

CURRICULUM VITAE

TITRES ET TRAVAUX

Professeur Eric BELLISSANT

31 Mai 2012

SOMMAIRE

Etat civil	Page	3
Cursus général	Page	3
Présentation Générale	Page	4
Diplômes	Page	9
Titres Hospitaliers	Page	10
Titres Hospitalo-Universitaires	Page	10
Distinctions	Page	10
Responsabilités Hospitalières	Page	11
Responsabilités Universitaires	Page	11
Cursus Hospitalier et Hospitalo-Universitaire	Page	12
Activités d'Enseignement	Page	14
Activités de Recherche	Page	18
Activités Hospitalières	Page	24
Contrats de Recherche	Page	29
Encadrement de Travaux de Recherche	Page	37
Publications	Page	40
Mémoires - Thèses	Page	54
Participation à des jurys de doctorats d'université, d'HDR, ou de recrutements	Page	55
Sociétés Savantes	Page	58
Responsabilités Administratives et Scientifiques	Page	58
Missions d'expertises nationales ponctuelles	Page	59
Références des décrets, arrêtés ou décisions de nomination ou de promotion	Page	60

ETAT CIVIL

- Nom : BELLISSANT
- Prénom : Eric
- Situation professionnelle : PU-PH

CURSUS GENERAL

- Baccalauréat, Série C, Académie de Rennes, 1978.
- Etudes médicales à la faculté de Rennes (1978-1985).
 - Premier et deuxième cycles entre 1978 et 1984.
 - Certificat de Synthèse Clinique et Thérapeutique en 1985.
- Interne des Hôpitaux de Paris (1986-1989).
- Attaché des Hôpitaux de Paris et Thésard du Ministère de la Recherche (1989-1991).
- Assistant Hospitalier Universitaire, CHU de Rennes (1991-1994).
- Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier, CHU de Rennes (1994-1997).
- Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, CHU de Rennes (depuis le 1/9/97).
 - 2^{ème} classe du 01/09/97 au 31/08/2008
 - 1^{ère} classe depuis le 01/09/2008.

PRESENTATION GENERALE

Si mon intérêt pour le médicament remonte à l'enseignement de pharmacologie reçu en DCEM I à Rennes, c'est à l'issue de ma première année d'internat de spécialité à Paris que j'ai décidé de m'investir dans la pharmacologie clinique.

Pour atteindre cet objectif, je me suis d'abord formé en informatique, en biostatistiques et en méthodologie de la recherche clinique et j'ai suivi le DEA de Biomathématiques du Pr Valleron (1988). Simultanément, j'ai passé 3 semestres dans le Département de Biostatistique et Informatique Médicale du Pr Chastang où j'ai pu participer à la planification et à l'analyse d'essais thérapeutiques de phase III et réaliser un travail de recherche qui m'a conduit à adapter deux méthodes séquentielles aux essais de phase II en cancérologie. Dans un deuxième temps, je me suis formé en pharmacologie et j'ai suivi le DEA de Pharmacologie Expérimentale et Clinique du Pr Cheymol (1989). Simultanément, j'ai passé 3 années dans le service de pharmacologie clinique du Pr Giudicelli où j'ai pu participer à la réalisation de protocoles de pharmacologie cardiovasculaire tant chez le volontaire sain (phase II A) que chez l'insuffisant cardiaque (phase II B) avec le Dr Thuillez. J'ai aussi commencé, dès cette époque, à m'intéresser aux relations existant entre les concentrations plasmatiques des molécules étudiées et les effets simultanément observés et ces travaux ont fait l'objet de mon Doctorat d'Université en Pharmacologie (1994). Cette formation m'a conduit à valider le DESC de Pharmacologie Clinique et Evaluation des Thérapeutiques (1990), puis à obtenir, dans le laboratoire de pharmacologie du CHU de Rennes, un poste d'AHU en 1991, un poste de MCU-PH en 1994 et un poste de PU-PH en 1997.

L'accès à des fonctions hospitalo-universitaires m'a alors conduit à étendre le champ de mes activités, notamment dans le domaine de l'enseignement et dans le domaine hospitalier.

Sur le plan de l'enseignement, j'ai organisé plusieurs enseignements de Pharmacologie et de Méthodologie. Le premier enseignement, pour lequel j'ai obtenu une habilitation personnelle dès 1993, était un C2 de Méthodes en Pharmacologie Clinique (1993-1999) de la première MSBM dont l'enseignement était centré sur la méthodologie des essais de phases I, II et III, la pharmacocinétique et la modélisation cinétique-dynamique. J'ai complété cette offre de formation, à partir de 1997, par la mise en place d'un DU de Méthodes en Pharmacologie Clinique et Evaluation Thérapeutique de 152 heures (1997-2005). Parallèlement, je me suis investi dans la mise en place et l'organisation de différentes formations à la recherche sur le médicament et j'ai ainsi obtenu l'habilitation pour le Certificat de Pharmacologie Générale et Approfondie du DPRBM (1998-1999) puis, dans le cadre de la seconde MSBM (1999-2004), les habilitations pour le Certificat de Pharmacologie Cellulaire, Pharmacocinétique et Pharmacogénétique (en collaboration avec l'un des Professeurs de Pharmacologie de la Faculté de Pharmacie) et le Certificat de Méthodes en Recherche Clinique et Epidémiologique (en collaboration avec le Professeur de Santé Publique de la Faculté de Médecine). Simultanément, j'ai mis en place et organisé différentes formations initiales sur le médicament au titre des Enseignements Complémentaires : Physiologie-Pharmacologie Spécialisée I et II (1995-1999), Pharmacologie Spécialisée (1999-2000), Physiologie-Pharmacologie Spécialisée (depuis 2000). Il s'agit d'enseignements de 40 heures qui viennent compléter l'enseignement de base en DCEM I. Enfin, depuis 1997, j'ai pris la responsabilité de l'organisation de l'enseignement de la Pharmacologie de DCEM I. Celui-ci comporte à l'heure actuelle 70 heures dont 56 heures de cours et 14 heures de travaux dirigés. En 2010, j'ai mis en place et organisé, avec l'un des Professeurs de Pharmacologie de la Faculté de Pharmacie, l'UE 6 « Initiation à la connaissance du médicament » pour la PACES. La mise en place de la réforme des études médicales s'est poursuivie en 2011 avec l'organisation de l'UE « Bases moléculaires, cellulaires et tissulaires des traitements médicamenteux » et de nombreuses UE intégrées dans lesquelles la pharmacologie intervient en L2 et en L3.

En 2005, la mise en place du LMD à l'Université de Rennes 1 m'a permis de poursuivre le développement d'une véritable formation à la recherche avec l'élaboration d'un master 2 à finalité recherche intitulé « Modélisation en Pharmacologie

Clinique et Epidémiologie ». En pratique, j'ai monté cette formation en collaboration avec des enseignants des Universités d'Angers, de Nantes (universités co-habilitées) et de Tours. Les objectifs sont de former des chercheurs ou des professionnels de haut niveau capables non seulement de concevoir et d'analyser de façon approfondie des données de tous types de protocoles de recherche clinique (pharmacologie clinique, essai thérapeutique) et épidémiologique (recherche étiologique, évaluation de méthodes diagnostiques, recherche de facteurs pronostiques), mais aussi de développer une recherche méthodologique adaptée à ces différents domaines.

En 2007, j'ai repris le dossier en vue du contrat quadriennal 2008-2011. J'ai intégré dans l'équipe pédagogique des collègues de l'Université de Bretagne Occidentale pour constituer un master interrégional avec un périmètre proche de celui de l'interrégion d'internat et de la DIRC Ouest. Simultanément, le Conseil de l'UFR des Sciences Médicales, sur proposition du Doyen, m'a confié la mission de coordonner l'ensemble du dossier porté par la Faculté de Médecine (avec un parcours de master 1 et 3 spécialités de master 2) dans le cadre de la demande d'habilitation d'une mention « Santé Publique » par l'Université de Rennes 1 (Conseil du 25/06/2007). Dans le même temps, l'UFR de Sciences Economiques, l'Institut des Etudes Politiques (IEP), l'Institut de Préparation à l'Administration Générale (IPAG) et l'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique (EHESP) montaient, pour cette même mention, un dossier similaire dans leurs domaines respectifs (avec là aussi un parcours de master 1 et 3 spécialités de master 2). Le Vice-président du CEVU m'a alors confié la mission de coordonner et de porter l'ensemble du dossier de cette mention « Santé Publique » au nom de l'Université de Rennes 1. Le dossier a été évalué par l'AERES (la mention a été évaluée « A », et 5 des 6 spécialités, dont celle que j'ai proposée, ont aussi été évaluées « A », la sixième spécialité ayant été évaluée « B ») et la DGES a donné un avis favorable au dossier avec une habilitation de la formation pour 4 ans.

