

Panorama de la RECHERCHE

n°8

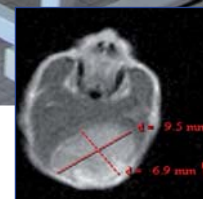
Octobre 2008

Journal d'information de la Délégation à la
Recherche Clinique et à l'Innovation de Nancy-Lorraine



Sommaire

- P.2 : Editorial
Actu info Recherche
- P.3 : Le Plus du Panorama
La Fédération de Cancérologie
- P.4-5 : Zoom sur
*EA 4001 « Radiopotentialisation
de la préclinique à la clinique »*
- P.6 : Point Réglementaire
Vigilance des essais cliniques
- P.7-8 : Publications



Nous sommes à une époque charnière pour la gestion et l'organisation de la recherche clinique car le contexte réglementaire a beaucoup changé : nouvelles responsabilités du promoteur CHU ; nouvelles missions du Comité de Protection des Personnes ; domaines d'intervention élargis de l'AFSSAPS, la DGS ou la CNIL,...

Il ne faut pas s'en cacher, il deviendra de plus en plus difficile pour un investigateur clinicien de gérer la préparation et la réalisation d'une étude clinique sans une aide externe importante, même pour ce que l'on qualifiait auparavant de « petites études ». Les avis seront très certainement partagés sur cette évolution, mais il s'agit d'un état de fait qui nous contraint à un niveau plus élevé d'organisation et de professionnalisation.

Avec la Direction administrative de la Recherche et de l'Innovation (la DRI, dirigée par Philippe Boulangé), la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) a beaucoup œuvré pour la mise en place d'un « guichet unique » : en place depuis un an, il peut être contacté à tout moment (Tel : 03.83.85.16.30, e-mail : rechclin-innov@chu-nancy.fr). Sa mission essentielle est l'aide à la conception et à la réalisation des études cliniques dans notre CHU, en donnant accès aux services de la DRI pour les aspects réglementaires et budgétaires, et/ou en orientant vers des structures du CHU et de la faculté pourvues de moyens en personnel et en matériel :

(i) les laboratoires de recherche de la Faculté et les Centres d'Investigation Clinique du CHU (le CIC pluri thématique avec sa cellule CIC-cancérologie, le CIC Epidémiologie Clinique et le CIC Innovations Technologiques et dans un proche avenir, le CIC de Biologie), (ii) des appareils de recherche en biologie et en imagerie, tels que ceux subventionnés par le Contrat de Plan Etat Région et regroupés dans les CIC de Biologie et de Technologie (IRM 3T, appareils de cytomique...) ou bien ceux disponibles au sein du GIE Nancyclotep (imagerie TEP), et (iii) un personnel de technicien d'études cliniques (TEC), pouvant être financé et/ou recruté dans certaines conditions auprès des CIC-CEC, par l'appel d'offres interne du CHU (les CPRC) ou sur des budgets spécifiques à la recherche sur des médicaments (CENGEPS).

Cette nouvelle organisation a un coût, et une autre de nos préoccupations à tous et à toutes doit donc être de : (i) trouver des moyens de financer encore plus de projets internes, (ii) augmenter les subventions obtenues par des appels d'offres externes notamment par les PHRC nationaux et interrégionaux dont les montants ont considérablement augmenté ces deux dernières années, et (iii) améliorer les indicateurs utilisés par le

Ministère pour fixer l'important budget recherche-innovation-enseignement alloué chaque année à notre CHU (enveloppe MERRI) : publications et brevets, études cliniques réalisées...

En 2007, le CHU de Nancy était à la 10ème place des établissements de santé français, selon le score de publication SIGAPS qui est utilisé par le ministère de la santé pour déterminer l'enveloppe MERRI.

La prochaine Journée de la recherche clinique, qui aura lieu le 19 décembre prochain, sera une nouvelle occasion de parler de ces aides et du guichet unique. Organisée pour la deuxième année consécutive avec la Faculté de Médecine, elle constitue une opportunité vraiment intéressante d'échange entre cliniciens et chercheurs. Cette année, nous aurons même le plaisir d'organiser cette manifestation avec la Faculté de Droit, dans le cadre des vingt ans de la loi Huriet, avec des sessions spécifiques sur la réglementation et sur l'éthique, principalement dans le domaine de la recherche biomédicale.

Nous comptons donc sur votre présence à tous.

Pr Pierre-Yves MARIE,
Président de la DRCI

Recherche Hospitalière : Le CHU de Nancy bien placé

La réforme de financement des MERRI (Missions d'Enseignement de Recherche, de Référence et d'Innovation) engagée par le ministère de la santé est entrée dans sa première phase d'application à compter de cette année 2008 dans tous les établissements de santé publique. Le nouveau modèle de financement des MERRI se veut, entre autre, incitatif au développement d'une recherche de qualité et équitable, c'est-à-dire ajusté sur des indicateurs qui soient en rapport avec l'activité et la production de recherche. Un de ces indicateurs les plus importants est le nombre de publications référencées dans PubMed et comptabilisées à l'aide du logiciel SIGAPS. Deux coeffi-

cients de pondérations sont affectés à chaque publication : le rang de l'auteur et l'impact factor.

Dans ce cadre les indicateurs SIGAPS 2007* montrent que le CHU de Nancy est impliqué dans 2444 publications (moyenne nationale des CHU hors AP-HP est de 2026 publications) soit une moyenne de 489 publications/an et l'impact factor moyen est de 2,61 (moyenne nationale des IF est 2,79). Ces indicateurs placent le CHU de Nancy au **9^e rang des CHU de province** (hors AP-HP).

(*): Publications de la période 2002-2006

Résultats de l'appel d'offres PHRC 2008

Avec cinq projets sélectionnés (sur 11 déposés) pour un financement global de 574 373 €, le CHU de Nancy a réalisé son meilleur score à l'appel d'offres PHRC Interrégional. La Direction de la Recherche et de l'Innovation (DRI) et la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) avaient mis en place deux cellules d'aide pour accompagner les investigateurs dans la finalisation des aspects méthodologiques et rédactionnels de leurs projets de recherche clinique. La DRI et la DRCI

reconduiront ce dispositif d'aide pour l'appel d'offres PHRC 2009.

En revanche, le score au PHRC National est loin d'être satisfaisant avec un seul projet sélectionné (sur 6 déposés). Un travail d'accompagnement des chercheurs est nécessaire pour améliorer ce score à condition que les investigateurs sollicitent suffisamment tôt les cellules d'aides de la DRI/DRCI.

