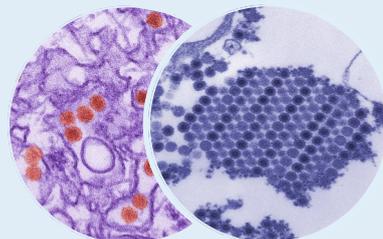


SPÉCIAL RECHERCHE OUTRE-MER

Notre inter-région est unique par la diversité des thématiques de recherche qu'elle rassemble. Plus que jamais, le contexte pandémique actuel nous fait prendre conscience qu'il est nécessaire de garder un esprit scientifique ouvert et toujours prêt à investiguer de nouvelles pathologies. Les Départements et Régions d'Outre-Mer nous montrent l'exemple en ayant déjà l'expérience d'épidémies telles que le Chikungunya, le Zika et le virus de la Dengue pour les plus récentes, qui ont nécessité de mettre en place des études cliniques dans un contexte d'urgence sanitaire. Décrire les pathologies spécifiques, en comprendre les mécanismes physiopathologiques pour pouvoir ensuite proposer des pistes thérapeutiques : voilà une perspective passionnante qui permet de créer du lien entre les équipes de part et d'autre des océans. Je suis très attentif au soutien de la recherche ultramarine, qu'il est important de promouvoir et de faire connaître : c'est l'objet de ce fascicule que je vous encourage à parcourir. Bonne lecture !



Pr Philippe VAN de PERRE,
Coordonnateur médical du GIRCI SOHO



Crédit photos : ©Cynthia Goldsmith / CDC / CC BY 3.0
Particules du virus Zika (g) et Chikungunya (d)

Principaux interlocuteurs des 3 DRCI ultramarines

	Coordonnateur gestionnaire	Coordonnateur médical	Méthodologiste	Relais opérationnel GIRCI
	Marie-Lise MOULLET 	Pr Moustapha DRAME 	Dr Sylvie MERLE 	Cédric CONTARET 
	Chantal LERUS 	Pr Jacqueline DELDUMEAUX 	Dr Denis BOUCAUD-MAITRE 	Christine RAMBOJAN 
	Manuela POTHIN 	Pr Silvia IACOBELLI 	Pr Catherine MARIMOUTOU 	Emilie TECHER 

Interview des coordonnateurs médicaux de la recherche



Pr Moustapha DRAME
Responsable de l'USMR* et
Coordonnateur médical DRCI
CHU Martinique



Pr Mathieu NACHER
Chef du pôle Santé Publique et
Recherche
CH de Cayenne



Pr Jacqueline DELOUMEAUX
VP Recherche et
Coordonnatrice médicale DRCI
CHU Guadeloupe



Pr Silvia IACOBELLI
Coordonnatrice médicale DRCI
CHU La Réunion

*Unité de Soutien Méthodologie appliquée à la Recherche

Avez-vous des thématiques communes de recherche clinique ?

Malgré leur éloignement, les Départements d'Outre-Mer français partagent des problématiques de santé et de recherche communes :

- les maladies infectieuses à transmission vectorielle (Paludisme, Chikungunya, Dengue, Zika)
- les maladies cardiovasculaires et leurs conséquences : diabète, obésité, hypertension artérielle, accident vasculaire cérébral.

Ils présentent également des spécificités liées soit aux pathologies elles-mêmes, soit à la dynamique des équipes de recherche présentes :

La Zone Antilles



Pr Deloumeaux et Pr Dramé :

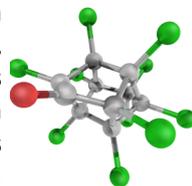
En Guadeloupe, la **drépanocytose** est une thématique de recherche historique portée à la fois par un centre de référence et la présence sur le territoire d'une unité Inserm dédiée.

Crédit photo :
© Janice Haney Carr / CDC / CC BY 3.0
Globules rouges normaux vs
globule rouge drépanocytaire

En Martinique, les équipes de **neurologie et d'ophtalmologie** portent la recherche sur l'AVC, la neuromyéélite

optique, les maladies rétinienne ou encore l'HTLV1 avec des interactions internationales d'une grande qualité scientifique.