En 2010, j'ai repris le dossier en vue du contrat quinquennal 2012-2016. La mention Santé Publique a vu la création de 5 nouvelles spécialités. Elle est maintenant organisée en 3 parcours de master 1 (Sciences Médicales proposant 20 UE spécifiques, Sciences Sociales proposant 21 UE spécifiques, Gouvernance proposant 10 UE spécifiques) qui préparent à 10 spécialités de master 2. Cette nouvelle organisation, qui fait intervenir de multiples collaborations, se met en place pour être opérationnelle à la rentrée 2012. Simultanément, l'organisation de la spécialité de master que je coordonne a été fortement revue avec la création de nouvelles UE. La demande d'habilitation de la spécialité a été étendue aux universités de Poitiers et de Tours pour atteindre un périmètre interrégional identique à celui des Hôpitaux Universitaires du Grand Ouest (HUGO) et correspondant au périmètre de formation des internes, de la DIRC et du Cancéropôle.

Sur le plan de la recherche, j'ai poursuivi mes travaux en pharmacologie clinique cardiovasculaire chez le volontaire sain et chez l'insuffisant cardiaque par des études pharmacodynamiques et des travaux de modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique. Simultanément, j'ai développé, avec l'aide d'une collègue MCU-PH, un secteur de recherche expérimental cardiovasculaire à la faculté, d'abord *in vitro* (sur vaisseaux isolés à partir de 1993), puis *in vivo* (sur deux modèles animaux d'insuffisance cardiaque, à partir de 1997, et de choc septique, à partir de 2005) et, en collaboration avec des équipes de réanimation médicale (Garches, Limoges, Meaux) et chirurgicale (Rennes), un axe de recherche clinique en réanimation centré sur la pharmacologie du choc septique. Cet axe de recherche a notamment permis d'obtenir 4 PHRC nationaux dont deux à très haut niveau de financement (4.536 KF en 1997, 787 KEuros en 2007) et de produire 24 publications internationales dont 18 articles originaux, 3 lettres et 3 articles de synthèse. Sur le plan institutionnel, cette politique m'a permis de constituer une équipe de recherche qui s'est intégrée dès 1996 dans une UPRES EA (1263 puis 3194) et d'accueillir plusieurs DEA et Thésards, aussi bien dans le domaine expérimental que clinique. Sur le plan quantitatif, ces activités de recherche ont abouti à 97 publications internationales dont 20 en 1^{er} auteur, 21 en 2^{ème} auteur, 5 en 3^{ème} auteur, 1 en avant-dernier auteur, et 42 en dernier auteur. Ces publications se distribuent de la manière suivante : 28 en pharmacologie clinique, 2 en pharmacologie biologique, 12 en pharmacologie expérimentale, 22 en essais thérapeutiques, 9 en recherche clinique, 4 en méta analyses, 7 en méthodologie, 7 en articles de synthèse sur mes sujets de recherche et 6 lettres. Sur la plan qualitatif, on note 7 publications en rang de leader dans des revues généralistes à très fort facteur d'impact : 3 dans le JAMA (IF=30.0) en 2000, 2002 et 2009, et 4 dans le Lancet (IF=33.6) en 2000, 2005, 2007 et 2007.

Sur le plan hospitalier, j'ai mis en place et développé une activité d'aide à la planification, au suivi et à l'analyse d'essais thérapeutiques multicentriques. Cette activité, officialisée dès 1994 avec la création d'une Unité de Pharmacologie Clinique comportant alors 1 MCU-PH et 1 AHU, s'est progressivement développée grâce aux moyens obtenus dans le cadre d'appels d'offres institutionnels (25 PHRC, dont 17 nationaux et 2 interrégionaux, obtenus sur des projets dont j'avais assuré la méthodologie entre 1994 et 2011, un STIC en 2007 de 1,857 millions d'Euros, 1 STIC en 2008, 4 contrats avec l'ANRS dont un de 2,390 millions d'Euros et 1 à 1,036 millions d'Euros, des contrats avec l'INSERM, la FRM...). A partir de 1997, j'ai souhaité étendre le service rendu à tous les domaines de la recherche clinique avec la création d'un Centre d'Investigation Clinique (CIC). Mon projet proposait la création d'une structure entièrement dévolue à la recherche clinique et associant une unité méthodologique et biométrique, une unité d'investigation, et une unité bio-analytique. Il a immédiatement bénéficié d'un fort soutien institutionnel. Au niveau du CHU, le projet a été classé comme priorité du volet recherche du projet médical, dans le projet d'établissement 2000-2004. Cette orientation a permis l'obtention de moyens spécifiques auprès de l'ARH (PH, infirmières, ...) et de la Direction Générale (attribution de locaux). Au niveau de l'Université, le projet a été soutenu dans le cadre du Contrat de Plan Etat-Région 2000-2006 avec un financement de 8,8 millions de Francs. En 2002, la labellisation du CIC par l'INSERM a entraîné, à côté de l'Unité de Pharmacologie Clinique, la création *de novo* d'une Unité d'Investigation Clinique et d'un laboratoire spécifique (Laboratoire CIC) auquel a été rattaché un Centre de Ressources Biologiques Humaines (CRBH), lui aussi labellisé par l'INSERM. A la fin 2003, l'évaluation à mi parcours s'est traduite par la reconduction de la labellisation INSERM pour 4 ans. A la fin 2007, l'évaluation à 6 ans s'est traduite par une note « A » et une nouvelle reconduction de la labellisation INSERM pour 4 ans. La structure, dont j'étais Médecin Co-Coordonnateur, comportait alors 70 personnes. Depuis janvier 2012, j'assure seul la coordination du CIC. Pour le nouveau contrat, j'ai proposé une réorganisation reposant sur 6 unités support (Investigation clinique, Méthodologie des essais thérapeutiques, Pharmacovigilance et pharmaco-épidémiologie, Biométrie, Laboratoire CIC, Centre de Ressources Biologiques), transversales, directement issues des unités du contrat précédant, et permettant la conception, la réalisation, le suivi, et l'analyse de tout type de projet de recherche clinique ou translationnelle, et sur 7 équipes thématiques (Fer et métabolismes, Maladies infectieuses à Gram+, Modélisation pharmacocinétique (PK) et pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK/PD), Neurosciences cliniques, Pédiatrie, Pharmacologie du sepsis et choc septique, et Syndromes lympho-prolifératifs), la plupart créées *de novo*, développant, au sein du CIC, des projets de recherche spécifiques dans un axe bien identifié en collaboration directe avec une ou plusieurs unités de recherche labellisées du site et en appui sur un ou plusieurs services cliniques du CHU. Cette nouvelle organisation, qui fédère plus de 110 personnes, a été évaluée par l'AERES et validée par l'Inserm pour le contrat quinquennal 2012-2016, le bilan et le projet ayant été tous les deux évalués A+.

Depuis 2007, l'organisation générale de la Pharmacologie hospitalo-universitaire du CHU de Rennes a connu des évolutions importantes en raison du décès du Pr. Allain, survenu en Novembre 2006, et de la mise en place des pôles hospitaliers, survenue en Janvier 2007. Sur le plan universitaire, j'ai été nommé responsable de la discipline et Directeur du Laboratoire de Pharmacologie Expérimentale et Clinique de la Faculté de Médecine (Conseil de l'UFR des Sciences Médicales du 05/02/2007). Sur le plan hospitalier, le maintien du service a été plus délicat dans la mesure où il était prévu de répartir les 4 Unités Fonctionnelles (UF) qui le constituaient sur 3 pôles différents : le pôle « Recherche – Santé Publique » pour l'UF de Pharmacologie Clinique et l'UF Laboratoire CIC, le pôle « Molécules » pour l'UF de Pharmacologie Biologique, et le pôle « Pharmacie – Vigilances » pour l'UF de Pharmacovigilance. Après 4 ans et demi de négociations et de restructurations successives, le service de Pharmacologie, dont je suis Chef de Service depuis 2007 (CME du 20/03/2007), est actuellement organisé sur 2 pôles avec une partie clinique comportant 3 UF (Pharmacovigilance, Essais thérapeutiques, Biométrie) localisée dans le pôle fédératif de « Recherche Clinique » et une partie biologique comportant 1 UF (Pharmacologie Biologique et Pharmacogénétique) localisée dans le pôle de « Biologie ». En parallèle de ces évolutions hospitalières, j'ai été nommé Directeur du Centre Régional de Pharmacovigilance de Rennes (nomination au 01/09/2007).

Simultanément à ce travail de structuration, j'ai obtenu, en Juillet 2007, le maintien du second poste de PU-PH en Pharmacologie pour recruter un médecin dans le but de développer la pharmacovigilance et de débiter une activité de pharmaco-épidémiologie (nomination sur ce poste du Pr Emmanuel Oger, médecin DES de Médecine Interne, ancien PU-PH de Thérapeutique, en Septembre 2008). Parallèlement, j'ai obtenu, en Septembre 2007, le prêt pour un an et demi d'un poste d'AHU pour recruter une pharmacienne dans le but de mettre en place une activité de pharmacogénétique et d'assurer le renouvellement de l'encadrement de l'UF de Pharmacologie Biologique au départ en retraite de sa responsable prévu en 2012 (nomination sur ce poste de Marie-Clémence Verdier, pharmacien DES de Pharmacie Spécialisée et ancienne interne lauréate du service, en Novembre 2007).