Medhi SIAGHY
Coordonnateur de la DRI

PHRC Interrégional 2008		
Dr S. Gibot	Étude pilote d'évaluation du morpho-tep au fdg chez les patients en sepsis sévère d'étiologie indéterminée	82 645 €
Pr J-L Guéant	Les accidents allergiques aux beta-lactamines et aux curares en anesthésie-reanimation. Recherche de facteurs genetiques predisposants	81 580 €
Pr C. Paris	Abcd : asthme en boulangerie et coiffure débutant	120 000 €
Dr E. Simon	Facteurs nutrigenétiques de l'étiopathogénie des fentes labio-maxillo-palatines. Acronyme : fépa	91 518 €
Pr F. Zannad	Prédisposition à l'hypertension artérielle et mécanismes de transition de l'hypertension vers la microalbuminurie et l'insuffisance cardiaque.	198 630 €
PHRC National 2008		
Pr R. Schwan	Amélioration de l'adaptation sociale après remédiation cognitive préopératoire chez les patients parkinsoniens bénéficiant d'une stimulation sous-thalamique bilatérale.	308 000 €

La Fédération de Cancérologie



Les cancers sont désormais la première cause de mortalité en France. Le CHU accueille chaque année plus de 5000 patients atteints de cancer, ce qui le met au premier rang des établissements de soins de la région dans ce domaine. Cette activité s'exerce soit au sein de services ou d'unités entièrement consacrés à cette pathologie (oncologie pédiatrique, hématologie adulte, neuro-oncologie) soit dans des services de spécialités (pneumologie, hépato-gastro-entérologie, ORL, chirurgie digestive,...). La fédération de cancérologie du CHU de Nancy a notamment pour rôle de structurer cette activité au sein de l'établissement et d'en assurer une lisibilité vis-à-vis des différentes autorités compétentes.

L'activité oncologique du CHU se caractérise par une prise en charge de pathologies nécessitant des plateaux techniques lourds, une forte collaboration entre différentes équipes cliniques et biologiques, et des soins de

support importants. Par ailleurs, de nombreux patients viennent demander un second avis, ou sont traités à l'occasion de rechutes avec là aussi la nécessité d'une prise en charge plus complexe et plus longue, et souvent à la clé des traitements innovants et lourds à mettre en oeuvre. Ceci ne peut se faire efficacement que dans un cadre rigoureux permettant une recherche clinique de qualité, gage d'une meilleure prise en charge du patient. C'est grâce à la recherche clinique notamment que les énormes progrès thérapeutiques constatés en oncohématologie ces dernières années ont pu se réaliser. Cette rigueur est d'autant plus indispensable qu'elle met en jeu un coût énorme que nous ne pouvons pas ignorer. Le développement exponentiel des thérapies ciblées renforce cette exigence.

À l'heure où la mise en place des pôles régionaux de cancérologie (structures regroupant les établissements impliqués dans l'enseignement, la re-

cherche le recours et l'innovation) doit naturellement associer notre CHU et le Centre Alexis Vautrin, partenaires depuis de nombreuses années au sein du site hautement spécialisé hospitalo-universitaire, il nous paraît essentiel de renforcer encore ce partenariat. La recherche clinique en est une occasion idéale. Le CHU a depuis longtemps une forte expérience dans la mise en place d'essais cliniques de phase II ou III, dont les résultats, à la base de la médecine basée sur les preuves, ont permis les importants progrès thérapeutiques observés ces dernières années. Certaines équipes développent également des essais de phase 1 permettant d'évaluer de nouvelles molécules ; ceci est chronophage, demande un savoir faire particulier mais, à l'heure du formidable développement des biothérapies en onco-hématologie, représente une chance pour les malades et doit être une de nos priorités.

C'est dans ce contexte que nous sommes heureux d'avoir pu mener à bien le projet de mise en place, début juin 2008, d'un CIC oncologie, branche du CIC plurithématique coordonnée par le Pr. Faiez Zannad. Il nous a en effet paru essentiel de se rassembler, de travailler encore plus étroitement avec nos collègues du CAV pour nous permettre d'accueillir les patients, dans un cadre et une structure reconnus nationalement et internationalement. L'outil est désormais là, avec les structures, et la disponibilité et la compétence des hommes et des femmes. Reste désormais à ce que chacun d'entre nous se l'approprie.

*Pr Pierre FEUGIER,
Coordonnateur de la Fédération
de Cancérologie*

FÉDÉRATION DE CANCÉROLOGIE : 03.83.15.43.65 - cancerologie@chu-nancy.fr

Coordonnateur - Pr Pierre FEUGIER (service d'hématologie)

Coordinateur adjoint - Pr Pascal CHASTAGNER (service de médecine infantile 2)

Secrétariat - Pascale HERRY, Valérie HUHN, Fabienne TESSIER

Psychologue - Nancy DEBEHAULT

Assistant(e) de recherche clinique - Charlotte CARNIN

Assistant(e) de recherche clinique - Marjorie STARCK

EA 4001 «Radiopotentialisation de la préclinique à la clinique»

Direction de l'EA : Pr F. Plénat
Pr P. Chastagner, Pr G. Karcher (coordinateurs)
Pr P. Olivier, Dr L. Taillandier, Dr V. Bernier
Dr S. Pinel (Chercheur contractuel), Dr M.C. Lahners (MCU)
M. Vandamme (Étudiant en thèse)

Notre équipe, composée de médecins cliniciens, biologistes et de chercheurs a pour projet de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques en cancérologie. La démarche consiste à tester sur des cancers provenant de patients, et greffés chez la souris, de nouvelles modalités de traitement, notamment des associations radio-chimiothérapie qui sont ultérieurement proposées chez l'Homme en cas d'efficacité. Parallèlement, nous développons des modèles d'études pré-cliniques et des outils d'évaluation de réponse aux traitements.

Positionnement scientifique

Le cancer est la première cause de mortalité prématurée et la seconde cause de décès tous âges confondus. L'incidence du cancer reste en progression en France. De nouvelles voies thérapeutiques sont à l'étude mais nécessitent, pour des raisons éthiques, d'être d'abord évaluées chez l'animal. Cependant, pour être prédictif de la réponse chez l'Homme les modalités de traitement et d'évaluation de l'efficacité doivent être le plus proche possible de celles utilisées chez l'Homme. Cette recherche préclinique de transfert de l'animal à l'Homme, très chronophage et coûteuse, n'est pas encore suffisamment développée.

Points forts

- développement du site lorrain de la plateforme «Animaux Xénogreffés et Modèles

de Petits Animaux» du Cancéropôle du Grand Est.

- Mise en place d'une plateforme d'imagerie moléculaire préclinique et clinique par les émetteurs de positons (NanCyctoTEP ; Pr G Karcher)

- Réalisation d'études de radio- et de chimiosensibilité sur des modèles intracérébraux de gliomes en appliquant des modalités les plus proches possibles de la clinique

- Mise en place de deux essais cliniques nationaux à la suite de résultats précliniques issus de notre équipe.

Développement de modèles et d'outils nécessaires à l'évaluation de la réponse thérapeutique

Les modèles tumoraux

Quatorze modèles de xénogreffes de gliomes malins provenant de patients ont été développés chez la souris nude, dont sept en orthotopique, permettent de comparer le comportement tumoral en terme de croissance spontanée et les réponses à la chimiothérapie et/ou à la radiothérapie. D'autres types histologiques sont également conservés et étudiés.

Développement d'outils morphologiques

Nous avons développé un ensemble de méthodes d'analyse immunomorphologiques et par hybridation in situ des modèles (phénotype tumoral, cinétique de prolifération et de mort cellulaire, analyse du chimérisme cellulaire des greffons par hybridation in situ double sur la même coupe, etc.). L'équipement de la plateforme d'histopathologie rend possible l'acquisition de signaux spécifiques et la fusion d'images sous des modalités différentes sur des tranches de section tumorales complètes. Ceci permet de réaliser des études de colocalisation, à haute résolution sur de grande surface tumorale.