Aux côtés de ces problématiques classiques, les **pollutions environnementales** constituent depuis quelques années de nouveaux axes de recherche. La pollution persistante par la **chlordécone**, molécule utilisée dans les bananeraies dans les années 70 et jusqu'en 1993, a des impacts potentiels sur plusieurs pathologies (cancer, troubles du développement, pathologies endocriniennes, etc.). Par ailleurs, les

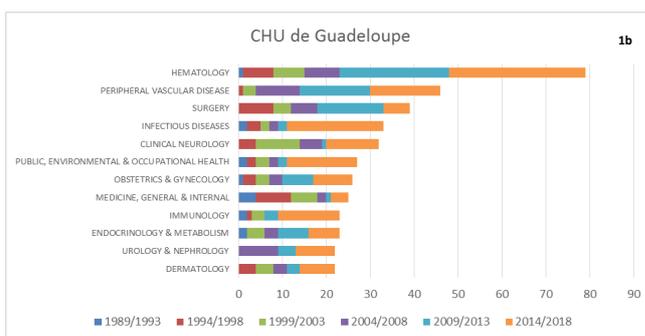
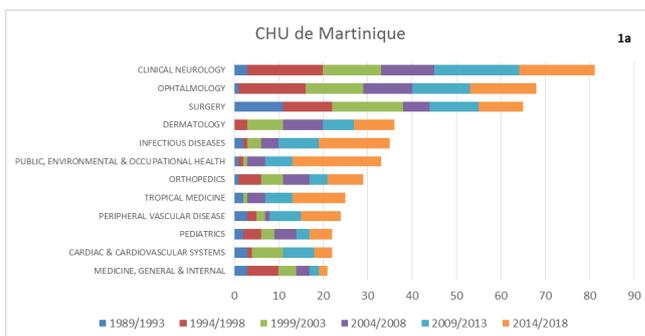


Crédit photo :
© Yasmine Mrabet / CC BY 3.0
Chlordécone en modélisation 3D

échouages répétés de **sargasses** sur les côtes interrogent sur leur toxicité aigüe et chronique sur les populations exposées. Enfin, le vieillissement accéléré de la population et avec lui l'augmentation des **maladies neurodégénératives** s'ajoutent aux priorités de recherche dans les prochaines années.

Les thématiques de recherche des Antilles françaises présentées dans les figures 1a et 1b ont été obtenues à partir d'une étude bibliométrique réalisée sur les CHU de Martinique et de Guadeloupe entre 1989 et 2018 (Contaret C. et al ; soumis 2020).

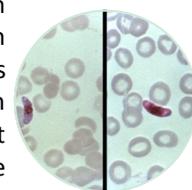
Figure 1 : Distribution des articles publiés par les CHU de Martinique (1a) et de la Guadeloupe (1b) par domaine de recherche entre 1989 et 2018



La Zone Amazonie

Pr Nacher pour la Guyane :

Le CIC du CH de Cayenne travaille sur de nombreuses maladies infectieuses et tropicales avec un focus particulier sur les **problématiques amazoniennes**. Nous nous intéressons aussi beaucoup aux **inégalités sociales de santé**. Nous avons ainsi des thématiques « d'excellence » et des thématiques « d'utilité locale » car outre les impératifs de publication, nous nous inscrivons délibérément dans notre territoire et **cherchons à être utile pour aider à la décision publique**. La « **Santé globale** » est un autre fil conducteur car en tant que pays « riche » nous avons une responsabilité régionale de coopérer, produire et disséminer des connaissances à l'échelle de l'Amazonie voire de l'Amérique du Sud. C'est ce que nous avons notamment fait pour **l'Histoplasmosse disséminée du VIH** et pour le **Paludisme** chez les populations d'orpailleurs illégaux en forêt amazonienne. Pour résumer, en Guyane je pense qu'il ne faut pas chercher à imiter ce qui se passe en France hexagonale, il faut trouver et valoriser ses spécificités, et je pense qu'avec le temps nous avons façonné une identité forte qui a un potentiel attractif.