Les révisions des effectifs hospitalo-universitaires suivantes m'ont permis de poursuivre le renouvellement des cadres du service avec l'obtention :

- en Juillet 2008, du redéploiement d'un poste de MCU-PH pour promouvoir notre AHU en Pharmacologie Clinique (nomination sur ce poste du Dr Bruno Laviolle, médecin DES de Santé Publique, en Septembre 2009, le poste ayant été obtenu par anticipation de la libération, en Septembre 2011, du poste de MCU-PH en Pharmacologie Biologique occupé par Danielle Pape),
- en Juillet 2010, de la création d'un poste de PHU pour prolonger la formation de notre AHU en Pharmacologie Biologique (nomination sur ce poste de Marie-Clémence Verdier en Mai 2011), et
- en Juillet 2011, le maintien du second poste de MCU-PH en Pharmacologie Biologique pour recruter notre PHU (nomination sur ce poste de Marie-Clémence Verdier prévue en Septembre 2012).

Le service hospitalier ainsi structuré comporte actuellement 50 personnes : 2 PU-PH, 3 MCU-PH, 1 MCF en 39^{ème} section, 1 PHU, 2 PH, 7 praticiens attachés, 2 pharmaciens assistants spécialiste des hôpitaux, 1 ingénieur chef de projet, 6 internes (3 de médecine spécialisée, 1 de médecine générale, 2 de pharmacie dont 1 en année-recherche DIRC Grand Ouest), 1 ingénieur biostatisticien, 3 data managers, 13 assistants de recherche clinique, 3 techniciens de laboratoire, 1 aide de laboratoire, et 4 secrétaires. Trois personnels universitaires apparaissent aussi à l'organigramme du service en raison de leur implication dans des missions de recherche clinique : 1 ingénieur biostatisticien et 2 adjoints techniques.

Sur le plan institutionnel, mon implication dans la recherche a été à l'origine de mon élection au Conseil Scientifique de la Faculté de Médecine (1^{er} mandat : 1993-1997 ; 2^{ème} mandat : 2001-2005 ; 3^{ème} mandat : 2005-2009 ; 4^{ème} mandat : 2009-2013) et, dans un second temps, au Conseil Scientifique de l'Université de Rennes 1 (1^{er} mandat : 2005-2009 ; 2^{ème} mandat : 2008-2012). Depuis 2001, je suis Vice-président du Conseil Scientifique de la Faculté de Médecine. Cette position, qui entraîne mon appartenance au Bureau du Doyen, me permet de m'impliquer dans la politique scientifique de l'établissement (via notamment l'évaluation des candidats lors de la révision annuelle des effectifs hospitalo-universitaires et des demandes d'inscription à l'HDR, l'évaluation des projets soumis dans le cadre des appels d'offres du Conseil Scientifique de la Faculté de Médecine et du BQR, et l'organisation de l'évolution quadriennale des équipes de recherche). Cette implication s'est renforcée pendant mes deux mandats au Conseil Scientifique de l'Université avec pour conséquence une meilleure coordination des politiques scientifiques de la Faculté de Médecine et de l'Université de Rennes 1. Au cours de la même période, j'ai aussi été élu au Comité de la Recherche Clinique (COREC) qui est le Conseil Scientifique de la DRC (1^{er} mandat : 1995-1999 ; 2^{ème} mandat : 2003-2007 ; 3^{ème} mandat : 2008-2012, 4^{ème} mandat : 2012-2016), et, lors de mon 2^{ème} mandat, au Bureau du Président du COREC. Cette position me permet de m'impliquer dans la politique de recherche clinique de l'établissement (via notamment l'évaluation des projets de recherche soumis à l'appel d'offres de la DRC et du PHRC et l'organisation de la gestion de la recherche clinique sur le site). J'ai aussi été nommé, sur proposition du Président de l'Université de Rennes 1, membre du Comité de la Recherche Biomédicale et en Santé Publique (CRBSP) du CHU de Rennes et de l'Université de Rennes 1 (2007-2011). Ces différentes fonctions institutionnelles, parfaitement complémentaires, me permettent de jouer un rôle dans la politique de recherche de l'établissement, aussi bien dans sa composante universitaire qu'hospitalière. Par ailleurs, je suis coordinateur, depuis 2005, du réseau B de la DIRC Ouest « Veille réglementaire et Ethique, Assurance Qualité, Vigilance » et j'ai été membre entre 2006 et 2011 de la Commission

d'Evaluation Scientifique de la DIRC Ouest. Je suis aussi membre, depuis 2007, de la Commission Recherche Clinique de l'Inserm et du Conseil Scientifique et Technique du CeNGEPS ce qui me permet de m'impliquer dans la politique nationale de la recherche clinique. Enfin, en 2008, j'ai été nommé au Comité National de la Recherche Clinique (CNRC) avec en corollaire, chaque année, une activité d'évaluation d'une quinzaine de dossiers soumis au PHRC national à partir de 3 expertises pour chaque dossier, à la Commission Scientifique Spécialisée (CSS) n°7 de l'Inserm avec en corollaire, chaque année, l'évaluation des unités de recherche de l'Inserm, l'évaluation des dossiers des candidats à des postes de chargés de recherche ou de directeurs de recherche de l'Inserm et l'évaluation des dossiers de demandes de promotions des chargés de recherche ou des directeurs de recherche de l'Inserm, et à la Commission d'évaluation des CIC avec l'évaluation des dossiers de CIC-EC en demande de re-labellisation en 2008 et l'évaluation du CIC de Lille en demande de re-labellisation en 2011.

Mes objectifs pour la période 2012-2016 sont :

- sur le plan hospitalier : poursuivre le développement de la pharmacogénétique avec la MCU-PH recrutée en 2012 et de la pharmacovigilance-pharmaco-épidémiologie avec le PU-PH recruté en 2008,
- sur le plan universitaire : de donner au master que je coordonne une visibilité nationale par la qualité de la formation délivrée et de l'encadrement dans les équipes de recherche,
- sur le plan de la recherche : de poursuivre le développement de nos activités sur la pharmacologie du choc septique avec l'objectif de demander, à moyen terme, une labellisation d'Unité INSERM en association avec les autres équipes françaises ayant une visibilité internationale sur ce sujet,
- sur le plan de la structuration de l'équipe hospitalo-universitaire : de poursuivre le travail accompli en demandant
 - i) la création, à la révision des effectifs 2013, d'un poste de MCU-PH en pharmacologie, la partie universitaire du poste étant apportée par un poste de MCF mono-appartenant localisé à la faculté de Pharmacie, la partie hospitalière étant localisée dans l'Unité de Pharmacologie Biologique et Pharmacogénétique, ii) la promotion sur un poste de PU-PH, à la révision des effectifs 2014, du MCU-PH recruté en 2009 en pharmacologie clinique (le poste de MCU-PH sera redonné à la communauté), et iii) le remplacement, à la révision des effectifs 2015, du MCU-PH amené à faire valoir ses droits à la retraite. Cette politique de recrutements permettra, en 2016, d'avoir 3 PU-PH et 3 MCU-PH stabilisant l'encadrement hospitalo-universitaire dans les dimensions clinique, biologique et vigilance de la discipline.

DIPLOMES

- Certificat d'Informatique Générale (Maîtrise de Biologie Humaine)
Faculté de médecine Pitié Salpêtrière (Université Paris 6), 1987.

- Diplôme de Statistique Appliquée à la Médecine, option Recherche Clinique (C.E.S.A.M.)
(Méthodologie statistique et Statistique Appliquée à la Recherche Clinique)
Université Paris 6, 1988.

- D.E.A. de Biomathématiques (Pr Valleron), Mention Bien
Université Paris 7, 1988.

- Maîtrise de Pharmacologie (Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales)
Faculté de médecine Lariboisière Saint-Louis (Université Paris 7), 1989.
C1 : Certificat de Pharmacologie Générale (Pr Lechat)
Faculté de médecine Lariboisière Saint-Louis (Université Paris 7), 1988.
C2 : Certificat de Pharmacologie Cardio-vasculaire et Respiratoire (Pr Advenier)
Faculté de médecine Paris Ouest (Université Paris V), 1988.
C3 : Equivalence (internat de spécialité).

- D.E.A. de Pharmacologie Expérimentale et Clinique (Pr Cheymol), Mention Très Bien
Université Paris 6, 1989.

- Thèse de Doctorat en Médecine, Mention Très Honorable, Médaille d'argent
Faculté de médecine Xavier Bichat (Université Paris 7), 1989.

- D.E.S. de Santé Publique et Médecine Sociale
Faculté de médecine Xavier Bichat (Université Paris 7), 1989.

- D.E.S.C. de Pharmacologie Clinique et Evaluation des Thérapeutiques
Faculté de médecine Xavier Bichat (Université Paris 7), 1990.

- Thèse de Doctorat d'Université, Spécialité Pharmacologie, Mention Très Honorable
Université Paris 6, 1994.

- Habilitation à Diriger des Recherches
Université de Rennes 1, 1995.

TITRES HOSPITALIERS

- Interne des Hôpitaux de Paris (concours 1985) : du 1^{er} Mai 1986 au 31 Octobre 1989.
- Attaché des Hôpitaux de Paris : du 1^{er} Novembre 1989 au 31 Octobre 1991.
- Attaché des Hôpitaux de Rennes : 1^{er} Septembre 1991 au 31 Octobre 1991.

