



## ÉDITO

### Journée de la recherche clinique : fertiliser les coopérations futures entre praticiens et chercheurs

La Délégation Régionale à la Recherche Clinique, la Direction de la Recherche Clinique et l'Inserm ont organisé conjointement la 3<sup>e</sup> journée de la Recherche Clinique le 23 octobre 2009 à l'Hôtel Dieu Saint-Jacques.

Après l'ouverture de cette journée par Mr. J.J. Romatet, le Pr B. Pradère et Mme M. Blanc, le Pr J. Ménard de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris a donné une conférence inaugurale intitulée: « La médecine translationnelle: le concept, les contributions, les structures, les formations. ».

La suite de la matinée a été consacrée à la présentation de l'organisation de la recherche au CHU de Toulouse (Pr H Hanaire), de l'Appel à Projets Recherche translationnelle INSERM-DHOS (Dr C Levy-Marchal) ainsi que du Centre d'Investigation Clinique et de la Clinique Spatiale (Pr O Rascol).

Pour illustrer les coopérations entre nos institutions, une présentation des principaux axes de recherche translationnelle du CHU de Toulouse et de l'INSERM Midi-Pyrénées/Limousin a été développée sur les thématiques suivantes:

- La gériatrie (Pr S Andrieu),
- L'immunologie (Pr R Liblau),
- L'axe cardiovasculaire et métabolique (Pr A Parini, Pr D Langin et Dr J.-C. Guéry).
- le cancer (Pr L. Buscaïl et Dr S. Pyronnet)
- les neurosciences (Dr P Celsis et Dr P Payoux)
- la pédiatrie (Pr JP Salles et Dr S Decramer).

Au cours de cette journée, le CHU de Toulouse, à la suite d'un legs destiné à cet usage, a remis le prix de la Recherche Clinique à 4 lauréats, afin de récompenser un travail original de jeunes chercheurs ayant été réalisé et publié dans un des 5 domaines suivants: Pneumologie générale - Asthme et Allergie Respiratoire - Maladie Hypertensive - Accidents Vasculaires Cérébraux - Neuro-anesthésie

### Chaque candidat sélectionné s'est vu attribuer un prix d'un montant de 3 000 euros pour chacun des thèmes suivants:

- Evelyne CASTEL-LACANAL - SERVICE de MÉDECINE PHYSIQUE ET RÉADAPTATION Chef de Service – Professeur Ph. MARQUE  
"IPAS (Interventional Paired Associative Stimulation): nouvel outil de rééducation du membre supérieur du patient hémiplegique?"
- Gabor Abellan van Kan - SERVICE de GERONTOLOGIE CLINIQUE ET MEDECINE INTERNE Chef de Service – Professeur B. VELLAS  
Facteurs de Risques Cardio-vasculaires et progression de la Maladie d'Alzheimer.
- Vincent Minville - Service d'Anesthésie et de Réanimation Polyvalente Chef de Service: Professeur M. GENESTAL  
Effets de la rachianesthésie sur le débit sanguin cérébral du patient âgé.
- Brouchet Laurent - SERVICE de CHIRURGIE THORACIQUE  
Chef de Service – Professeur M. DAHAN  
Impact du Traitement d'Induction sur les complications post-opératoires dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules.

Cette journée, basée sous le signe de l'échange et de l'information, constitue le terrain fertile de coopérations futures entre praticiens et chercheurs. Elle sera reconduite pour sa 4<sup>ème</sup> édition en 2010.

Odile Séchoy-Balussou  
Directrice de la recherche et de l'innovation -  
CHU de Toulouse



## ZOOM

BMP6, un acteur clé dans la régulation du métabolisme du fer. Quelles applications pour les patients atteints de surcharges en fer?

Dr. Marie-Paule Roth  
Directrice de Recherche  
INSERM U 563  
CHU de Purpan

## RÉSULTATS DES APPELS D'OFFRE

### BON À SAVOIR

Se former à la recherche

Pr Thierry Lang  
Département d'Épidémiologie et Santé Publique,  
CHU de Toulouse  
Inserm U558

L' Appel d'Offre « Recherche Clinique Translationnelle » INSERM/DHOS

Pr Olivier Rascol  
Directeur du Centre d'Investigation Clinique

## AGENDA

Appels à projets et congrès  
23 octobre 2009: 3<sup>e</sup> Journée de la Recherche Clinique