Crédit photo :
DR/CDC/CC BY 3.0
Plasmodium falciparum, agent du paludisme

La Zone Océan Indien

Pr Iacobelli pour La Réunion :

Malgré une constante augmentation, l'espérance de vie à la naissance à La Réunion reste inférieure à celle de l'Hexagone. Sur l'île de La Réunion, comme à Mayotte, la surmortalité est enregistrée majoritairement pour les pathologies suivantes : **maladies cardio-vasculaires en première ligne, maladies infectieuses et pathologies de l'appareil circulatoire, dont les accidents vasculaires cérébraux**. La prévalence du diabète traité pharmacologiquement est estimée à près de 9 %.



Crédit photo :
© Amanda Mills / CDC / CC BY 3.0
Test d'auto surveillance de la glycémie

conséquences (dont les maladies cardio-vasculaires et l'insuffisance rénale chronique terminale) sont donc un enjeu majeur de santé publique.

D'un point de vue environnemental, La Réunion est très exposée aux risques naturels, en raison de ses conditions climatiques extrêmes (cyclones, fortes pluies). L'épidémie de **Chikungunya** qui a frappé La Réunion en 2005-2006, touchant près de 30 % de la population, souligne la **menace des maladies infectieuses, notamment à transmission vectorielle** (Dengue, Paludisme), dans la zone Océan Indien.



Crédit photo :
© James Gathany / CDC / CC BY 3.0
Aedes aegypti vecteur du virus de la Dengue et du Chikungunya

Les indicateurs de santé périnatale restent inquiétants : malgré une diminution constante du taux de mortalité à La Réunion (9,5/1000), ce taux reste à 13/1000 à Mayotte (versus 8,8/1000 dans l'Hexagone) (Données Drees 2018). Par ailleurs selon la Drees, la prématurité évolue peu depuis 2012 et l'âge des mères à la naissance continue d'augmenter à La Réunion et à Mayotte, mais d'autres indicateurs de santé périnatale (mortalité maternelle, mortalité infantile) restent préoccupants.

Ainsi, les axes de recherche prioritaires dans la zone Océan Indien répondent aux enjeux majeurs de santé publique de la population réunionnaise et plus largement de Mayotte.

Les chercheurs du CHU travaillent en synergie avec les équipes locales de recherche (deux équipes d'accueil universitaire labellisées) et d'autres unités (CIC, UMR) associées aux grands organismes de recherche tels que l'INSERM, le CNRS et l'IRD.

La recherche clinique en Outre-Mer est-elle nécessairement observationnelle ?

Non, la recherche clinique en Outre-Mer n'est pas nécessairement observationnelle, mais il ne faut pas oublier le décalage entre le développement de la recherche clinique dans nos territoires et l'existant dans l'Hexagone. Nos jeunes CHU ultramarins disposent de peu d'universitaires et encore moins de structures de recherche labellisées. Nos projets interventionnels sont certes encore trop peu nombreux mais l'incidence élevée de certaines maladies font des DOM des sites d'inclusion

potentiels pour des études interventionnelles largement sous exploités, dont les résultats bénéficieraient à la France entière.

L'idée de dire que certains Appels à projets ne devraient financer que des projets avec un impact direct sur les soins, est avant tout politique et stratégique, sans fondement scientifique. **En effet, des études physiopathologiques peuvent conduire à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques.** L'identification de **facteurs de risque cliniques, génétiques, environnementaux, peut aider à la mise en place de stratégies de prévention.** La comparaison de stratégies diagnostiques ou thérapeutiques déjà en place peut servir à la formulation de **recommandations sur la prise en charge des patients notamment.** Donc, en termes scientifiques, créer une dichotomie entre études observationnelles et études interventionnelles n'a pas beaucoup de sens, car les deux sont complémentaires. Les études interventionnelles sont possibles car des études observationnelles ont déjà déblayé le terrain, et permis d'identifier des hypothèses de recherche (interventionnelle).

En quoi l'Appel à projets financé par le GIRCI et dédié aux DOM (APIDOM) est-il important pour vos établissements ?