TITRES HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

- Assistant Hospitalo-Universitaire, CHU de Rennes - Université de Rennes 1
Du 1^{er} Novembre 1991 au 31 Août 1994 (Poste 483 ASM 785).
- Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier stagiaire, CHU de Rennes - Université de Rennes 1
Du 1^{er} Septembre 1994 au 31 Août 1995 (Poste 483 MCF 0414).
- Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier titulaire, CHU de Rennes - Université de Rennes 1
Du 1^{er} Septembre 1995 au 31 Août 1997 (Poste 483 MC-PH 0414).
- Professeur des Universités – Praticien Hospitalier titulaire 2^{ème} classe, CHU de Rennes - Université de Rennes 1
Du 1^{er} Septembre 1997 au 31 Août 2008 (Poste 483 PU-PH 0187).
- Professeur des Universités – Praticien Hospitalier titulaire 1^{ère} classe, CHU de Rennes - Université de Rennes 1
Depuis le 1^{er} Septembre 2008 (Poste 483 PU-PH 0187).

DISTINCTIONS

- Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques (Nomination par le 1^{er} Ministre par décret du 8 Octobre 2008).
- Titulaire de la Prime d'Excellence Scientifique (PES) depuis 2009.

RESPONSABILITES HOSPITALIERES

- Responsable de l'Unité Fonctionnelle « Pharmacologie Clinique » du Service de Pharmacologie, CHU de Rennes
Depuis le 1^{er} Avril 1996
- Chef du Service de Pharmacologie Clinique et Biologique, CHU de Rennes
Depuis le 20 Mars 2007
- Directeur du Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU de Rennes
Depuis le 1^{er} Septembre 2007

RESPONSABILITES UNIVERSITAIRES

- Enseignement

- Coordonnateur de l'ensemble des enseignements de la 3^{ème} année de médecine (DCEM I) : 1997-2001.
- Responsable des enseignements de Pharmacologie de la 3^{ème} année de médecine (DCEM I) : depuis 1997.
- Responsable du Master 2 R « Modélisation en Pharmacologie Clinique et Epidémiologie » : depuis 2005.
- Coordinateur de la mention « Santé Publique » du master de l'Université de Rennes 1 : depuis 2008.

- Recherche

Responsable de l'axe « Pharmacologie » de l'UPRES « Electrophysiologie et Hémodynamique de l'Insuffisance Cardiaque » (UPRES EA 1263), Université de Rennes 1 : 1996-1999.

Responsable de l'axe « Pharmacologie » de l'UPRES « Groupe de Recherche CardioVasculaire » (UPRES EA 3194), Université de Rennes 1 : 2000-2003 et 2004-2007.

- Médecin Délégué du CIC INSERM 0203, CHU de Rennes - Université de Rennes 1 : 2002-2007.
- Médecin Coordinateur Adjoint du CIC INSERM 0203, CHU de Rennes - Université de Rennes 1 : 2008-2011.
- Directeur du CIC INSERM 0203, CHU de Rennes - Université de Rennes 1 : depuis 2012.

- Laboratoire de Pharmacologie Expérimentale et Clinique

Directeur du Laboratoire de Pharmacologie Expérimentale et Clinique

Responsable universitaire de la discipline

Depuis 2007 (nomination au Conseil d'Administration de l'UFR des Sciences Médicales le 05/02/07).

CURSUS HOSPITALIER ET HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**1. Externat**- 1982

Remplacements et gardes, F.F.I. au Centre Anti-Poisons (Pr Curtès).
Hôpital de Pontchaillou, CHU de Rennes (35).

- Avril 1983 à Septembre 1983

F.F.I. dans le service d'Orthopédie-Traumatologie A (Pr Masse).
Hotel-Dieu, CHU de Rennes (35).

2. Internat- Octobre 1985 à Avril 1986

Urgences-SMUR (Dr Michalot).
Centre Hospitalier de Redon (35).

- Mai 1986 à Octobre 1986

Unité de Soins Intensifs (Dr Espinoza).
Hôpital Central des Prisons de Fresnes (94).

- Novembre 1986 à Mai 1987

Comité Français d'Education pour la Santé, Paris (75).

- Juin 1987 à Octobre 1988

Département de Biostatistique et Informatique Médicale (Pr Chastang).
Hôpital Saint-Louis, CHU Lariboisière Saint-Louis, Paris (75).

- Novembre 1988 à Avril 1989

Service de Pharmacologie Clinique (Pr Olive).
Hôpital Saint-Vincent de Paul, CHU Cochin - Port Royal, Paris (75).

- Mai 1989 à Octobre 1989

Service de Pharmacologie Clinique (Pr Giudicelli).
Hôpital de Bicêtre, CHU Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre (94).

3. Post-Internat : médecin attaché des hôpitaux- Novembre 1989 à Octobre 1990

Service de Pharmacologie Clinique (Pr Giudicelli).
Hôpital de Bicêtre, CHU Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre (94).

- Janvier 1991 à Octobre 1991

Département de Biostatistique et Informatique Médicale (Pr Chastang).
Hôpital Saint-Louis, CHU Lariboisière Saint-Louis, Paris (75).

- Septembre 1991 à Octobre 1991

Laboratoire de Pharmacologie Clinique (Pr Van Den Driessche).
Hôpital de Pontchaillou, CHU de Rennes (35).

4. Fonctions Hospitalo-Universitaires

- Novembre 1991 à Août 1994 : Assistant Hospitalier Universitaire

Laboratoire de Pharmacologie Expérimentale et Clinique (Pr Van Den Driessche, Pr Allain).
Faculté de Médecine, Université de Rennes 1, Rennes (35).
Laboratoire de Pharmacologie Clinique (Pr Van Den Driessche, Pr Allain).
Hôpital de Pontchaillou, CHU de Rennes, Rennes (35).

- Septembre 1994 à Août 1997 : Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Laboratoire de Pharmacologie Expérimentale et Clinique (Pr Allain).
Faculté de Médecine, Université de Rennes 1, Rennes (35).
Laboratoire de Pharmacologie Clinique (Pr Allain).
Hôpital de Pontchaillou, CHU de Rennes, Rennes (35).

- A partir de Septembre 1997 : Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Laboratoire de Pharmacologie Expérimentale et Clinique (Pr Allain).
Faculté de Médecine, Université de Rennes 1, Rennes (35).
Laboratoire de Pharmacologie Clinique (Pr Allain).
Hôpital de Pontchaillou, CHU de Rennes, Rennes (35).

- A partir de Janvier 2002 : (Affiliation supplémentaire)

Centre d'Investigation Clinique Inserm 0203 (Médecin Délégué)
CHU de Rennes & Université de Rennes 1, Rennes (35)

- Depuis 2007

Directeur du Laboratoire de Pharmacologie Expérimentale et Clinique, Université de Rennes 1
Chef du Service de Pharmacologie Clinique et Biologique, CHU de Rennes
Directeur du Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU de Rennes

- De 2008 à 2011

Médecin Coordinateur Adjoint du CIC Inserm 0203

- Depuis 2012

Directeur du CIC Inserm 0203

ACTIVITES D'ENSEIGNEMENT

Les enseignements délivrés ont représenté un volume horaire de 6 h en 88-89, 10 h en 89-90, 60.5 h en 90-91, 50 h en 91-92, 78 h en 92-93, 96 h en 93-94, 100 h en 94-95, 99.5 h en 95-96, 110.5 h en 96-97, 142.5 h en 97-98, 116.5 h en 98-99, 69 h en 99-2000, 60 h en 2000-2001, 57.5 h en 2001-2002, 70 h en 2002-2003, 59 h en 2003-2004, 41.5 h en 2004-2005, 45.5 h en 2005-2006, 56 h en 2006-2007, 66 h en 2007-2008, 66.5 h en 2008-2009, 62 h en 2009-2010, 46.5 h en 2010-2011, et 67.5 h en 2011-2012.

1. Enseignements à l'Université de Rennes 1

- Premier cycle des études médicales

Initiation à la connaissance du médicament, PACES (responsable depuis 2010).	2010-2012
---	------------------

- Deuxième cycle des études médicales et odontologiques

L2 UE Bases moléculaires, cellulaires et tissulaires des traitements médicamenteux (responsable)	2011-2012
L2 UE Appareil cardiovasculaire	2011-2012
L2 UE Reins et voies urinaires	2011-2012
Formation commune de base en Pharmacologie, DCEM I (responsable depuis 1997).	1991-2012
Formation commune de base en Pharmacologie, Dentaires 3 ^{ème} année.	1991-1993
EC de Physio-Pharmacologie Spécialisée, DCEM I (responsable).	1995-1999
EC de Pharmacologie Spécialisée, DCEM I (responsable).	1999-2000
EC de Physio-Pharmacologie Spécialisée, DCEM I (responsable).	2000-2012
Conférences dans le Module « Apprentissage de l'exercice médical », DCEM II.	2001-2012
Enseignement de la Lecture Critique d'Article (LCA), DCEM III	2008-2009
Conférence d'Internat en Pharmacologie.	1992-1995
Certificat de Synthèse Clinique et Thérapeutique.	1997-1998
Enseignement de la Lecture Critique d'Article (LCA), DCEM IV	2007-2009