### Comité éditorial

Directeur de la publication : Jean-Jacques Romatet  
Codirectrice de la publication : Monique Cavalier  
Rédactrice en chef: Pr. Hélène Hanaire  
Responsables Secrétariat de rédaction : Odile Séchoy, Marie-Claude Sudre  
Rédacteurs responsables de rubriques: Pr. Olivier Rascol, Bertrand Perret, Jean-François Arnal, Pr. Thierry Lang, Michel Soulié, Laurent Molinier, Delphine Nigon - Messagerie : DRC

# BMP6, un acteur clé dans la régulation du métabolisme du fer.

## Quelles applications pour les patients atteints de surcharges en fer ?

Un projet de recherche mené en partenariat entre le CHU (Pr Jean-Pierre Vinel) et l'INSERM (Dr Marie-Paule Roth), dans le cadre du contrat interface intitulé « Gènes modulant les réserves en fer de l'organisme : application à la prédiction des formes sévères d'hémochromatose »



Docteur Marie-Paule Roth

L'absorption par la muqueuse intestinale du fer contenu dans le bol alimentaire constitue la seule voie d'entrée de ce nutriment dans l'organisme. Le fer est capté par les cellules épithéliales du duodénum, transféré du pôle apical des entérocytes vers le pôle basal qu'il traverse grâce à la ferroportine pour passer dans la circulation sanguine. Les pertes en fer sont limitées dans les conditions physiologiques et sont principalement dues à l'élimination des cellules intestinales et cutanées sénescents. L'homéostasie du fer dépend donc essentiellement de la régulation de l'entrée du fer dans l'organisme. La découverte de deux acteurs clés dans l'adaptation de l'absorption intestinale du fer aux besoins de l'organisme, l'hepcidine en 2001 et tout récemment la molécule qui régule sa production, BMP6\*, permet désormais de mieux comprendre les mécanismes permettant le maintien de l'homéostasie du fer.

### L'hepcidine et la régulation du fer

L'hepcidine se fixe à la ferroportine à la surface des entérocytes et des macrophages. Elle provoque ainsi l'internalisation et la dégradation de la ferroportine, bloquant le fer dans ces cellules et le rendant indisponible (Fig. 1). Dans le foie, la transcription du gène codant l'hepcidine répond aux besoins en fer de l'organisme. Dans les conditions physiologiques, le niveau d'hepcidine augmente lorsque le fer est en excès et au contraire diminue en cas de carence en fer ou d'hypoxie. Cette régulation ne fonctionne plus de façon appropriée chez les patients atteints d'hémochromatose, une maladie géné-

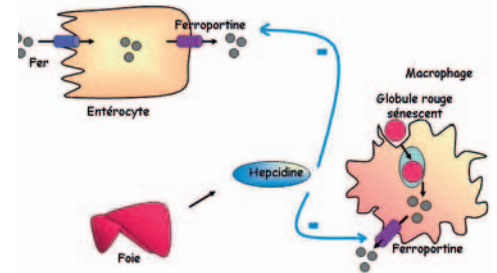
tique qui conduit à une accumulation de fer principalement dans le foie et à des complications parfois sévères (cirrhose, hépatocarcinome). Il était donc important de comprendre le mécanisme par lequel le fer régule la production d'hepcidine.

### Le rôle spécifique de BMP6

En comparant le transcriptome hépatique de souris nourries avec une alimentation carencée ou au contraire riche en fer, l'équipe de Marie-Paule Roth a trouvé que l'expression du gène BMP6 variait en fonction du fer de la même façon que l'hepcidine. Cette équipe a alors émis l'hypothèse que la molécule BMP6 pouvait être le régulateur endogène capable d'induire dans le foie l'expression de l'hepcidine. Pour le prouver, elle a étudié des souris génétiquement modifiées pour ne plus produire de BMP6 et a montré que ces souris développaient une surcharge en fer massive dans le foie, le pancréas, le cœur et le rein, mimant ainsi une hémochromatose sévère. L'expression du gène de l'hepcidine est effondrée chez ces souris, et la ferroportine n'est par conséquent plus dégradée, laissant le fer traverser massivement l'entérocyte et sortir abondamment du macrophage (Fig. 2).

