nancy est à l'origine de ce dispositif législatif et réglementaire qui a inspiré depuis la directive européenne sur la recherche biomédicale.

Chaque année, près de 3 000 volontaires sains ou malades participent dans des conditions de sécurité optimale à des protocoles de recherche du CHU de Nancy, et contribuent ainsi aux découvertes scientifiques, à faire progresser nos connaissances des maladies et à améliorer les soins délivrés quotidiennement aux patients.

Le CHU est organisé pour la Recherche clinique :

Le CHU est structuré pour développer cette mission : une direction de la recherche et de l'innovation médico-administrative a ainsi été créée, constituée d'un pilier administratif (Directeur : Philippe Boulangé), rattaché au Pôle Stratégique au sein de la Direction Générale, et d'un pilier médical représenté par la Commission de la Recherche Clinique (CRC, Président : Professeur Faiez Zannad) dépendant de la Commission Médicale d'Etablissement (CME, Président : Professeur Jean Luc Schmutz).

Le CHU partenaire des établissements de recherche :

Les équipes du CHU sont associées à 6 Unités de recherche Inserm, 2 unités CNRS et 8 Equipes d'accueil de l'Université Henri Poincaré, contractualisées par le ministère de la recherche.

Le CHU, moteur de la recherche clinique dans la région :

Le CHU anime des réseaux de médecins chercheurs dans les établissements de soin associés, les hôpitaux de la région, et en médecine libérale. Quatre cents médecins généralistes et spécialistes libéraux en Lorraine composent le **réseau « Praticiens Chercheurs »** associé au CIC et animé par le Docteur Jean Marc Boivin.

Le CHU offre aux acteurs de la recherche un cadre logistique et les moyens humains, intellectuels et matériels nécessaires à leurs ambitions,

- **Le Centre d'Investigation Clinique (CIC)**, créé en 1993, dirigé par le Professeur Faiez Zannad et le Dr Anca Radauceanu réalise des travaux d'investigation clinique sur les mécanismes des maladies, les nouvelles thérapeutiques
- **Le Centre d'Epidémiologie Clinique (CEC)**, créé en 2003, dirigé par le Professeur Francis Guillemin, réalise des études d'observation, de suivi de cohortes et de santé publique
- Le CHU est associé à des **Centres de ressources Biologiques (CRB) de l'Inserm, et gère une Tumorothèque**, dirigée par les Professeurs Plénat et Vignaud, où sont conservées à des fins de recherche des collections biologiques (sang, ADN, cellules et tissus)
- **Le CHU emploie du personnel spécifiquement dédié à la recherche : ingénieurs de recherche, attachés de recherche clinique et infirmières de recherche cliniques**

La Délégation de Recherche Clinique, présidée par le Professeur Faiez Zannad est une assemblée de médecins, pharmaciens et de représentants de l'administration du CHU et des autres Hôpitaux de la région. Elle a pour mission d'organiser, promouvoir, évaluer et contrôler les travaux de recherche des équipes du CHU. Elle aide les équipes à se fédérer pour bâtir des projets forts permettant au CHU de tenir et améliorer sa place au niveau national et international.

La communication autour de la Recherche Clinique au CHU :

L'effort de « visibilité » passe par une meilleure communication. A l'instar des autres grands établissements de soins, le CHU vient de se doter du « **Panorama de la Recherche** », journal trimestriel de 4 pages, diffusé en interne et aux partenaires, comportant les principales activités de recherche et les principales publications scientifiques.

L'idée d'organiser « une journée annuelle de la recherche » est maintenant concrétisée, sur l'expérience la **1^{ère} journée de la Recherche Clinique du CHU** du 11 janvier 2005. Pour distinguer le Professeur Huriet et son œuvre en matière de réglementation et d'éthique de la recherche clinique, il est proposé que cette journée soit appelée désormais « **Journée Claude Huriet de Recherche Clinique du CHU** ».

La communication avec le grand public est essentielle pour l'informer sur les études en cours et les découvertes récentes auxquelles le CHU contribue, considérant que chaque citoyen est directement concerné, aussi bien en tant qu'acteur, participant à la recherche, que bénéficiaire des retombées de ces recherches.

Le Professeur Christian Bréchet, Directeur Général de l'Inserm clôturera cette première journée de la recherche du CHU, en soirée, par **une conférence destinée à un large public, dont le titre est : « la recherche clinique : en quoi chaque citoyen est-il concerné ? »**.

Les travaux de recherche : quelques illustrations

Le CHU porte actuellement plus de 70 protocoles de recherche, actifs, et dont 20 sont d'envergure nationale, issus du PHRC national très sélectif : Programme Hospitalier de Recherche Clinique.

Par ailleurs, ce sont **plus de 250 projets de recherche** pour lesquels une ou plusieurs équipes du CHU sont associées, portés par des partenaires industriels ou institutionnels, français et étrangers...

Le CHU de Nancy a participé à de nombreuses découvertes qui ont d'ores et déjà un retentissement quotidien sur la prise en charge de nombreuses maladies.

Le CHU participe à la recherche clinique dans de nombreux domaines. A titre d'exemple, le CHU est particulièrement moteur dans les recherches en cardiologie, cancérologie, environnement et santé publique, bio-ingénierie, nutrition. La télé-chirurgie robotisée, la thérapie cellulaire, les stratégies thérapeutiques innovantes, l'imagerie médicale dont le Scanner à émission de positon (avec le cyclotron), sont autant de domaines d'avenir, parmi d'autres, où le CHU mène des recherches d'avant garde.