- Troisième cycle des études médicales et pharmaceutiques

DES d'Anesthésie-Réanimation (Pr Mallédant)	2005-2006
DES de Cancérologie (Pr Guérin).	1993-1998
DES de Chirurgie Générale (Pr Boudjéma).	1999-2000
DES de Pharmacie Hospitalière (Pr Leverge, Pr Sado).	1993-1998
DESC de Réanimation Médicale (Pr Thomas).	1999-2000
Capacité d'Evaluation et Traitement de la Douleur (Pr Ecoffey)	2005-2008
Capacité de Gériatrie (Pr Delamaire, Pr Allain, Pr Jouanny).	1993-2006
Capacité de Médecine d'Urgences (Pr Bouget).	1999-2007

- Diplômes Inter-Universitaires (DIU), Diplômes d'Université (DU) et DESS

DIU de Prise en Charge de l'Infection VIH (Pr Michelet).	1999-2000
DIU de Thérapeutique Anti-Infectieuse (Pr Thomas).	1991-2001
DU de Méthodes en Pharmacologie Clinique et Evaluation Thérapeutique (responsable).	1997-2005
DU de Méthodes en Santé Communautaire (Pr Chaperon).	1992-1999
DESS de Traitement de l'Information Médicale et Hospitalière (Pr Le Beux).	1995-2005

- Première Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales (MSBM)

C1 de Pharmacologie Générale (Pr Van Den Driessche, Pr Allain).	1991-1999
C2 de Méthodes en Recherche Clinique et Epidémiologie (Pr Chaperon).	1992-1999
C2 de Méthodes en Pharmacologie Clinique (responsable).	1993-1999

- Diplôme Préparatoire à la Recherche Biomédicale (DPRBM)

Certificat de Pharmacologie Générale et Approfondie. (Co-responsable du certificat avec le Pr Lagente).	1998-1999
--	-----------

- Deuxième Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales (MSBM)

Certificat de Pharmacologie Cellulaire, Pharmacocinétique et Pharmacogénétique. (Co-responsable du certificat avec le Pr Lagente).	1999-2004
Certificat de Méthodes en Recherche Clinique et Epidémiologique. (Co-responsable du certificat avec le Pr Chaperon).	1999-2004

- UE du Master 1 Sciences, Technologies, Santé, mention Biologie, de l'Université de Rennes 1

UE de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire. (Responsable de l'UE).	2005-2012
UE de Stage d'Introduction à la Recherche (Responsable de l'UE).	2005-2012
UE d'Introduction à la Méthodologie des Essais Thérapeutiques. (Responsable de l'UE).	2005-2012

- Diplôme d'Etudes Approfondies (DEA)

DEA de Biologie Cellulaire et Moléculaire et Sciences de la Santé (Pr J.Y. Le Gall).	1998-2000
--	-----------

- Master 2 Recherche : Sciences, Technologies, Santé, mention Biologie, de l'Université de Rennes1

« Modélisation en Pharmacologie Clinique et Epidémiologie » (Responsable du Master)	2006-2012
UE de Méthodes en pharmacocinétique et modélisation PK-PD	2006-2010
UE de Méthodes d'analyses intermédiaires des essais thérapeutiques (Responsable de l'UE).	2006-2012

UE de Méthodes d'études en pharmacologie clinique cardiovasculaire
(Responsable de l'UE).

2007-2008

2. Enseignements dans d'autres universités – Autres formations

- Deuxième cycle des études médicales

Travaux Pratiques et Travaux Dirigés de Pharmacologie, DCEM I. 1988-1991

Faculté de médecine Paris-Sud. Université Paris XI.

Travaux Dirigés d'Informatique Médicale, PCEM II. 1990-1991

Faculté de médecine Lariboisière Saint-Louis. Université Paris 7.

- Première Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales (MSBM)

C1 de Pharmacologie Générale (Pr Lagier). 1990-1991

Faculté de médecine Lariboisière Saint-Louis. Université Paris 7.

C1 de Pharmacologie Générale (Pr Thuillez). 1994-1998

Faculté de médecine de Rouen. Université de Rouen.

C2 de Méthodes en Pharmacologie Clinique (Pr Bourin). 1992-1999

Faculté de médecine de Nantes. Université de Nantes.

C2 de Méthodes en Pharmacologie Clinique (Pr Andrejak). 1996-1997

Faculté de médecine d'Amiens. Université d'Amiens.

- Diplômes Inter-Universitaires (DIU)

DIU de Formation des Investigateurs aux Essais Cliniques (Pr Bourin). 1992-2000

Université de Nantes.

- Instituts et Ecoles spécialisées

Enseignement de Pharmacologie, Etudiants visiteurs médicaux. 1992-1993

Centre PHARMANIM, Rennes.

Enseignement de Méthodologie, Etudiants de la filière Biostatistique (3^{ème} année). **1996-2012**

Ecole Nationale de la Statistique et de l'Analyse de l'Information (ENSAI), Bruz.

Enseignement de Méthodologie, Etudiants de la filière Biostatistique. 1994-1995

Institut de Statistiques des Universités de Paris (ISUP), Université Paris 6.

Enseignement de Méthodologie, Etudiants en Maîtrise Génie Informatique et Statistique. 1998-1999

Institut Universitaire Professionnel de Vannes (IUP), Université de Bretagne-Sud.

- Séminaires et Enseignements Post-Universitaires

Séminaire de Méthodologie Médicale : "Analyses séquentielles d'essais thérapeutiques".

Faculté de médecine Lariboisière Saint-Louis. Université Paris 7. Paris, 18-19 Juin 1990.

Séminaire de Méthodologie Médicale : "Méthodologie de l'Evaluation Thérapeutique des Anti-Infectieux".

Département de Biostatistique et Informatique Médicale de l'hôpital Saint-Louis, Paris.

Laboratoires Pharmuka, Paris. Paris, 20-23 Novembre 1991.

Séminaire de Méthodologie Médicale : "Relation Dose-Effet".

Faculté de médecine Lariboisière Saint-Louis. Université Paris 7. Paris, 15-16 Juin 1992.

Séminaires de FMC, médecins de MG Form : "Mieux s'informer sur le médicament".

Quimper, 2-3 Juillet 1993 et Le Tronchet, 7-8 Octobre 1994.

Séminaire de FMC, médecins de la MSA : "Introduction à la méthodologie des essais thérapeutiques".

Faculté de médecine. Université de Rennes 1. Rennes, 30 Novembre – 1^{er} Décembre 1995.

Séminaire de FMC, médecins du CHU de Rennes : "Introduction à la planification, au suivi et à l'analyse d'un essai thérapeutique". Rennes, 25-26 Mai 1998.

Séminaires de FMI, Internes de Médecine Générale : "Information sur le médicament".

Faculté de médecine. Université de Rennes 1. Rennes.

16 Novembre 2000, 19 Avril 2001, 24 Janvier 2002, 21 Novembre 2002, 29 Avril 2004.

Séminaire de Pédagogie des Assistants, AHU et CCA : "Introduction à la recherche clinique".

Hôpital-Sud, CHU de Rennes. Rennes, 25-26 Septembre 2003, 14-15 Octobre 2004.

Séminaire de méthodologie : "Méthodologie générale de l'évaluation thérapeutique et aspects législatifs".

IFPEK, Rennes. 18 Mars 2010 et 2 Avril 2010.

Séminaire de méthodologie : "Optimiser la pratique par la recherche clinique pluridisciplinaire".

IFPEK, Rennes. 17-18 Novembre 2011.

ACTIVITES DE RECHERCHE

Mes recherches personnelles ont concerné dans un premier temps, d'une part, la pharmacologie cardiovasculaire à la fois en clinique (chez le volontaire sain et chez le malade insuffisant cardiaque) et en expérimental (sur des modèles animaux d'insuffisance cardiaque), d'autre part, les règles d'arrêt dans les essais thérapeutiques (recherche méthodologique). Dans un deuxième temps, j'ai aussi développé deux axes de recherche en collaboration avec des cliniciens, l'un en gastro-entérologie (axe aujourd'hui arrêté), l'autre en réanimation, principalement dans le choc septique (axe principal de mes recherches à l'heure actuelle).

Les références citées entre crochets dans ce chapitre sont listées dans le chapitre « Publications », sous-chapitre « 1. Publications internationales ».

1. Activités de recherche dans le domaine cardiovasculaire

- Pharmacologie Clinique

Ces activités de recherche comportent :

- l'investigation des effets hémodynamiques systémiques et régionaux (débits carotidien, huméral, fémoral, rénal et héato-splanchnique) et des effets biologiques sur les principales hormones régulatrices du système cardiovasculaire de molécules à tropisme cardio-vasculaire chez le volontaire sain et chez le malade, le plus souvent après administration unique d'une ou plusieurs doses des molécules étudiées,
- l'étude des relations existant entre les concentrations plasmatiques des molécules actives et les effets hémodynamiques et biologiques simultanément observés dans les études précédentes.

1988-1989 : D.E.S.C. de Pharmacologie Clinique et Evaluation des Thérapeutiques (1^{ère} année)

- Investigation des effets pharmacologiques d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, le zabicipril [4], d'un antagoniste calcique, le SR 33557 [3], et d'un agoniste potassique, le pinacidil [2], chez le volontaire sain.
- Investigation des effets pharmacologiques d'un inhibiteur des phosphodiésterases, l'enoximone [5], [7], chez l'insuffisant cardiaque stade III-IV en état stable.