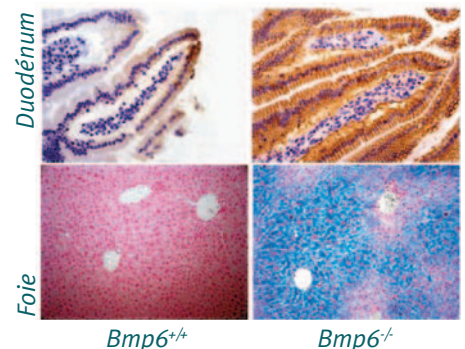
### Perspectives

Des mutations dans le gène BMP6 pourraient être impliquées dans certaines hémochromatoses juvéniles, une forme précoce et sévère d'hémochromatose. Elles pourraient également, ajoutées à l'homozygotie classique pour la mutation C282Y du gène HFE, expliquer la sévérité de certaines hémochroma-



**Fig. 1. Régulation de l'absorption intestinale du fer par l'hepcidine.**

En présence d'un excès de fer dans l'organisme, le foie produit de l'hepcidine qui passe dans le sang circulant et vient se fixer à la ferroportine à la surface des entérocytes et des macrophages. L'hepcidine provoque la dégradation de la ferroportine, bloquant ainsi le fer dans les entérocytes et dans les macrophages. Le fer cesse donc d'être absorbé dans l'organisme.



**Fig. 2. Anomalies du métabolisme du fer chez les souris sans Bmp6.**

Les souris sans Bmp6 ( $Bmp6^{-/-}$ ) présentent, par rapport aux souris sauvages ( $Bmp6^{+/+}$ ) une expression très importante de la ferroportine au pôle basolatéral des entérocytes (mise en évidence par le marquage brun en immunohistochimie) et une surcharge en fer intrahépatique massive (le fer est visualisé en bleu par la coloration de Perls).

tosés. Cette dernière hypothèse est en train d'être testée dans le cadre de ce contrat d'interface en collaboration avec le Pr. Jean-Pierre Vinel.

Dr Marie-Paule Roth  
Directrice de Recherche  
INSERM U 563  
CHU de Purpan

\*Meynard D, Kautz L, Darnaud V, Canonne-Hergaux F, Coppin H, Roth MP. Lack of the bone morphogenetic protein BMP6 induces massive iron overload. *Nat Genet.* 2009; 41: 478-481.

Projets retenus à l'appel d'offres interne du CHU de Toulouse	Investigateur
Étude de faisabilité de la mesure de fréquence de clignotement de patients atteints d'une cirrhose chez qui la mise en place d'un TIPS est indiquée	Dr C. Bureau
Recherche de la DEgo d'un bolus de sufentanil pour l'analgésie des soins douloureux de nursing des malades intubés de réanimation REANURSUF	Pr O. Fourcade
Effet d'une augmentation de la température testiculo-épididymaire sur la fragmentation de l'ADN du spermatozoïde chez l'homme	Dr L. Bujan
Régulation d'Ephrine B dans l'oreille droite chez l'homme. Rebord	Pr J.M Senard
Évaluation en Tomographie par Émission de Positons des modifications du métabolisme cérébral induit par la chimiothérapie RCHOP chez des malades porteurs de lymphome	Dr A. Julian
Étude de la fonction plaquettaire au cours du dernier trimestre de grossesse	Dr O. Parant
Évaluation des modifications du métabolisme cérébral chez le patient craniectomisé avant et après reconstruction	Dr F. Lauwers
Résistance cellulaire à la ghréline chez les adolescents présentant une scoliose idiopathique	Pr J.P Salles
Effet de la rTMS (Stimulation Magnétique Transcranienne répétitive) haute fréquence appliquée sur le cortex moteur primaire, sur le seuil de perception nociceptif chez le patient Parkinsonien : étude physiopathologique	Dr C. Brefel-Courbon
Évaluation de l'effet d'un entraînement en endurance aérobie sur la perfusion cérébrale, au repos et à l'exercice musculaire, chez des sujets âgés	Dr F. Pillard
<b>PHRC 2009 : Projets retenus à l'appel à projets national "cancer"</b>	
Étude randomisée de phase III comparant un traitement à dose conventionnelle associant Bortezomib, Lenalidomide et Dexaméthasone (protocole VRD) à un traitement à haute dose avec greffe de cellules souches périphériques dans la prise en charge initiale du myélome de moins de 65 ans. Protocole de « l'Interroupe Francophone du myélome ». (Protocole IFM 2009)	Pr M. Attal
<b>PHRC 2009 : Projets retenus à l'appel à projets national "hors cancer"</b>	
Réduction des troubles psycho-comportementaux des résidents en EHPAD	Pr Y. Rolland
Évaluation des conséquences médicales et économiques de différentes stratégies de prévention dans la maladie d'Alzheimer (Eco-Mapt)	Pr L. Molinier
Réduction de la reconsolidation du souvenir traumatique par le Propranolol : Un essai clinique multicentrique	Pr P. Birmes
Identification et validation de gènes responsables de microphthalmies et anophthalmies chez l'homme	Pr P. Calvas
<b>PHRC 2009 : Projets retenus à l'appel à projets interrégional</b>	
Régulation médicale des appels d'urgence pour douleur thoracique : construction d'un score de probabilité d'un syndrome coronarien aigu. Étude DOREMI2	Dr J-L Ducassé
Identification de locus de susceptibilité à la myopie forte	Pr F. Malecaze
Facteurs pronostiques précoces de l'implantation cochléaire : approche par neuro-imagerie fonctionnelle et psycho-acoustique	Pr O. Deguine
Artériopathie des membres inférieurs au stade d'ischémie critique : caractérisation métabolique, morphologique et immunohistochimique des tissus atteints	Pr A. Bura-Rivière
Effets du traitement hormonal substitutif et du raloxifène sur les cellules dendritiques plasmacytoïdes et les lymphocytes B chez les femmes ménopausées	Dr F. Tremollières
<b>Projets retenus au titre de l'appel à projets Recherche Clinique Translationnelle</b>	
Etude exploratoire de l'effet d'un traitement par acide nicotinique sur l'inflammation du tissu adipeux sous cutané	Dr C. Thalamas
Activité PI3 kinase liée aux mutations de la phosphatase SHP2 dans le syndrome de Noonan (SN) : relation avec le phénotype et la résistance à l'hormone de croissance	Pr J.P Salles (Promotion INSERM)
Phosphorylation lymphocytaire de ERK1/2 comme bio-marqueur des complications tardives (dyskinésies) induites par la lévodopa dans la maladie de Parkinson	Pr O. Rascol (Promotion INSERM)