Exploration des modèles par imagerie RMN et par émetteurs de positons

L'utilisation de l'IRM de la faculté des Sciences et Techniques (Université Nancy 1) permet de mesurer la réponse de gliomes greffés dans le cerveau des souris et a permis de montrer une corrélation entre croissance tumorale et intensité de la prise de contraste avec un

nouvel agent de contraste à base de nanoparticules de fer dextran.

L'évaluation précoce de la réponse aux traitements anticancéreux par tomographie à émission de positons utilisant des traceurs fluorés est maintenant possible grâce au PET scan animal, au sein du Laboratoire d'imagerie isotopique in vivo et in vitro du petit animal (Projet NanCyctoTEP).

L'activité du laboratoire en tant que Plateforme « Xénogreffes »

Nous avons été sollicités pour évaluer l'effet antitumoral, sur nos modèles, de nouvelles molécules :

- Cyclopentenyl-cytosine (National Cancer Institute – ITCC)

- de nouveaux inhibiteurs de protéasome (collaboration avec le Dr M Reboud-Ravaux, FRE 2852, CNRS-Université Paris VI)

Modulation de la réponse aux radiations ionisantes

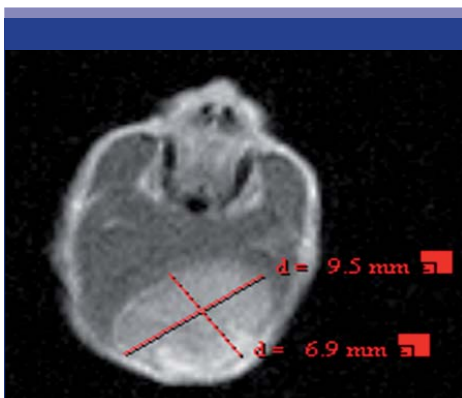
L'efficacité de la radiothérapie requiert des doses le plus souvent au-delà de la tolérance des tissus sains environnants. Très peu de molécules sont utilisées en tant qu'agent radiosensibilisant en pratique clinique et les expérimentations sur des modèles animaux sont très rares. Afin de moduler la réponse aux radiations ionisantes, nous avons utilisé divers agents pharmacologiques, susceptibles soit de favoriser la formation de lésions létales de l'ADN, soit de réprimer l'intervention de facteurs de radiorésistance.

Différentes hypothèses scientifiques ont été testées :

- diminuer la capacité de réparation des lésions radio induites sublétales en utilisant un inhibiteur de la topoisomérase I, le topotécan : facteur d'accroissement thérapeutique de 1,4 à 3,7. À l'issue de ces résultats nous avons élaboré un essai thérapeutique national « Essai de phase II testant l'efficacité de l'association concomitante du topotécan et de la radiothérapie dans le traitement des gliomes malins du tronc cérébral chez l'enfant », dont nous avons été l'investigateur principal.

- mieux cibler la délivrance de la chimiothérapie

Les anthracyclines sont très efficaces sur les tumeurs cérébrales mais peu utilisés car très toxiques à forte dose et passant peu à travers la barrière hémato-tumo-



rale. La vectorisation par encapsulation dans des liposomes peut circonvier ces inconvénients. Nous avons observé que l'encapsulation de doxorubicine permettait (1) une accumulation plus importante dans les tumeurs, (2) réduisait nettement la toxicité (3) augmentait l'efficacité de la radiothérapie. A l'issue de ces résultats nous avons élaboré un essai thérapeutique national de phase I-II le testant dans les gliomes malins de l'enfant dont nous sommes l'investigateur principal.

- améliorer l'oxygénation des tumeurs

Les gliomes malins comportent d'importantes zones d'hypoxie, qui contribuent à augmenter leur résistance à la radiothérapie. Nous avons montré

- que l'injection d'EPO permettait de stimuler l'érythropoïèse chez des souris nude et en améliorant la capacité du sang à transporter l'oxygène, d'augmenter la PO₂ dans les tumeurs.

- que l'administration d'EPO provoque une diminution de l'expression des transcrits codant pour le VEGF, puissant facteur pro-angiogénique, et permet d'améliorer la réponse à la radiothérapie (facteur de potentialisation de 1,21 et 1,49).

- altérer l'angiogénèse tumorale

Une étude menée en collaboration avec l'unité INSERM U711 « Biologie des interactions neurone-glie » (Hôp. Pitié-Salpêtrière, Paris), a montré que l'amplification du gène codant pour le récepteur à l'Epidermal Growth Factor (R-EGF) était un facteur de chimio- et radiorésistance dans les gliomes malins xénotransplantés. Sur ces bases, nous avons montré, sur 3 modèles de gliomes malins, une augmentation de l'effet antitumoral de la radiothérapie lorsque les animaux recevaient de façon concomitante du géfitinib.

- inhiber l'activité du protéasome

Nous avons montré que le bortézomib, inhibiteur du protéasome, permet de supprimer l'augmentation de l'activité du protéasome radio-induite. Nous n'avons pas observé de pouvoir radiosensibilisant de cet agent pharmacologique lorsqu'il est administré de façon simultanée avec la radiothérapie.

Évolution de l'équipe d'accueil 4001

Tout en maintenant ses thèmes de recherche, notre équipe doit fusionner dans un très proche avenir avec les équipes d'accueil 3446 « Proliférateurs de peroxyosomes » (Pr P. Becuwe) de la faculté des Sciences, et 3452 « Vectorisa-



tion nanoparticulaire et individualisation thérapeutique des thérapies ciblées » (Pr JL Merlin) et « Exploration dynamique fonctionnelle et moléculaire de l'effet anti-angiogénique d'agents thérapeutiques anti-EGFR » (Dr B Faivre), de la faculté de Pharmacie. Cette fusion permettra d'étendre nos travaux de la recherche de gène cible jusqu'à la proposition d'essais thérapeutiques chez l'Homme, en élaborant, parallèlement, des modèles de prédiction des réponses aux traitements.

Sélection de références bibliographiques

Chastagner P, Merlin JL, Marchal C, Hoffstetter S, Barberi-Heyob M, Vassal G, Duprez A In vivo potentiation of radiation response by topotecan in human rhabdomyosarcoma xenografted into nude mice. Clin Cancer Res 2000, 6: 3327-3333.

Leuraud P, Taillandier L, Medioni J, Aguirre-Cruz L, Criniere E, Marie PY, Kujas M, Golmard JL, Duprez A, Delattre JY, Sanson M, Poupon MF. Distinct responses of xenografted gliomas to different alkylating agents are related to histology and genetic alterations. Cancer Res 2004, 64: 4648-4653.

Pinel S, Chastagner P, Merlin JL, Marchal C, Taghian A, Barberi-Heyob M. Topotecan can compensate for protracted radiation treatment time effects in high grade glioma xenografts. J Neurooncol 2006, 76: 31-38.

Bernier-Chastagner V, Grill J, Doz F, Bracard S, Gentet JC, Marie-Cardine A, Luporsi E, Margueritte G, Lejars O, Laitthier V, Mechinaud F, Millot F, Kalifa C, Chastagner P. Topotecan as a radiosensitizer in the treatment of children with malignant diffuse brainstem gliomas. Cancer 2005, 104: 2792-2797.