1988-1989 : D.E.A. de Pharmacologie Expérimentale et Clinique

Etude préliminaire des relations concentration-effet d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, le perindopril, chez le volontaire sain. Identification des difficultés pratiques soulevées par ce type d'étude sur des données obtenues après administration unique de plusieurs doses d'un médicament en présence d'un compartiment effet.

1989-1990 : D.E.S.C. de Pharmacologie Clinique et Evaluation des Thérapeutiques (2^{ème} année) et Thèse de Doctorat d'Université (1^{ère} année)

- Investigation des effets pharmacologiques d'un β -bloquant vasodilatateur, le dilevalol [12], d'un antagoniste calcique, l'elgodipine, et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, le lisinopril [13], chez le volontaire sain.
- Investigation des effets pharmacologiques d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, le spirapril [16], chez l'insuffisant cardiaque stade III-IV en état stable.

1990-1994 : Thèse de Doctorat d'Université (2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème}, et 5^{ème} années)

- Développement d'un logiciel de modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique adapté à l'étude des relations concentration-effet après administration unique de plusieurs doses d'un médicament en présence d'un compartiment effet.

- Etude des relations concentration-effet du pinacidil [14], chez le volontaire sain, par modélisation statistique. Etude des relations concentration-effet de la fantofarone (SR 33557) [39], du zabicipril [31], et du lisinopril [19], chez le volontaire sain, et du spirapril [27], chez l'insuffisant cardiaque, par modélisation mathématique individuelle avec le logiciel.

1992-1994 :

- Investigation des effets pharmacologiques d'un agoniste des récepteurs κ de la morphine, la niravoline [17], chez le volontaire sain.
- Investigation des effets pharmacologiques d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, l'énalaprilate [20], chez l'insuffisant cardiaque stade III-IV au cours d'un OAP.

1997-1998 :

Etude des relations concentration-effet du perindopril chez le volontaire sain et chez l'insuffisant cardiaque, par modélisation mathématique individuelle [47].

1998-1999 :

Investigation des effets pharmacologiques (incluant une étude de la tolérance à l'effort et des effets trophiques cardiaques et vasculaires) d'un antagoniste calcique, l'amlodipine, chez l'insuffisant cardiaque stade III-IV en état stable.

- Pharmacologie Expérimentale

Ces activités de recherche comportent :

- des études de réactivité vasculaire *in vitro* (sur l'aorte thoracique et abdominale, et les artères pulmonaire, fémorale, mésentérique et rénale),
- des études hémodynamiques et morphométriques sur des modèles animaux d'insuffisance cardiaque.

1994-1996 :

Etude des mécanismes de la vasoconstriction hypoxique sur deux modèles d'anneaux artériels isolés, l'aorte thoracique [26] et l'artère pulmonaire [38] de rat.

1997-1998 :

- Mise en place de deux modèles animaux d'insuffisance cardiaque congestive (un modèle de cardiopathie dilatée et un modèle de cardiopathie hypertrophique) au sein du laboratoire. Développement de méthodes d'investigation permettant de caractériser les effets des médicaments sur ces modèles sur les plans des hémodynamiques cardiaque, systémique et régionales (débits fémoral, mésentérique et rénal) et de l'histo-morphométrie du cœur, des vaisseaux et des organes cibles.
- Etude de l'histoire naturelle de la cardiopathie du Hamster Syrien, souche Bio TO-2 (modèle de cardiopathie dilatée d'origine génétique et d'installation progressive) [46]. Etude de la réactivité vasculaire à la phényléphrine, à l'angiotensine II, à l'acétylcholine et au nitroprussiate de sodium de l'aorte abdominale, de l'artère mésentérique et de l'artère rénale dans ce modèle au cours du développement de la maladie [45].
- Etude de l'histoire naturelle de la cardiopathie du cobaye après ligature peu sténosante (étude de deux degrés de sténose) de l'aorte thoracique ascendante (modèle de cardiopathie hypertrophique d'installation progressive) [85].

1999-2001 :

- Etude des effets pharmacologiques d'un β -bloquant non sélectif avec propriétés α -bloquantes, le labétalol (2 doses versus contrôle plus un groupe sham), sur la cardiopathie du cobaye [52].
- Etude des effets pharmacologiques d'un antagoniste des récepteurs AT_1 de l'angiotensine II, le candésartan cilxétel (2

doses versus contrôle), sur la cardiopathie du Hamster Syrien (incluant une étude de survie) [54].

- Etude des effets pharmacologiques d'un β -bloquant β_1 sélectif, le métoprolol, et d'un antagoniste de l'aldostérone, la spironolactone, administrés seuls ou associés (versus contrôle), sur la cardiopathie du Hamster Syrien (avec un traitement de fond par un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide) [57].

- Etude des effets pharmacologiques d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, l'énalapril, et d'un antagoniste de l'aldostérone, la spironolactone, administrés seuls ou associés (versus contrôle), sur la cardiopathie du Hamster Syrien (avec un traitement de fond par un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide) [59].

2001-2002 :

- Comparaison des effets pharmacologiques d'un β -bloquant non sélectif, le propranolol, d'un β -bloquant β_1 sélectif, le métoprolol, et d'un β -bloquant non sélectif avec propriétés α -bloquantes, le labetalol, versus contrôle non traité sur la cardiopathie du Hamster Syrien.

2002-2003 :

- Comparaison des effets pharmacologiques de l'énalapril seul, de l'énalapril en association avec le métoprolol, de l'énalapril en association avec la spironolactone, de l'énalapril en association avec le métoprolol et la spironolactone versus contrôle non traité sur la cardiopathie du Hamster Syrien [75].

2004-2005 :

- Etude des effets pharmacologiques d'un β -bloquant β_1 sélectif, le métoprolol, et d'un inhibiteur de la HMG CoA réductase, la fluvastatine, administrés seuls ou associés (versus contrôle), sur la cardiopathie du Hamster Syrien.

- Recherche clinique

2003 :

Etude de l'incidence et de la valeur pronostique des troubles du rythme en réanimation [82].

2. Activités de recherche en méthodologie

1987-1988 : D.E.A. de Biomathématiques

Développement de deux méthodes séquentielles, le Test Séquentiel du Rapport des Probabilités et le Test Triangulaire, pour la planification et l'analyse des essais thérapeutiques de phase II non randomisés en cancérologie. Comparaison aux méthodes proposées dans la littérature [1], [10], [18].

1988-1989 : Thèse de Doctorat en Médecine

Développement d'un logiciel permettant la planification et l'analyse des essais thérapeutiques de phase II non randomisés en cancérologie avec le Test Séquentiel du Rapport des Probabilités et le Test Triangulaire [9].

1998-2001 :

- Etude des propriétés statistiques de quatre méthodes permettant l'arrêt précoce d'un essai thérapeutique à la fois en cas d'absence d'efficacité et en cas d'efficacité manifeste du traitement testé par rapport au traitement contrôle. Comparaison à la méthode d'analyse unique [42].

- Etude de l'impact, sur les propriétés statistiques du simple Test Triangulaire, de la possibilité de conclure à l'infériorité du traitement testé par rapport au traitement contrôle en cas de sortie très précoce de la région de continuation du test par la frontière inférieure (possibilité introduite dans le logiciel PEST 3.0). Comparaison à la formulation bilatérale du test (double

Test Triangulaire) [49], [55].

- Etude comparative des méthodes d'analyse répétée des données applicables aux essais thérapeutiques [61].
- Etude de l'impact, sur les propriétés statistiques du Test Séquentiel du Rapport des Probabilités et du Test Triangulaire, d'une erreur d'estimation du taux de réponse sous traitement standard lorsque le critère de jugement est qualitatif binaire. Comparaison à la méthode d'analyse unique [70].

3. Activités de recherche en gastro-entérologie

- Pharmacologie Clinique

1995-1997 :

Investigation des effets pharmacologiques de molécules agissant sur le système cholinergique (néostigmine, acétylcholine) [28], et de molécules à action musculaire directe (octréotide, glucagon) [30] sur la sensibilité et la motricité ano-rectales chez le volontaire sain.

1999-2000 :

Investigation des effets pharmacologiques de deux antidépresseurs de mécanismes d'action différents (amitriptyline et fluoxétine) sur la sensibilité et la motricité ano-rectales et sur la sensibilité cutanée chez le volontaire sain [66].

- Essais thérapeutiques

1998-2000 :

Essai sur 54 patients atteints de fissure anale évaluant l'efficacité de la toxine botulique (versus placebo) sur le taux et le délai de cicatrisation de la fissure [60], [62].

- Recherche Clinique

1996-1997 :

- Etude de l'adaptation rectale à la distension chez les malades souffrant de prolapsus rectal [32].
- Etude de la sensibilité et de la motricité ano-rectales chez les malades souffrant d'incontinence fécale [35], [36].

4. Activités de recherche dans le choc septique

- Pharmacologie Clinique

1995-1996 :

Etude de la relation dose-effet de la noradrénaline sur la pression artérielle chez le malade en choc septique, après réalisation d'un test au synacthène, avant et après hémisuccinate d'hydrocortisone, par modélisation statistique. Comparaison des relations obtenues chez les répondeurs et chez les non répondeurs au test [33].

1997-1998 :

Etude de la relation dose-effet de la phényléphrine sur la pression artérielle chez le volontaire sain et chez le malade en choc septique, avant et après hémisuccinate d'hydrocortisone, par modélisation mathématique individuelle [44].