## L'Appel d'Offre « Recherche Clinique Translationnelle » INSERM/DHOS

Un élément déterminant de l'innovation en matière de Recherche Clinique consiste à transférer en « clinique » les connaissances acquises en « recherche fondamentale ». Pourtant ces 2 mondes s'ignorent encore trop souvent. Pour encourager le continuum entre recherches fondamentale et clinique, l'INSERM et la DHOS ont donc développé 2 initiatives :

- la première, en 1992, en créant les Centres d'Investigation Clinique (CIC) (dont l'une des missions consiste à favoriser le transfert des travaux des Unités de Recherche au lit du malade). Il y a désormais un CIC dans chaque grand CHU.

- la seconde, en 2007, en créant un Appel d'Offre « Recherche Clinique Translationnelle » doté d'un budget annuel de 2 millions d'euros pour financer spécifiquement les projets « translationnels » se déroulant dans un CIC. Soixante projets ont ainsi été retenus en 3 ans, dans des champs d'application aussi variés que cardiométabolisme, immunologie, pneumologie, neurosciences, maladies infectieuses... Ils concernent le transfert en physiopathologie, thérapeutique, diagnostic, biomarqueurs, etc. Un Appel d'Offre spécifiquement ciblé « cancer » existe depuis 2 ans.

Chaque projet doit être « porté » conjointement par deux chercheurs, l'un « fondamental » issu d'un laboratoire de Recherche EPST, l'autre « clinique » hospitalier travaillant avec un CIC. Pour se porter candidat, il faut d'abord envoyer une lettre d'intention justifiant le caractère translationnel du projet, la qualité du travail fondamental d'amont et l'intérêt du transfert clinique d'aval. Ces lettres sont sélectionnées par une commission INSERM/DHOS qui en retient 50. Les 50 élus soumettent alors un dossier complet évalué par une Commission spécifique qui en choisit 20, financés chacun à hauteur de 100 Keuro.

À Toulouse, 5 projets sont déjà financés par cet Appel d'Offre, associant cliniciens et CIC à des équipes de Recherche appliquant les résultats de leurs travaux dans le domaine de l'imagerie (INSERM U825), du métabolisme (I2MR), de la pédiatrie (INSERM U563) et des neurosciences (CNRS UMR5227).

Les investigateurs toulousains intéressés par ce type de projets peuvent s'adresser au Centre d'Investigation Clinique

(Dr C Thalamas [claire.thalamas@inserm.fr](mailto:claire.thalamas@inserm.fr)) ou à la Cellule de Soutien Méthodologique à la Recherche Clinique (Dr A Sommet [sommet@cict.fr](mailto:sommet@cict.fr)).

*Pr Olivier Rascol*

*Directeur du Centre d'Investigation Clinique*

## Se former à la recherche

Faire de la recherche clinique suppose d'acquérir des compétences dans de multiples champs, qu'il s'agisse de méthodologie, d'éthique, de réglementation ou encore de financement.