Pinel S, Barberi-Heyob M, Cohen-Jonathan E, Merlin JL, Delmas C, Plenat F, Chastagner P. Erythropoietin-induced reduction of hypoxia before and during fractionated irradiation contributes to improvement of radioresponse in human glioma xenografts. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004, 59: 250-259.

Kremer S, Pinel S, Védrine PO, Bressenot A, Robert P, Bracard S, Plenat F. Ferumoxtran-10 enhancement in orthotopic xenograft models of human brain tumors: an indirect marker of tumor proliferation? J Neurooncol. 2007,83:111-9.

Scigliano S, Pinel S, Poussier S, Fouyssac F, Plenat F, Karcher G, Chastagner P. Measurement of hypoxia using invasive oxygen-sensitive electrode, pimonidazole binding and 18F-FDG uptake in anaemic or erythropoietin-treated mice bearing human glioma xenografts. Int J Oncol. 2008, 32:69-77.

Collaborations générales

Collaborations locales

- Laboratoire de Méthodologie RMN, Faculté des Sciences et Techniques, UHP Nancy (Dr JM Escanyé)
- Unité de Biologie des Tumeurs, Centre A. Vautrin, Nancy et EA 3452, Faculté de Pharmacie, UHP Nancy (Pr JL Merlin)
- CRAN-UMR 7039 CNRS-UHP-INPL, Centre A. Vautrin, Nancy (Dr M. Barberi-Heyob)
- Département de radiothérapie, Centre A. Vautrin, Nancy (Pr D. Peiffert)
- EA 3446 : Proliférateurs de Peroxyosomes, Faculté des Sciences et Techniques, UHP Nancy (Pr P. Becuwe)

Collaborations nationales

- INSERM U711, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris (Dr J. Thillet et Pr JY. Delattre)
- FRE 2852, CNRS-Université Paris VI (Dr M. Reboud-Ravaux)

Collaborations internationales

- Laboratory of Genetic Metabolic Diseases, Division of Clinical Chemistry, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands (Pr A. Verschuur)
- Laboratory of radiation oncology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA (Pr A. Taghian)

Vigilance des essais cliniques : bien gérer les effets indésirables médicamenteux et autres

Depuis les modifications réglementaires consécutives à la transposition de la directive européenne 2001/20/CE (B. Demoré, *Panorama de la recherche*, février 2007) plusieurs points méritent d'être précisés afin d'améliorer la prise en charge de la vigilance des essais promus par le CHU de Nancy.

Au moment de la rédaction du protocole, le paragraphe consacré aux événements indésirables doit désormais mentionner précisément :

- Le document de référence servant à définir le caractère attendu des effets indésirables
- La liste des effets indésirables attendus
- Les modalités de transmission des événements indésirables au promoteur par l'investigateur
- Les modalités de transmission des effets indésirables graves et inattendus à l'autorité compétente (AFSSaPS ou DGS), au CPP et à la base européenne Eudravigilance.

- La fiche de déclaration d'évènement indésirable grave
- La fiche de déclaration des événements indésirables non graves : il s'agit le plus souvent d'une fiche récapitulative remplie au fur et à mesure de la surveillance du patient.

Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Lorraine

travaille en collaboration avec la DRCI pour veiller à la conformité des protocoles. Il participe également activement aux réunions du groupe de travail « vigilance et sécurité des essais cliniques » mis en place par la coordination nationale des DIRC, l'objectif de ce groupe étant d'harmoniser les pratiques sur le plan national.

En attendant les résultats de ce groupe de travail, qui permettra la rédaction de documents communs à tous les promoteurs hospitaliers, le paragraphe consacré aux événements indésirables peut être structuré comme suit :

Chapitre « Gestion des effets indésirables »

1-Rappel :

* Un événement indésirable est une manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

* Un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue liée à un médicament expérimental, se produisant à la posologie normalement utilisée chez l'homme

* Un événement indésirable grave ou effet indésirable grave (EIG) est un événement ou un effet ayant pu contribuer au décès du patient, à la mise en jeu de son pronostic vital, à son hospitalisation ou à la prolongation de son hospitalisation, à une incapacité ou à un handicap important ou durable, ou se traduire par une anomalie ou une malformation congénitale

* La liste des effets indésirables attendus liés à l'étude est établie à partir du document de référence.

* Un EIG est inattendu (EIGI) lorsqu'il ne figure pas sur cette liste.

* Un fait nouveau peut être : fréquence inattendue d'un EIG attendu, événement indésirable grave lié à la procédure de l'essai, efficacité insuffisante dans les maladies à pronostic vital, données non cliniques.

2- Document de référence : RCP si le médicament a une AMM, sinon brochure investigateur

3- Effets indésirables attendus

4- Transmission des EIG et faits nouveaux

Dès qu'un investigateur prend connaissance d'un EIG ou d'un fait nouveau, il le déclare sans délai au promoteur en faxant la fiche de déclaration d'EIG (voir annexe) au 03 83 85 98 14.

Le promoteur transmet immédiatement par fax cette fiche au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Lorraine au 03 83 32 33 44.

S'il s'agit d'un effet indésirable grave inattendu (EIGI) ou si c'est un fait nouveau, le CRPV entre en contact avec l'investigateur pour rédiger un rapport initial qui sera transmis dans les 15 jours à l'AFSSaPS, au CPP et à EUDRAVIGILANCE. Ce délai est ramené à 7 jours en cas de décès.

Lorsque l'évènement n'est pas résolu à la date d'envoi du fax, l'investigateur est tenu d'envoyer un rapport complémentaire afin de documenter l'évolution ou de réactualiser les données manquantes.

S'il s'agit d'un effet indésirable grave attendu, il sera colligé en vue de la rédaction des rapports annuels de sécurité.

5- Transmission des effets indésirables non graves

Ils seront décrits succinctement par l'investigateur sur la fiche récapitulative dédiée à cet effet (voir annexe).

6- Comité de surveillance

Cette étude (ne) justifie (pas) la nomination d'un comité de surveillance indépendant.

Le CRPV se tient à la disposition des investigateurs du CHU pour optimiser la gestion des événements indésirables au moment de la rédaction du protocole et de sa mise en place. Cette démarche facilitera la mise en conformité

avec les nouvelles dispositions réglementaires tout en limitant le risque de surcharge administrative.

Dr Nadine PETITPAIN
CRPV de Lorraine (P. TRÉCHOT, P. GILLET)

454 publications référencées dans la base SIGAPS pour l'année 2007 ont été validées par les chercheurs du CHU. Sont présentées ici une première partie des publications de 2007, les autres publications seront présentées dans les prochains numéros du Panorama de la recherche.