1999-2000 :

Investigation des effets pharmacologiques sur la circulation gastrique et la fonction hépatique de l'association dobutamine-noradrénaline (versus adrénaline seule) chez le malade en choc septique [53].

2001-2005 :

Investigation des effets pharmacologiques sur la circulation gastrique, les dommages hépatiques, et sur la production d'oxyde nitrique et de radicaux libres de l'association dopexamine-noradrénaline (versus adrénaline seule) chez le malade en choc septique [73].

2007-2008 :

- Investigation des effets hémodynamiques (systémiques et régionaux dans le territoire huméral) et biologiques (rapport Na^+/K^+ urinaire) d'une forme orale de 9- α -fludrocortisone, administrée seule ou associée à de l'hémisuccinate d'hydrocortisone par voie intra-veineuse, dans des conditions de suppression de l'aldostérone endogène chez le volontaire sain [86], [98].

2009-2010 :

- Investigation des effets hémodynamiques (systémiques et régionaux dans le territoire huméral) et biologiques (rapport Na^+/K^+ urinaire) d'une forme intra-veineuse de 9- α -fludrocortisone et recherche d'une bioéquivalence pharmacodynamique avec la forme orale correspondante dans des conditions de suppression de l'aldostérone endogène chez le volontaire sain.
 - Investigation de la pharmacocinétique des formes orale et intra-veineuse de la 9- α -fludrocortisone, chez le volontaire sain.
 - Investigation des effets hémodynamiques d'une forme orale de 9- α -fludrocortisone sur la réponse pressive à la noradrénaline, la perfusion gastrique et le débit huméral dans le choc septique.

- Pharmacologie Expérimentale

2005-2006 :

Développement d'un modèle de choc septique chez le rat par injection de LPS.

2007-2008 :

Etude des effets hémodynamiques et biologiques d'une administration unique d'une forme intra-veineuse de 9- α -fludrocortisone et recherche d'une synergie sur ces effets lors d'une co-administration d'hémisuccinate d'hydrocortisone chez le rat en choc endotoxinique [103].

- Essais thérapeutiques

1995-2000 :

Essai sur 300 patients en choc septique évaluant l'efficacité d'une association de doses substitutives d'hémisuccinate d'hydrocortisone et de 9- α -fludrocortisone (versus placebos) sur la mortalité [56], [58], [63], [72], [96].

1999-2004 :

- Essai sur 60 patients en choc septique évaluant l'efficacité de fortes doses de sélénium (versus placebo) sur le délai de sevrage des catécholamines [79].
 - Essai sur 330 patients en choc septique évaluant l'efficacité de l'association noradrénaline-dobutamine (versus adrénaline seule) sur la mortalité [80], [81].

2008-2010 :

Essai sur 1280 patients en choc septique évaluant l'efficacité d'une association de doses substitutives d'hémisuccinate d'hydrocortisone et de 9- α -fludrocortisone, de protéine C activée, ou de leur association sur la mortalité.

- Recherche clinique

1997-1998 :

Etude de la valeur pronostique de la cortisolémie basale et de la réponse au test au synacthène dans le choc septique. Définition des seuils les plus discriminants de ces deux variables pour prédire l'évolution du malade en termes de survie. Proposition d'une classification pronostique basée sur les résultats obtenus [40], [43].

1998-1999 :

Etude de l'activation de la NO-synthase inductible dans différents tissus (cutané, graisseux, musculaire, artériel) et différentes zones (saine, inflammatoire, putrescente) chez des malades en choc septique secondaire à une infection abdominale [41].

2001-2002 :

Etude de la valeur pronostique du BNP dans le choc septique.

2002-2003 :

Méta-analyse des essais thérapeutiques évaluant l'effet des corticoïdes dans le choc septique [64], [65].

2003-2004 :

Etude de la valeur pronostique du MIF dans le choc septique.

2004-2005 :

Etude de l'effet des faibles doses de corticoïdes chez des patients en choc septique avec et sans SDRA au début du choc [72].

2006-2007 :

Etude de l'effet des faibles doses de corticoïdes chez des patients en choc septique avec et sans CIVD au début du choc.

2008-2009 :

Nouvelle méta-analyse des essais thérapeutiques évaluant l'effet des corticoïdes dans le choc septique [83].

ACTIVITES HOSPITALIERES

Mes activités hospitalières concernent essentiellement la prise en charge complète d'essais thérapeutiques (conception du protocole, suivi de l'essai avec monitoring sur site, constitution et gestion de la base de données, analyses statistiques intermédiaires ou séquentielles et analyse finale) initiés par des hospitalo-universitaires ou des hospitaliers du CHU de Rennes ou d'autres établissements hospitalo-universitaires ou hospitaliers. Depuis la création du CIC, elles incluent aussi la possibilité de prendre en charge des investigations cliniques (études de pharmacologie clinique, études physiologiques ou physiopathologiques) chez le volontaire sain et chez le malade ambulatoire. Sur les 60 études prises en charge par mon Unité depuis sa création en 1994, 20 sont terminées et publiées (inclusion de 3944 patients sur 4044 initialement prévus), 7 sont en phase de data management ou d'analyse (inclusion de 1600 patients sur 1706 initialement prévus), 18 sont en phase de recrutement ou de suivi (représentant 2408 patients à inclure) et 15 sont en attente de démarrage (représentant 4313 patients à inclure). *Les études mentionnées plus bas sont seulement les études pour lesquelles j'assume personnellement la méthodologie.*

Les références citées entre crochets dans ce chapitre sont listées dans le chapitre « Publications », sous-chapitre « 1. Publications internationales ».

1. Essais thérapeutiques

Essais terminés :

- Essai contrôlé, randomisé, en double-aveugle, sur groupes parallèles, recherchant une équivalence entre l'association amoxicilline - acide clavulanique (Augmentin, 2 g + 200 mg) et le cefotetan (Apacéf, 2 g) administrés en perfusion IV de 30 minutes à l'induction de l'anesthésie dans la prévention du risque infectieux lié à un acte de chirurgie colo-rectale [6]. Nombre de patients inclus : 220.

- Essai non contrôlé (étude de phase II), évaluant l'effet sur la réponse tumorale de l'association 5 fluoro-uracile (750 mg/m²/jour de J1 à J5) - vinorelbine (30 mg/m²/jour à J1 et J5) administrée en perfusion IV tous les 21 jours dans le traitement de première intention du cancer du sein métastatique [23]. Analyse séquentielle avec le Test Triangulaire. Nombre de patientes incluses : 63.

- Essai contrôlé contre placebo, randomisé, en double-aveugle, sur groupes parallèles, évaluant l'efficacité d'un traitement par le métoprolol (0.2 mg/kg x 3 /jour) administré par voie orale pendant 14 jours dans le reflux gastro-oesophagien pathologique acide du nourrisson [25]. Analyse séquentielle avec le Test Triangulaire. Nombre d'enfants inclus : 39.

- Essai contrôlé contre placebo, randomisé, en double-aveugle, sur groupes parallèles, évaluant l'efficacité d'un traitement par la dexaméthasone (10 mg x 4 /jour) administrée par voie IV directe pendant 3 jours, en complément d'un traitement antibiotique efficace, dans la prévention des séquelles neurologiques des méningites bactériennes primitives à méningocoque ou à pneumocoque de l'adulte [34]. Analyse séquentielle avec le Test Triangulaire. Nombre de patients inclus : 60.

- Essai non contrôlé (étude pilote), évaluant l'effet sur la charge virale à 24 et 48 semaines et la tolérance d'une association de ritonavir (600 mg x 2 /jour) et de saquinavir (400 mg x 2 /jour) administrés par voie orale chez des malades infectés par le VIH et en échec d'un traitement associant zidovudine et lamivudine [37]. Nombre de patients inclus : 16.

- Essai contrôlé contre placebo, randomisé, en double-aveugle, sur groupes parallèles, évaluant l'efficacité d'une association de ritonavir (600 mg x 2 /jour) et de saquinavir (400 mg x 2 /jour) administrés par voie orale versus le ritonavir seul (600 mg

x 2 /jour) sur la charge virale à 24 et 48 semaines de malades infectés par le VIH et en échec d'un traitement associant deux analogues nucléosidiques [50]. Nombre de patients inclus : 47.

- Essai contrôlé, randomisé, sur groupes parallèles, évaluant l'effet d'un traitement associant dobutamine et noradrénaline (versus adrénaline seule) administrés par voie IV à la seringue électrique sur la circulation gastrique et la fonction hépatique des patients en choc septique [53]. Nombre de patients inclus : 22.

- Essai contrôlé contre placebo, randomisé, en double-aveugle, sur groupes parallèles, évaluant l'efficacité d'un traitement associant des doses substitutives d'hémisuccinate d'hydrocortisone (50 mg x 4 /jour) administrée par voie IV directe pendant 7 jours et de 9- α -fludrocortisone (50 μ g /jour) administrée par voie orale pendant 7 jours, sur la mortalité des patients en choc septique. Réalisation de deux analyses intermédiaires après évaluation de 110 et 220 patients [56], [58], [63], [72], [96]. Nombre de patients inclus : 300.