Le groupe formation de la DIRC Sud-Ouest Outre-Mer a effectué un travail de recensement des formations disponibles dans notre interrégion que l'on pourra trouver sur le site [www.dirc-soom.fr](http://www.dirc-soom.fr). Il présente les formations initiales, universitaires, notamment de type Master, les activités de formation continue à la recherche organisées par les CHU et enfin des supports d'auto-formation. L'intérêt de ceux consacrés à la réglementation de la recherche clinique en France et à la vigilance dans la recherche clinique mérite d'être souligné.

À Toulouse, l'offre de formation de l'Université Paul Sabatier comporte un master 2 (M2) Recherche et deux M2 Professionnels. À l'issue d'un M1 de santé publique ou sur dossier, le M2 Recherche « Épidémiologie clinique » propose une formation directement orientée vers la recherche clinique, avec des UE de biostatistiques, essais thérapeutiques, épidémiologie et épidémiologie clinique. Toutes les informations sur ce master sont disponibles sur le

site [www.biostat.envt.fr/master/](http://www.biostat.envt.fr/master/). Deux M2 professionnels sont enseignés : « Essais cliniques, pharmacocinétique, pharmacovigilance et pharmacoépidémiologie » et « Pharmacologie et métiers du médicament ». Enfin, un DU de recherche clinique concerne l'odontologie.

Dans le cadre du CHU, des séances de formation continue consacrées à la recherche sont organisées régulièrement : « Construire un projet de recherche ; Méthodologie de la recherche clinique et épidémiologique ; Introduction aux biostatistiques et à l'analyse des données ».

La formation à la recherche est encouragée par la DRCI de Toulouse. Elle propose des bourses pour la mise en place de projets pour les jeunes praticiens qui se forment à la recherche dans le cadre d'un M2 recherche ou d'une thèse de doctorat.

*Pr Thierry Lang  
Département d'Épidémiologie  
et Santé Publique,  
Membre du bureau de la DRCI  
Chu de Toulouse  
Inserm U558*

## AGENDA

### Appels d'offres

#### 23 octobre 2009

ARC : Appel à projets « Soutien à la Recherche Thérapeutique Innovante en Cancérologie » (Appel à projets « ARC Recherche Clinique »)  
Contact : Fanny Erre [erre.f@chu-toulouse.fr](mailto:erre.f@chu-toulouse.fr)  
05 61 77 82 83 / Laetitia Caturla [caturla.l@chu-toulouse.fr](mailto:caturla.l@chu-toulouse.fr) 05 61 77 84 37

#### 29 octobre 2009

7<sup>e</sup> Programme Cadre de Recherche et de Développement Technologique (FP7) : Soumissions en 2 étapes du pilier « Santé »  
Contact : Melina Pocard [pocard.m@chu-toulouse.fr](mailto:pocard.m@chu-toulouse.fr) 05 61 77 82 86

#### 30 octobre 2009

ARC : Appel à projets « Accueil de Nouveaux Talents pour une Recherche Innovante en Cancérologie » (Appel à projets « ARC Instituts »)  
Contact : Fanny Erre [erre.f@chu-toulouse.fr](mailto:erre.f@chu-toulouse.fr)  
05 61 77 82 83 / Laetitia Caturla [caturla.l@chu-toulouse.fr](mailto:caturla.l@chu-toulouse.fr) 05 61 77 84 37

#### 19 novembre 2009

FP7 : Soumissions en 1 étape du pilier « Santé »  
Contact : Melina Pocard [pocard.m@chu-toulouse.fr](mailto:pocard.m@chu-toulouse.fr) 05 61 77 82 86

#### 14 janvier 2010

FP7 : Pilier « Bio »  
Contact : Melina Pocard [pocard.m@chu-toulouse.fr](mailto:pocard.m@chu-toulouse.fr) 05 61 77 82 86



#### 23 octobre 2009

3<sup>e</sup> Journée de la Recherche Clinique  
Salle des Pèlerins, Hôtel-Dieu Saint-Jacques, CHU de Toulouse  
Inscription avant le 12 octobre

### Pour plus d'informations

Site de la Recherche et de l'Innovation  
[www.chu-toulouse.fr](http://www.chu-toulouse.fr)

→ « Professionnels, Recherche »  
→ « Recherche et Innovation médicale »  
→ « DRI »

#### Contact DRRCI

[drci.toulouse@chu-toulouse.fr](mailto:drci.toulouse@chu-toulouse.fr)  
Délégation Régionale à la Recherche Clinique et à l'Innovation – Hôtel-Dieu – 2, rue Viguerie  
TSA 80035 – 31059 Toulouse Cedex 9