La difficulté pour les CHU DOMiens d'émerger au PHRCI au sein de l'inter-région Sud-Ouest Outre-Mer (typologie des études, potentiel d'inclusion, thématiques d'intérêt, taille des équipes, etc.) était un réel frein à leur pleine intégration. **L'APIDOM a été un véritable outil d'incitation à la recherche pour nos investigateurs.** Ils ont vu sélectionner des **projets ancrés dans leur réalité clinique mais aussi adaptés à nos possibilités.** Cet Appel à projets ne doit néanmoins pas être considéré comme une route parallèle sans possibilité d'intégrer la voie principale qui serait celle du PHRCI. On doit plutôt le représenter comme la **voie d'accélération** permettant d'accéder plus facilement aux Appels à projets de plus grande envergure. Le deuxième aspect est le développement des collaborations entre les établissements DOMiens et les autres CHU du GIRCI. En Guadeloupe et en Martinique, nos principaux co-auteurs sur les 30 dernières années sont dans l'Hexagone (fig.2). Mais la part des auteurs issus des sites du GIRCI est encore faible (11 et 18 %). Il faut augmenter nos collaborations intra-GIRCI et c'est dans cet objectif que l'APIDOM a récemment été ouvert à l'association de centres dans l'Hexagone.

Quelle relation avez-vous tous les 4 avec les pays de votre zone géographique en matière de recherche, et comment développer les liens ?

Pr Deloumeaux et Pr Dramé pour les Antilles :

L'intégration des Antilles dans leur environnement géographique caribéen a connu des grandes avancées depuis une dizaine d'années, mais **les difficultés restent nombreuses.** Outre la barrière de la langue, les difficultés de déplacement au sein de la Caraïbe compliquent nos échanges. Il est toujours beaucoup plus facile de se rendre

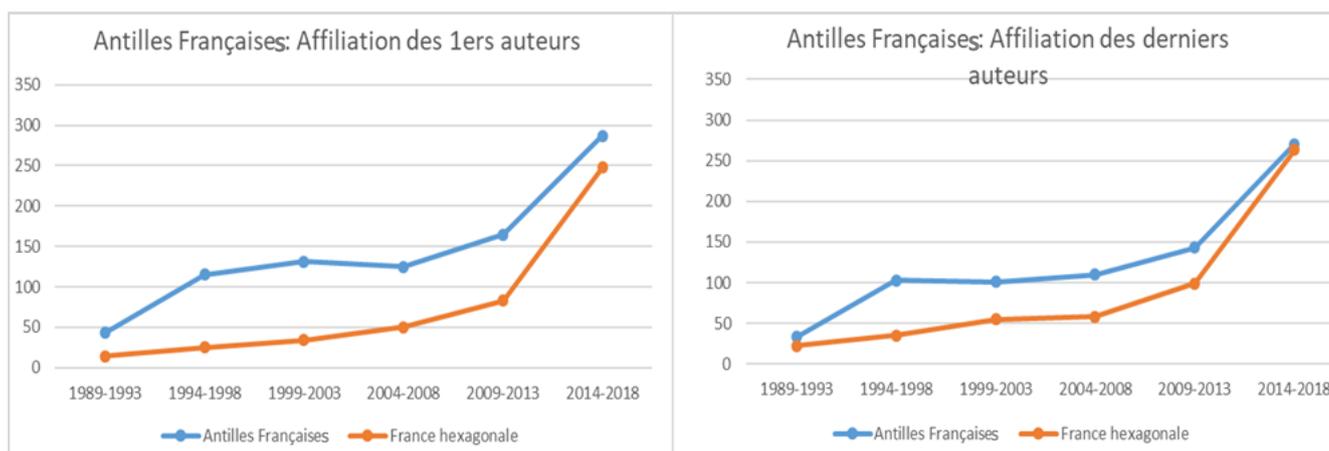


Figure 2 : Evolution du nombre d'articles selon le rang des auteurs (Antilles Françaises ou France Hexagonale) entre 1989 et 2018

à Bordeaux, Toulouse ou Montpellier que d'arriver dans les îles voisines de la Jamaïque, Barbade ou Trinidad ! Par ailleurs, il faut aussi noter qu'historiquement ces îles de la Caraïbe **se tournent plus facilement vers les Etats-Unis** pour des collaborations scientifiques mais aussi des appuis financiers. Néanmoins, les Antilles françaises ont des atouts à faire valoir en termes **d'expertises scientifiques** (centre d'investigation clinique, centres de référence et de compétence) et de **plateaux techniques** (laboratoires experts et centres de ressources biologiques certifiés). Nos thématiques prioritaires identiques à celles de nos voisins caribéens constituent autant de passerelles à utiliser pour inverser cette tendance.