Merci de citer le CHU de Nancy dans les remerciements des publications issues d'études financées par le CPRC et le PHRC. Ces articles doivent être transmis à la Délégation à la Recherche Clinique de Nancy

1. Lalonde R, Strazielle C. Spontaneous and induced mouse mutations with cerebellar dysfunctions: behavior and neurochemistry. *Brain Res* 2007;1140:51-74.
2. Jamet M, Devitère D, Gauchard GC, Vançon G, Perrin PP. Age-related part taken by attentional cognitive processes in standing postural control in a dual-task context. *Gait Posture* 2007;25:179-84.
3. Béri-Dexheimer M, Bonnet C, Chambon P, Brochet K, Grégoire MJ, Jonveaux P. L'hybridation génomique comparative sur microréseau d'ADN (puces à ADN) en pathologie chromosomique constitutionnelle. *Pathol Biol (Paris)* 2007;55:13-8.
4. Marciniak A, Eroglu E, Marciniak M, Sirbu C, Herbots L, Droogne W, et al. The potential clinical role of ultrasonic strain and strain rate imaging in diagnosing acute rejection after heart transplantation. *Eur J Echocardiogr* 2007;8:213-21.
5. Buatois S, Gauchard GC, Aubry C, Benetos A, Perrin P. Current Physical Activity Improves Balance Control during Sensory Conflicting Conditions in Older Adults. *Int J Sports Med* 2007;28:53-8.
6. Desandes E, Lacour B, Sommelet D, White-Koning M, Velten M, Tretarre B, et al. Cancer adolescent pathway in France between 1988 and 1997. *Eur J Oncol Nurs* 2007;11:74-81.
7. Richer O, Uliniski T, Lemelle I, Ranchin B, Loirat C, Piette JC, et al. Abdominal manifestations in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2007;66:174-8.
8. Dumont T, Simon E, Stricker M, Kahn JL, Chassagne JF. La graisse de la face : anatomie descriptive et fonctionnelle à partir d'une revue de la littérature et de dissections de dix hémi-faces. *Ann Chir Plast Esthet* 2007;52:51-61.
9. Robinson N, Saudan C, Sottas PE, Mangin P, Saugy M. Performance characteristics of two immunoassays for the measurement of urinary luteinizing hormone. *J Pharm Biomed Anal* 2007;43:270-276.
10. Zannaf F, Huvelle E, Dickstein K, J van Velthuisen D, Stellbrink C, Køber L, et al. Left bundle branch block as a risk factor for progression to heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9:7-14.
11. Carton T, Tan XD, Hartemann P, Joyeux M. Use of genotypic selection to detect P53 codon 273 CGT>CTT transversion: Application to an occupationally exposed population. *Int J Hyg Environ Health* 2007;210:69-77.
12. Mandonnet E, Jbabi S, Taillandier L, Galanod D, Benali H, Capelle L, et al. Preoperative estimation of residual volume for WHO grade II glioma resected with intraoperative functional mapping. *Neuro-oncol* 2007;9:63-9.
13. Cauwelier B, Cavé H, Gervais C, Lessard M, Barin C, Perot C, et al. Clinical, cytogenetic and molecular characteristics of 14 T-ALL patients carrying the TCRbeta-HOXA rearrangement: a study of the Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique. *Leukemia* 2007;21:121-8.
14. Duval X, Alla F, Doco-Lecompte T, Le Moing V, Delahaye F, Mainardi JL, et al. Diabetes mellitus and infective endocarditis: the insulin factor in patient morbidity and mortality. *Eur Heart J* 2007;28:59-64.
15. Bérout C, Tuffery-Giraud S, Matsuo M, Hamroun D, Humbertclaude V, Monnier N, et al. Multiexon skipping leading to an artificial DMD protein lacking amino acids from exons 45 through 55 could rescue up to 63% of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Hum Mutat* 2007;28:196-202.
16. Klein O, Voirin J, Civit T, Auque J, Marchal JC. Germinoma located in the basal ganglia in an 8-year-old girl. *Childs Nerv Syst* 2007;23:105-8.
17. Labarthe A, Rousselot P, Huguet-Rigal F, Delabesse E, Witz F, Maury S, et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood* 2007;109:1408-13.
18. Asensio C, Levoine N, Guillaume C, Guerin MJ, Rouguieg K, Chrétien F, et al. Irreversible inhibition of glucose-6-phosphate dehydrogenase by the coenzyme A conjugate of ketoprofen: A key to oxidative stress induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs? *Biochem Pharmacol* 2007;73:405-16.
19. Chastagner P, Kalifa C, Doz F, Bouffet E, Gentet JC, Ruchoux MM, et al. Outcome of children treated with preradiation chemotherapy for a high-grade glioma: results of a French Society of Pediatric Oncology (SFOP) Pilot Study. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:803-7.
20. Chau N, Gauchard GC, Dehaene D, Benamghar L, Tournon C, Perrin PP, et al. Contributions of occupational hazards and human factors in occupational injuries and their associations with job, age and type of injuries in railway workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2007;80:517-25.
21. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the advisory board of the 3rd and 4th watching the risk symposium 13th and 15th European stroke conferences, manheim, Germany, 2004, and brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:75-80.
22. Roux C, Saroux A, Le Bihan E, Fardellone P, Guggenbuhl P, Fautrel B, et al. Rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies: geographical variations in prevalence in France. *J Rheumatol* 2007;34:117-22.
23. Candito M, Naimi M, Boisson C, Rudigoz JC, Gaucherand P, Guéant JL, et al. Plasma vitamin values and antiepileptic therapy: Case reports of pregnancy outcomes affected by a neural tube defect. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007;79:62-4.
24. Sudour H, Rouabah M, Mansuy L, Bordigoni P, Hascoët JM. Purpura thrombotique thrombocytopénique chez un nouveau-né *Arch Pediatr* 2007;14:39-42.
25. Poleni PE, Bianchi A, Etienne S, Koufany M, Sebillaud S, Netter P, et al. Agonists of peroxisome proliferators-activated receptors (PPAR) alpha, beta/delta or gamma reduce transforming growth factor (TGF)-beta-induced proteoglycans' production in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:493-505.
26. Radauceanu A, Moulin F, Djballah W, Marie PY, Alla F, Dousset B, et al. Residual stress ischaemia is associated with blood markers of myocardial structural remodelling. *Eur J Heart Fail* 2007;9:370-6.
27. Echaniz-Laguna A, Degos B, Bonnet C, Latour P, Hamadouche T, Lévy N, et al. NDRG1-linked Charcot-Marie-Tooth disease (CMT4D) with central nervous system involvement. *Neuromuscul Disord* 2007;17:163-8.
28. Vignal JP, Maillard L, McGonigal A, Chauvel P. The dreamy state: hallucinations of autobiographic memory evoked by temporal lobe stimulations and seizures. *Brain* 2007;130:88-99.
29. Brédart A, Coens C, Aaronson N, Chie WC, Efficace F, Conroy T, et al. Determinants of patient satisfaction in oncology settings from European and Asian countries: preliminary results based on the EORTC IN-PATSAT32 questionnaire. *Eur J Cancer* 2007;43:323-30.
30. Nerrière E, Guegan H, Bordigoni B, Hautemaniere A, Momas I, Ladner J, et al. Spatial heterogeneity of personal exposure to airborne metals in French urban areas. *Sci Total Environ* 2007;373:49-56.
31. Raum K, Kempf K, Hein HJ, Schubert J, Maurer P. Preservation of microelastic properties of dentin and tooth enamel in vitro—a scanning acoustic microscopy study. *Dent Mater* 2007;23:1221-8.