Enfin, les avancées politiques dans les échanges entre ces territoires et nos départements seront les principaux facilitateurs dans les années à venir. La mise en place du programme Interreg Caraïbe sur des fonds européens a ouvert le champ des collaborations et l'intégration de la Martinique et de la Guadeloupe comme membres associés de l'organisation des Etats de la Caraïbe Orientale (OECS) respectivement depuis 2015 et 2019 donnent une assise officielle aux actions menées auparavant de manière individuelle par les chercheurs.

Pr Iacobelli pour La Réunion :

L'intégration de La Réunion dans l'environnement géographique de l'Océan Indien **est très forte avec les pays du premier cercle (Madagascar, Maurice, Comores, Seychelles)** et elle est en train de se consolider avec des pays du deuxième et troisième cercle (Australie). Parmi les coopérations avec ces pays on rappellera : les collaborations scientifiques avec Madagascar sur la thématique des maladies émergentes, de l'interaction infection et maladies chroniques ; la recherche conjointe (Madagascar, Comores, Seychelles) sur les enjeux de la surveillance (veille sanitaire, infection de l'homme et zoonoses) ; le travail comparatif des bases de données périnatales (Réunion, Mayotte et Maurice) ; la collaboration clinique et en recherche sur la simulation périnatale avec les Seychelles ; la formation hospitalo-universitaire des internes de Madagascar (pédiatrie, obstétrique, réanimation et biologie).

La recherche translationnelle sur les biomarqueurs de transition pré-diabète-diabète, bien développée dans la cohorte pré-diabétique réunionnaise, grâce à l'appui de l'UMR INSERM DÉTROIT, s'est enrichie dernièrement d'une collaboration avec le « Baker Institute » de Melbourne

(Australie). Le congrès de recherche en Santé Publique - Océan Indien qui a eu lieu, pour la deuxième fois à La Réunion en 2019, a été l'occasion pour les acteurs et les chercheurs du domaine de la santé de faire le point sur les problématiques de santé dans les territoires ultramarins et de la région Océan Indien et sur l'avancée des recherches.

Pr Nacher pour la Guyane :

Il me semble capital de s'insérer dans notre aire géographique. Certes ce n'est pas facile, il y a très peu de vols vers le Brésil, il n'y en a pas plus vers le Surinam et donc ce sont des missions longues. De plus, malgré le fait que nous soyons Sud-Américains, il est en pratique très compliqué de financer les missions de coopération. Mais il faut surmonter ces difficultés, **identifier des thématiques et des partenaires de collaboration et cultiver ces réseaux.** Cela nous permet de bénéficier d'expertises régionales et cela permet aussi aux collègues des pays voisins de bénéficier des nôtres. La coopération internationale prend du temps, elle nécessite de la persévérance, mais **cela vaut vraiment le coup tant sur le plan humain que scientifique.** Ainsi le réseau de collaboration autour de



Crédit photo :
© Dr Libero Ajello/CDC/CC BY 3.0
Champignon *Histoplasma*
Capsulatum

de l'**Histoplasme** a permis d'aboutir aux premières recommandations OMS/OPS sur le **diagnostic et traitement de l'Histoplasme** ; toujours sur les histoplasmes, des collaborations avec le Brésil, le Venezuela, les USA ont déjà permis de mieux comprendre la phylogénie de ce champignon à travers

l'Amérique du Sud, décrivant ainsi en Guyane 3 nouveaux clades ; sur le **Paludisme chez les orpailleurs illégaux**, les travaux du projet Malakit ont reçu le soutien de l'OMS/OPS et sont un modèle mondial pour la prise en charge des populations mobiles et isolées ; enfin, **sur le VIH**, la collaboration avec la Fiocruz de Rio a permis des collaborations fructueuses avec la Guyane et avec les Antilles. De plus, cela fait une longue liste d'amis à travers le continent qui ont toujours grand plaisir à se retrouver pour des réunions souvent mémorables ; **ces projets constituent ainsi l'un des volets les plus gratifiants de notre exercice professionnel.**



Crédit photo :
© Sanofi Pasteur / CC BY NC ND
Infection par le virus de la Dengue

Appel à Projets Interrégional « recherche clinique ou en population dans l'environnement ultramarin » - APIDOM

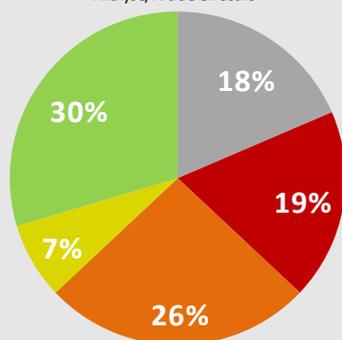
Financé par la MERRI interrégionale et actuellement calé sur un rythme bi-annuel, l'Appel à projets APIDOM est destiné à **promouvoir une recherche clinique de qualité dans les thématiques fortes des DOM, permettant de valider des hypothèses scientifiques**, éventuellement en vue de donner lieu plus tard à un dépôt à des Appels à projets interrégionaux (PHRCI) ou nationaux.

Chiffres clés APIDOM

Depuis 2012, il y a eu **5 éditions** pour un montant total de **1,477M€** ayant permis de financer **27 projets**. Chaque projet est financé à hauteur de 50 k€ à 80 k€ selon qu'il est mono ou multicentrique.

ETAT D'AVANCEMENT PROJETS

- Projets abandonnés
- Autorisations réglementaires
- Inclusions en cours
- + 50 % inclusions réalisées
- Analyse/Article en cours



Partage d'expérience d'un porteur de projet



Dr Michel ANDRE
CHU de La Réunion

Projet EPIMURE (APIDOM 2017) - Financement obtenu : 49 963 €
Détermination du taux de mutations du gène de l'EGFR dans les carcinomes épidermoïdes broncho-pulmonaires diagnostiqués dans la population réunionnaise

Comment est née l'idée de votre projet ?

Tout est parti d'une étude épidémiologique effectuée à La Réunion sur le cancer broncho-pulmonaire. Nous avons pu constater une fréquence importante de ce cancer du non fumeur et la fréquence importante de mutations EGFR (2 fois plus) dans notre population vis-à-vis de l'Hexagone.

Parmi les hypothèses, on avait retenu la possibilité de mutation en rapport avec l'origine ethnique des patients, qui est très mixée avec un certain nombre de patients venant du Sud-Est asiatique et notamment du sous-continent indien où les fréquences des mutations EGFR sont plus importantes. Dans ce contexte, l'étude bibliographique nous avait permis de mettre en évidence au sein de la population indienne, une plus grande fréquence des mutations EGFR dans le sous-type histologique épidermoïde, ce qui n'est pas rencontré habituellement en population caucasienne.

Nous avons donc proposé d'explorer ce phénomène dans une population qui pourrait avoir des caractéristiques comparables à celle d'une population d'origine indienne : un taux de mutation EGFR pour les carcinomes épidermoïdes plus important pouvait justifier d'une

recherche systématique dans la population réunionnaise, et impacter notre future prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Où en êtes-vous de sa réalisation ?

Les inclusions ont démarré depuis le 1^{er} janvier 2020, et sont prévues pendant 2 ans. La courbe d'inclusion est satisfaisante, même si un petit peu en dessous du taux d'inclusion prévu.

Quelles ont été vos difficultés ?

Pas de grosses difficultés pour ce projet réalisé dans le cadre de l'APIDOM. La rédaction du protocole s'est faite conjointement avec les cliniciens et l'équipe de soutien méthodologique, qui nous aide encore ainsi que l'équipe des ARC pour l'inclusion de patients.

Quel conseil donner aux porteurs de projets qui veulent se lancer ?

Si on a une idée, et en particulier si elle est spécifique dans le cadre des Outre-Mers, ne pas hésiter à présenter un dossier, à être réactif lorsqu'il y a des Appels à projets, et on bénéficiera ensuite de l'aide importante des structures institutionnelles.

FOCUS

**Pr Mathieu NACHER**

Chef du pôle Santé Publique et Recherche

Où en êtes-vous de votre structuration en matière de recherche ?