32. Paysant J, Beyaert C, Datie A, Martinet N, André JM. Évaluation des capacités et des performances: contribution des monitorages de la locomotion en situation d'exercice et de vie réelle. *Ann Readapt Med Phys* 2007;50:156-64.
33. Schweitzer C, Marchal F. Effets bronchomoteurs de l'inspiration profonde. Mécanismes et intérêt en pédiatrie. *Arch Pediatr* 2007;14:178-86.
34. Meyer O, de Bandt M, Berthelot JM, Cantagrel A, Combe B, Fautrel B, et al. Clinical practice format for choosing a second-line disease modifying anti-rheumatic drug in early rheumatoid arthritis after failure of 6 months' first-line DMARD therapy. *Joint Bone Spine* 2007;74:73-8.
35. Pavel S, Burty C, Alcaraz I, de la Tribonnière X, Baclet V, Ajana F, et al. Severe liver toxicity in postexposure prophylaxis for HIV infection with a zidovudine, lamivudine and fosamprenavir/ritonavir regimen. *AIDS* 2007;21:268-269.
36. Debouverie M, Lebrun C, Jeannin S, Pittion-Vouyovitch S, Roederer T, Vespignani H. More severe disability of North Africans vs Europeans with multiple sclerosis in France. *Neurology* 2007;68:29-32.
37. Tessier S, Vuillemin A, Bertrais S, Boini S, Le Bihan E, Oppert JM, et al. Association between leisure-time physical activity and health-related quality of life changes over time. *Prev Med* 2007;44:202-8.
38. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergruppe Francophone du Myélome. *Blood* 2007;109:3489-95.
39. Le de Tarray R, Oliva-Lauraire MC, Guiraud I, Henry L, Vert M, Mares P. Long-lasting bioresorbable poly(lactic acid) (PLA94) mesh: a new approach for soft tissue reinforcement based on an experimental pilot study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007;18:1007-14.
40. le Heuzey JY, Aliot E. Le défibrillateur automatique implantable ventriculaire : mise au point. *Med Sci (Paris)* 2007;23:88-92.
41. Miano M, Labopin M, Hartmann O, Angelucci E, Cornish J, Gluckman E, et al. Haematopoietic stem cell transplantation trends in children over the last three decades: a survey by the paediatric diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:89-99.
42. André JL, Deschênes G, Boudailliez B, Broux F, Fischbach M, Gagnadoux MF, et al. Darbepoetin, effective treatment of anaemia in paediatric patients with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2007;22:708-14.
43. Pukenyte E, Lescuré FX, Rey D, Rabaud C, Hoen B, Chavanet P, et al. Incidence of and risk factors for severe liver toxicity in HIV-infected patients on anti-tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:78-84.
44. Guéant JL, Chabi NW, Guéant-Rodriguez RM, Mutchinick OM, Debard R, Payet C, et al. Environmental influence on the worldwide prevalence of a 776C->G variant in the transcobalamin gene (TCN2). *J Med Genet* 2007;44:363-7.
45. Belli E, Macé L, Ly M, Dervanian P, Pineau E, Roussin R, et al. Surgical management of pulmonary atresia with ventricular septal defect in late adolescence and adulthood. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:236-41.
46. Lalonde R, Strazielle C. Brain regions and genes affecting postural control. *Prog Neurobiol* 2007;81:45-60.
47. Frochof C, Di Stasio B, Vanderesse R, Belgij MJ, Dodeller M, Guillemin F, et al. Interest of RGD-containing linear or cyclic peptide targeted tetraphenylchlorin as novel photosensitizers for selective photodynamic activity. *Bioorg Chem* 2007;35:205-20.
48. Kilic K, Czorny A, Auque J, Berkman Z. Predicting the outcome of shunt surgery in normal pressure hydrocephalus. *J Clin Neurosci* 2007;14:729-36.
49. Abbaci M, Barberi-Heyob M, Stines JR, Blondel W, Dumas D, Guillemin F, et al. Gap junctional intercellular communication capacity by gap-FRAP technique: a comparative study. *Biotechnol J* 2007;2:50-61.
50. Mallol-Mesnard N, Menegaux F, Auvrignon A, Aucler MF, Bertrand Y, Nelken B, et al. Vaccination and the risk of childhood acute leukaemia: the ESCALE study (SFCE). *Int J Epidemiol* 2007;36:110-6.
51. Paczesny S, Li YP, Li N, Latger-Cannard V, Marchal L, Ou-Yang JP, et al. Efficient generation of CD34+ progenitor-derived dendritic cells from G-CSF-mobilized peripheral mononuclear cells does not require hematopoietic stem cell enrichment. *J Leukoc Biol* 2007;81:957-67.
52. Gibot S, Massin F, Marcou M, Taylor V, Stidwill R, Wilson P, et al. TREM-1 promotes survival during septic shock in mice. *Eur J Immunol* 2007;37:456-66.
53. Azouzi AR, Larre S, Cormier L, Roupert M, Valeri A, Mangin P, et al. Relevance of the prostate-specific antigen (PSA) nanotest compared to the classical PSA test in the organized mass screening of prostate cancer. *BJU Int* 2007;99:762-4.
54. Ayav A, Bachellier P, Habib NA, Pellicci R, Tierris J, Milicevic M, et al. Impact of radiofrequency assisted hepatectomy for reduction of transfusion requirements. *Am J Surg* 2007;193:143-8.
55. Michou L, Lasbleis S, Rat AC, Migliorini P, Balsa A, Westhovens R, et al. Linkage proof for PTPN22, a rheumatoid arthritis susceptibility gene and a human autoimmunity gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:1649-54.
56. Kamar N, Frimat L, Bianco G, Wolff P, Delahousse M, Rostaing L. Evaluation of the efficacy and safety of a slow conversion from calcineurin inhibitor- to sirolimus-based therapies in maintenance renal-transplant patients presenting with moderate renal insufficiency. *Transpl Int* 2007;20:128-34.
57. Gibot S, Massin F, Cravoisy A, Dupays R, Barraud D, Nace L, et al. Growth arrest-specific protein 6 plasma concentrations during septic shock. *Crit Care* 2007;11:R8.
58. Minville V, Fourcade O, Bourdet B, Doherty M, Chassery C, Pourrut JC, et al. The optimal motor response for infraclavicular brachial plexus block. *Anesth Analg* 2007;104:448-51.
59. Levy B, Mansart A, Montemont C, Gibot S, Mallie JP, Regnaud V, et al. Myocardial lactate deprivation is associated with decreased cardiovascular performance, decreased myocardial energetics, and early death in endotoxic shock. *Intensive Care Med* 2007;33:495-502.
60. Reix P, Derelle J, Levrey-Hadden H, Plauchu H, Bellon G. Bronchiectasis in two pediatric patients with Rothmund-Thomson syndrome. *Pediatr Int* 2007;49:118-20.
61. Blomley M, Claudon M, Cosgrove D. WFUMB Safety Symposium on Ultrasound Contrast Agents: clinical applications and safety concerns. *Ultrasound Med Biol* 2007;33:180-6.
62. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Nace L, Longrois D, Mertes PM. Prise en charge d'une réaction anaphylactique en extrahospitalier et aux urgences: revue de la littérature. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007;26:218-28.
63. Blaise SA, Nédélec E, Schroeder H, Alberto JM, Bossenmeyer-Pourier C, Guéant JL, et al. Gestational vitamin B deficiency leads to homocysteine-associated brain apoptosis and alters neurobehavioral development in rats. *Am J Pathol* 2007;170:667-79.
64. Merlin C, Rosell G, Carot-Sans G, François MC, Bozzolan F, Pelletier J, et al. Antennal esterase cDNAs from two pest moths, *Spodoptera littoralis* and *Sesamia nonagrioides*, potentially involved in odourant degradation. *Insect Mol Biol* 2007;16:73-81.
65. Lesca G, Testard H, Streichenberger N, Pelissier JF, Lestra C, Burel E, et al. Impact de l'étude familiale sur le pronostic et

- le conseil génétique chez un enfant porteur d'une délétion des exons 50-51 du gène de la dystrophine. Arch Pediatr 2007;14:262-5.
66. Bosser G, Gauchard GC, Brembilla-Perrot B, Marçon F, Perrin PP. Experimental evaluation of a common susceptibility to motion sickness and vasovagal syncope in children. Brain Res Bull 2007;71:485-492.
67. Cazorla C, Cravoisy A, Gibot S, Nace L, Levy B, Bollaert PE. Perception par les patients de leur séjour en réanimation. Presse Med 2007;36:211-216.
68. Conroy T, Marchal F, Blazeby JM. Quality of Life in Patients with Oesophageal and Gastric Cancer: An Overview. Oncology 2007;70:391-402.
69. Selton D, André M, May T, Hascoët JM. Hépatitis B e antigen positive mother hepatitis B e antigen long persistence in her non-infected baby. Acta Paediatr 2007;96:314-6.
70. Denery-Papini S, Laurière M, Branlard G, Morisset M, Pecquet C, Choudat D, et al. Influence of the Allelic Variants Encoded at the Gli-B1 Locus, Responsible for a Major Allergen of Wheat, on IgE Reactivity for Patients Suffering from Food Allergy to Wheat. J Agric Food Chem 2007;55:799-805.
71. Barre L, Fournel-Gigleux S, Finel M, Netter P, Magdalou J, Ouzizine M. Substrate specificity of the human UDP-glucuronosyltransferase UGT2B4 and UGT2B7. Identification of a critical aromatic amino acid residue at position 33. FEBS J 2007;274:1256-64.
72. Caillard C, Sebag F, Mathonnet M, Gibelin H, Brunaud L, Loudot C, et al. Prospective evaluation of quality of life (SF-36v2) and nonspecific symptoms before and after cure of primary hyperparathyroidism (1-year follow-up). Surgery 2007;141:153-9; discussion 159-60.
73. Le Deley MC, Guinebretière JM, Gentet JC, Pacquement H, Pichon F, Marec-Bérard P, et al. SFOP OS94: a randomised trial comparing preoperative high-dose methotrexate plus doxorubicin to high-dose methotrexate plus etoposide and ifosfamide in osteosarcoma patients. Eur J Cancer 2007;43:752-61.
74. Gomez E, Marie B, Tissier S, Thivillier C, Vignaud JM, Regent D, et al. Une cause exceptionnelle de tumeur trachéale: la tumeur fibreuse solitaire. Rev Mal Respir 2007;24:81-5.
75. Tobe S, Kaweckka-Jaszcz K, Zannad F, Vetrovec G, Patni R, Shi H. Amlodipine Added to Quinapril vs Quinapril Alone for the Treatment of Hypertension in Diabetes: The Amlodipine in Diabetes (ANDI) Trial. J Clin Hypertens (Greenwich) 2007;9:120-7.
76. Smani Y, Ffifre A, Labrude P, Vigneron C, Faivre B. Pharmacological and physicochemical factors in the pressor effects of conjugated haemoglobin-based oxygen carriers in vivo. J Hypertens 2007;25:599-608.
77. Gandemer V, Deley MC, Dollfus C, Auvergnon A, Bonneville M, Duval M, et al. Multicenter Randomized Trial of Chewing Gum For Preventing Oral Mucositis in Children Receiving Chemotherapy. J Pediatr Hematol Oncol 2007;29:86-94.
78. Tirand L, Thomas N, Dodeller M, Dumas D, Frochet C, Maunit B, et al. Metabolic profile of a peptide-conjugated chlorin-type photosensitizer targeting neuropilin-1: an in vivo and in vitro study. Drug Metab Dispos 2007;35:806-13.
79. Graff P, Lapeyre M, Desandes E, Ortholan C, Bensadoun RJ, Alfonsi M, et al. Impact of intensity-modulated radiotherapy on health-related quality of life for head and neck cancer patients: matched-pair comparison with conventional radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67:1309-17.
80. Garnerin P, Piriou V, Dewachter P, Aulagner G, Diemunsch P, Latourte M, et al. Prévention des erreurs médicamenteuses en anesthésie. Recommandations. Ann Fr Anesth Reanim 2007;26:270-3.
81. Boivin JM, Weber F, Fay R, Monin P. Prise en charge de la fièvre de l'enfant: les connaissances et pratiques des parents sont-elles satisfaisantes? Arch Pediatr 2007;14:322-9.
82. Béri-Deixheimer M, Gregoire MJ, Toutain A, Brochet K, Briault S, Schaff JL, et al. Genotype-phenotype correlations to aid in the prognosis of individuals with uncommon 20q13.33 subtelomere deletions: a collaborative study on behalf of the 'association des Cytogénéticiens de langue Française'. Eur J Hum Genet 2007;15:446-52.
83. Peiffert D, Mazon JJ, Guedea F, Nisin R. La curiethérapie en France en 2002: résultats de l'enquête PCBE de l'ESTRO. Cancer Radiother 2007;11:146-9.
84. Buron C, Le Vu B, Cosset JM, Pommier P, Peiffert D, Delannes M, et al. Brachytherapy versus prostatectomy in localized prostate cancer: Results of a French multicenter prospective medico-economic study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67:812-22.
85. Schmauss M, Sacchetti E, Kahn JP, Medori R. Efficacy and safety of risperidone long-acting injectable in stable psychotic patients previously treated with oral risperidone. Int Clin Psychopharmacol 2007;22:85-92.
86. Haller K, Salumets A, Grigoroza M, Talja I, Salur L, Béné MC, et al. Putative predictors of antibodies against follicle-stimulating hormone in female infertility: a study based on in vitro fertilization patients. Am J Reprod Immunol 2007;57:193-200.
87. Blum A. Imagerie en pathologie du sport. J Radiol 2007;88:109-10.
88. Beyssen B, Rousseau H, Bracard S, Sapoval M, Gaux JC. Stenting carotidien en France après les publications d'EVA 3S et de SPACE? J Radiol 2007;88:86-92.
89. Marchou B, Tangre P, Charreau I, Izopet J, Girard PM, May T, et al. Intermittent antiretroviral therapy in patients with controlled HIV infection. AIDS 2007;21:457-66.
90. Anselme F, Mletzko R, Bowes R, Mabo P, Sadou N, Schoels W, et al. Prevention of Inappropriate Shocks in ICD Recipients: A Review of 10,000 Tachycardia Episodes. Pacing Clin Electrophysiol 2007;30:S128-S133.
91. Leclercq C, Cazeau S, Lellouche D, Fossati F, Anselme F, Davy JM, et al. Upgrading from Single Chamber Right Ventricular to Biventricular Pacing in Permanently Paced Patients with Worsening Heart Failure: The RD-CHF Study. Pacing Clin Electrophysiol 2007;30 Suppl 1:S23-30.
92. Lebrun C, Debouverie M, Vermersch P, Clavelou P, Rumbach L, De Seze J, et al. Cancer et sclérose en plaques. Impact des traitements de fonds et présentation du projet CARIMS (Cancer Risk In Multiple Sclerosis). Rev Neurol (Paris) 2007;163:38-46.
93. Forges T, Monnier-Barbarino P, Alberto JM, Guéant-Rodriguez RM, Daval JL, Guéant JL. Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health. Hum Reprod Update 2007;13:225-38.
94. Li N, Feugier P, Serrurier B, Latger-Cannard V, Lesesve JF, Stoltz JF, et al. Human mesenchymal stem cells improve ex vivo expansion of adult human CD34(+) peripheral blood progenitor cells and decrease their allostimulatory capacity. Exp Hematol 2007;35:507-15.
95. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. Circulation 2007;115:840-5.
96. Romano A, Viola M, Guéant-Rodriguez RM, Gaeta F, Valluzzi R, Guéant JL. Brief communication: tolerability of meropenem in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. Ann Intern Med 2007;146:266-9.
97. Spada RS, Stella G, Calabrese S, Bosco P, Anello G, Guéant-Rodriguez RM, et al. Association of vitamin B(12), folate and homocysteine with functional and pathological characteristics of the elderly in a mountainous village in Sicily. Clin Chem Lab Med 2007;45:136-42.
98. Stella G, Spada RS, Calabrese S, Bosco P, Anello G, Guéant-Rodriguez RM, et al. Association of thyroid dysfunction with vitamin B(12), folate and plasma homocysteine levels in the elderly: a population-based study in Sicily. Clin Chem Lab Med 2007;45:143-7.
99. Peyrin-Biroulet L, Laclotte C, Bigard MA. Adalimumab maintenance therapy for Crohn's disease with intolerance or lost response to infliximab: an open-label study. Aliment Pharmacol Ther 2007;25:675-80.
100. El Haddoui A, Bravetti P, Gaudy JF. Anatomical study of the arrangement and attachments of the human medial pterygoid muscle. Surg Radiol Anat 2007;29:115-24.
101. Dumont T, Simon E, Stricker M, Khan JL, Chassagne JF. Analyse des implications du tissu graisseux dans la morphologie faciale, à partir d'une revue de la littérature et de dissections de dix hémifaces. Ann Chir Plast Esthet 2007;52:196-205.
102. Strahm E, Saudan C, Sottas PE, Mangin P, Saugy M. Direct detection and quantification of 19-norandrosterone sulfate in human urine by liquid chromatography-linear ion trap mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2007;852:491-6.
103. Mercier N, Labat C, Louis H, Cattani V, Benetos A, Safar ME, et al. Sodium, arterial stiffness, and cardiovascular mortality in hypertensive rats. Am J Hypertens 2007;20:319-25.
104. Marchal S, François A, Dumas D, Guillemin F, Bezdétnaya L. Relationship between subcellular localisation of Foscan and caspase activation in photosensitised MCF-7 cells. Br J Cancer 2007;96:944-51.
105. Tran N, Franken PR, Maskali F, Nloga J, Moreira P, Poussier S, et al. Intramyocardial Implantation of Bone Marrow-Derived Stem Cells Enhances Perfusion in Chronic Myocardial Infarction: Dependency on Initial Perfusion Depth and Follow-up Assessed by Gated Pinhole SPECT. J Nucl Med 2007;48:405-12.
106. Creton D, Hennequin L, Kohler F, Allaert FA. Embolisation of symptomatic pelvic veins in women presenting with non-saphenous varicose veins of pelvic origin - three-year follow-up. Eur J Vasc Endovasc Surg 2007;34:112-7.
107. Cornet C, Empereur F, Heck M, Gabriel G, Commu N, Laxenaire MC, et al. Evaluation à court et à moyen terme d'une démarche qualité pour la prise en charge de la douleur postopératoire dans un CHU. Ann Fr Anesth Reanim 2007;26:292-8.
108. Thilly N, Boini S, Loos-Ayav C, Kessler M, Briançon S, Frimat L. Factors associated with anemia among incident pre-dialysis patients managed within a French care network. Clin Nephrol 2007;67:81-8.
109. Hoenen-Clavert V, Rat AC, Loeuille D, Bettembourg-Brault I, Michel-Batot C, Blum A, et al. Inflammatory and structural evaluation in spondyloarthritis: magnetic resonance imaging analysis of axial and peripheral involvement. J Rheumatol 2007;34:762-8.
110. Pangault C, Arlotto M, Berger F, De Vos J, Béné MC, Fest T, et al. Les enjeux du préanalytique dans l'analyse du transcriptome et du protéome sanguins: application à la recherche clinique: l'expérience du GOELAMS. Med Sci (Paris) 2007;23:13-18.
111. Zannad F. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension. J Hypertens 2007;25:747-50.
112. Lesesve JF, Palmieri A, Brion A, Feugier P, Mahé B, Garand R. Validation du diagnostic morpho-immunologique par télétransmission en vue de l'inclusion dans un protocole thérapeutique (Goelams LLC 98). Ann Biol Clin (Paris) 2007;65:143-52.
113. Peyrin-Biroulet L, Rodriguez-Guéant RM, Chamailard M, Desreumaux P, Xia B, Bronowicki JP, et al. Vascular and cellular stress in inflammatory bowel disease: revisiting the role of homocysteine. Am J Gastroenterol 2007;102:1108-15.