Le CIC a toujours été soutenu localement car les administrations sont bien conscientes de l'importance de la recherche pour l'attractivité et le développement. Le soutien national par contre a été moindre, contrairement aux autres DOM, il n'y a pas de financement DRCI, le CRB Amazonie ne bénéficie pas de MERRI. **L'espoir du CHU c'est aussi de pouvoir accéder à ces financements.** Le CIC est intégré dans un grand **pôle Santé Publique Recherche qui inclut le COREVIH et les centres délocalisés de prévention et de soins, un réseau unique de postes de santé couvrant les communes les plus isolées en pays Amérindien et Noir Marron.**

Nous faisons essentiellement de la **recherche observationnelle**, recherche qui en Guyane est capitale et

amène du changement car l'application mécanique des plans nationaux de santé publique est impossible sans adaptation au contexte guyanais. Récemment avec l'aide de l'ARS nous avons individualisé une **aile promotion et avons amorcé un virage vers la recherche interventionnelle.** Une mission de la DRCI de l'APHP est venue nous aider à constituer une feuille de route pour structurer la recherche dans un contexte d'évolution rapide.

La construction du CHU de Cayenne va-t-elle impacter la recherche, comme on peut s'y attendre ?

La livraison fin 2021 d'un bâtiment enseignement recherche de 2400m², avec des lits de recherche clinique, va nous offrir un formidable outil de travail pour aider à faire naître le CHU demandé par la population, mais aussi nous permettre de créer un pôle européen de recherche et formation en « Santé globale » et médecine tropicale, une ambition peut-être pas si folle que ça...

Crédit photo : CH de Cayenne

RETOUR SUR...


**LA PAROLE
AUX ORGANISATRICES**

Pr Catherine MARIMOUTOU, Méthodologiste
Pr Silvia IACOBELLI, Coordonnatrice médicale DRCI
Manuella POTHIN, Directrice de la recherche

Comment avez-vous relevé le défi d'organiser un congrès d'une telle ampleur à La Réunion ?

Le travail a commencé un an avant. Nous avons eu la chance d'avoir une subvention européenne qui nous a permis de louer des locaux adéquats dans le beau Musée Stella Matutina à St Leu et de faire venir des intervenants de toute la zone. Le taux de participation (300 personnes) a été au-delà de nos prévisions : ce fut un énorme succès !

L'Océan Indien représente-t-il une zone particulièrement vulnérable en matière de santé ?

Bien sûr et pour plusieurs raisons : il existe un lien fort entre **vulnérabilité en santé et vulnérabilité économique**, et malheureusement le niveau économique à La Réunion et encore plus dans la région Océan Indien est bien plus bas que dans l'Hexagone. De plus, La Réunion comme les autres territoires ultramarins est une zone de transition épidémiologique entre les pays socio-économiquement défavorisés et les pays riches, dont les populations à la fois jeunes et vieillissantes, sont affectées par des pathologies dites de civilisation (diabète, hypertension, cancer), ainsi qu'un fort taux de natalité dans un contexte de grossesses à



risque et de circulation accélérée d'agents pathogènes. Les sessions ont porté sur les enjeux prioritaires de santé que sont les maladies métaboliques et chroniques, les maladies infectieuses, la périnatalité, mais aussi sur les vulnérabilités psychiques de l'adolescent et de la personne âgée, ainsi que celles induites par une consommation d'alcool à risque, et leur conséquence en termes d'alcoolisation foetale.

Comment lutter contre ces inégalités si difficiles à accepter ?

Le congrès s'est conclu sur une session d'échanges entre les chercheurs et les décideurs, tous acteurs de la santé de la région Océan Indien. Cette session a permis de souligner l'importance de la prévention et de la formation avec en perspective un partage d'expertise et d'enseignement au niveau régional dans ces domaines.



Crédit photos : CHU de la Réunion

GIRCI SOHO NEWS 12

Directeur de la publication - Rédacteur en chef :
Dr Christine Lassalle

Comité de rédaction :

Pr Philippe Van de Perre, Zoé Pasquier, Sophie Granier, Muriel Tauzin, Cédric Contaret, Ludvine Poignie, Sabrina Lodin, Christine Rambhojan, Christine Delonca, Emilie Desnouveau, Emmanuelle Texier, Emilie Techer, Sofiane Saada, Vanessa Basque, Margot Lamothe

Maquette : Olivier Periot

Impression : SODAL