Contacts

DIRECTION DE LA RECHERCHE ET DE L'INNOVATION

CHU de Nancy (Hôp. St Julien) - Rue Foller - C.O. 60034 - 54035 NANCY Cedex - rechclin-innov@chu-nancy.fr

Président de la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation :

Pr Pierre-Yves MARIE - py.marie@chu-nancy.fr

Directeur de la Recherche et de l'Innovation :

Philippe BOULANGÉ T. 03 83 85 12 46 - p.boulangé@chu-nancy.fr

Secrétariat – Guichet unique : rechclin-innov@chu-nancy.fr

Florence RIVIÈRE - T. 03 83 85 16 30 - Fax.03 83 85 98 14

Coordonnateur de la DRI :

Medhi SIAGHY - T. 03 83 15 18 54 - m.siaghy@chu-nancy.fr

Responsable des projets à promotion externe – support juridique et financier :

Clément BESSE – T. 03 83 85 15 85 - c.besse@chu-nancy.fr

Chargée d'innovation et de valorisation :

Céline SERAZIN - T. 03 83 85 98 82 - c.serazin@chu-nancy.fr

Attachées de Recherche Clinique – Chefs de projets (projets CHU promoteur) :

Valérie BOUAZIZ - T. 03 83 85 16 83 - v.bouaziz@chu-nancy.fr

Anne KREDER - T. 03 83 85 16 43 - a.kreder@chu-nancy.fr

Attachée de Recherche Clinique – Moniteur (projets CHU promoteur) :

Anne CHATELAIN - T. 03 83 85 18 56 - a.chatelain@chu-nancy.fr

Directeur de la publication : Philippe Vigouroux

Rédacteurs : Medhi Siaghy - Céline Sérazin

Rédacteurs en chef : Philippe Boulangé - Pierre-Yves Marie

Réalisation : Service Communication CHU de Nancy 2008