- Essai contrôlé contre placebo, randomisé, en double-aveugle, sur groupes parallèles, évaluant l'efficacité d'une administration unique de toxine botulique (100 U Dysport) sur la douleur de patients atteints de fissure anale [60], [62]. Nombre de patients inclus : 54.

- Essai contrôlé contre placebo, randomisé, en double-aveugle, sur groupes parallèles, évaluant l'efficacité du sulfate de morphine à libération prolongée (30 mg) administré par voie orale avant l'intervention sur l'autoconsommation de morphine par pompe dans les 12 heures post-opératoires chez des patients soumis à une chirurgie rachidienne programmée [67]. Analyse séquentielle avec le Test Triangulaire. Nombre de patients inclus : 51.

- Essai contrôlé contre placebo, randomisé, en double-aveugle, sur groupes parallèles, évaluant l'efficacité de décontaminations sélectives nasale, oro-pharyngée et gastro-intestinale anti-bacilles Gram négatif d'une part, nasale et cutanée anti-staphylococcique d'autre part, appliquées seules ou en association (selon un plan factoriel 2x2), dans la prévention de la survenue d'infections nosocomiales chez des patients de réanimation intubés ou trachéotomisés pendant plus de 48 heures [69]. Nombre de patients inclus : 516.

- Essai contrôlé contre placebo, randomisé, en double-aveugle, sur groupes parallèles, évaluant l'efficacité d'une administration unique de toxine botulique (100 U Allergan) au niveau de la jonction uréthro-vésicale sur le résidu post-mictionnel de patients atteints de sclérose en plaques avec dissynergie vésico-sphinctérienne [71]. Analyse séquentielle avec le Test Triangulaire. Nombre de patients inclus : 86.

- Essai contrôlé, randomisé, sur groupes parallèles, évaluant l'effet d'un traitement associant dopexamine et noradrénaline (versus adrénaline seule) administrés par voie IV à la seringue électrique, sur la circulation gastrique et les dommages hépatiques des patients en choc septique [73]. Nombre de patients inclus : 22.

- Essai contrôlé, randomisé, en ouvert, sur groupes parallèles, évaluant l'effet d'un traitement par phlébotomies (soustraction de 300 à 500 ml de sang tous les 14 jours jusqu'à l'obtention d'une ferritinémie inférieure à 100 microg/l versus aucun traitement) sur l'activité du cytochrome P450 2 E1 chez des patients porteurs d'un syndrome dysmétabolique avec surcharge en fer [74]. Nombre de patients inclus : 48.

- Essai non contrôlé (étude de phase II), évaluant l'effet sur la réponse tumorale d'une thérapie cellulaire par lymphocytes activés d'origine tumorale ou ganglionnaire administrée en perfusion IV dans le traitement du cancer du rein métastatique. Analyse séquentielle avec le Test Triangulaire tous les 6 malades. Nombre de patients inclus : 3. Essai arrêté prématurément

en raison de l'arrivée sur le marché de plusieurs molécules très efficaces rendant impossible la poursuite d'une approche de type thérapie cellulaire.

- Essai contrôlé contre placebo, randomisé, en double-aveugle, sur groupes parallèles, évaluant l'efficacité d'un traitement par methylprednisolone (20 mg x 4) administrée par voie IV toutes les 4 heures pendant les 12 heures précédant l'extubation (H-12, H-8, H-4, H0) sur la survenue d'un œdème laryngé dans les 24 heures suivant l'extubation chez des patients de réanimation intubés plus de 36 heures et dont l'extubation a été programmée [77], [78]. Nombre de patients inclus : 761.

- Essai contrôlé contre placebo, randomisé, en double-aveugle, sur groupes parallèles, évaluant l'efficacité d'un traitement par le sélénium administré par voie IV pendant 10 jours (4000 µg/jour le premier jour, 1000 µg/jour du deuxième au dixième jour) sur le délai de sevrage des catécholamines des patients en choc septique [79]. Nombre de patients inclus : 60.

- Essai contrôlé, randomisé, en double-aveugle, sur groupes parallèles, évaluant l'efficacité d'un traitement associant dobutamine et noradrénaline (versus adrénaline seule) administrés par voie IV à la seringue électrique, sur la mortalité des patients en choc septique. Réalisation de deux analyses intermédiaires après évaluation de 185 et 232 patients [80], [81]. Nombre de patients inclus : 330.

- Essai de phase I évaluant la tolérance de doses croissantes de lymphocytes T gamma delta autologues administrés par injection intra artérielle hépatique chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire. Nombre de patients inclus : 2. Essai arrêté prématurément par décision du promoteur.

- Essai contrôlé contre placebo, randomisé, en double-aveugle, sur groupes parallèles, évaluant l'efficacité d'un traitement par la tamsulosine administrée par voie orale (1 comprimé par jour) sur le délai d'évacuation de la lithiase chez des patients atteints de colique néphrétique secondaire à une lithiase urétérale pelvienne. Analyse séquentielle avec le Test Triangulaire [88]. Nombre de patients inclus : 129.

- Essai contrôlé, randomisé, sur groupes parallèles, évaluant le rapport bénéfice en terme de prévention des complications du tacrolimus (hypertension artérielle, insuffisance rénale, diabète) / risque de rejet du greffon d'un schéma thérapeutique comportant la réduction des doses quotidiennes de tacrolimus à un niveau égal à 50% des doses conventionnelles, en association avec du mycophénolate mofétil chez des patients bénéficiant d'une transplantation hépatique orthotopique. Nombre de sujets nécessaire en analyse unique : 240. Analyse séquentielle avec la méthode d'O'Brien et Fleming tous les 40 malades [90]. Nombre de patients inclus : 195.

- Essai non contrôlé (étude de phase II) évaluant l'effet de la solution de conservation Celsior sur la survie du greffon des patients transplantés hépatiques [91], [104]. Nombre de patients inclus : 140.

- Essai contrôlé, randomisé, sur groupes parallèles, évaluant l'efficacité d'un protocole spécifique visant à réduire l'incidence d'une colonisation et/ou d'infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), dans des services de réanimation médicale, par comparaison avec un protocole standard de prévention des infections nosocomiales [94]. Nombre de patients inclus : 500.

- Essai contrôlé, randomisé, sur groupes parallèles, évaluant l'efficacité d'un traitement prolongé par l'interféron alpha-2a pégylé (versus l'absence de traitement) sur la régression de la fibrose hépatique chez des patients VIH+ et VHC+, en échec d'un traitement actif sur une hépatite C chronique active [95], [102]. Nombre de sujets nécessaire en analyse unique : 150.

- Essai non contrôlé (étude de phase II), évaluant l'effet d'un traitement par le thalidomide (200 mg/jour pendant 2 semaines, puis 400 mg/jour jusqu'à la fin du deuxième mois, puis 400 ou 800 mg/jour jusqu'à la fin du sixième mois) administré par voie orale sur le taux de composant mono-clonal sérique (ou urinaire) à 2, 4 et 6 mois chez des patients atteints de myélome multiple des os [99]. Nombre de patients inclus : 121.

- Essai contrôlé, randomisé, sur groupes parallèles, évaluant l'efficacité d'une solution nutritive riche en immunonutriments (versus l'absence de nutrition) sur l'amélioration de la fonction hépatique après chirurgie de réduction pour cancer primitif sur cirrhose [100]. Nombre de sujets nécessaire en analyse unique : 50.

Essais en cours d'analyse

- Essai contrôlé contre placebo, randomisé, en double-aveugle, sur groupes parallèles, évaluant l'efficacité d'un traitement d'entretien d'un an par ribavirine (à la dose maximum tolérée), après un traitement initial d'un an par l'association interféron $\alpha 2a$ -pegylé / ribavirine, sur la négativation de la PCR qualitative à 30 mois chez des patients présentant une récurrence d'hépatite C après transplantation hépatique. Nombre de patients inclus : 101.

Essais en cours de recrutement ou de suivi (recrutement terminé)

- Essai européen sans procédure d'aveugle comportant 2 schémas expérimentaux distincts, l'un randomisé pour un 1^{er} groupe de patients dit de « bon pronostic », l'autre sans randomisation pour un 2^{ème} groupe de patients dit de « mauvais pronostic », évaluant l'efficacité d'un traitement par l'Imatinib en association à une chimiothérapie intensive de post-induction type-BFM sur la survie sans maladie dans les leucémies aiguës lymphoblastiques Philadelphie (LAL Ph+) de l'enfant. Nombre de sujets à inclure en France : 40.

- Essai contrôlé, randomisé, sur groupes parallèles, comparant la morbidité et la mortalité de la chirurgie des métastases hépatiques synchrones des cancers du colon et du rectum selon qu'elle est réalisée en même temps (traitement simultané) ou à distance (traitement séquentiel) de l'exérèse de la tumeur primitive. Nombre de sujets nécessaire en analyse unique : 222. Analyse séquentielle avec le Test Triangulaire tous les 20 malades.

- Essai contrôlé contre placebo, randomisé, en double-aveugle, sur groupes parallèles, évaluant l'efficacité d'un traitement prolongé par l'interféron alpha-2b pégylé et la ribavirine (versus l'interféron alpha-2b pégylé seul) sur la régression de la fibrose hépatique chez des patients VHC+, en échec d'un traitement préalable par interféron ribavirine. Nombre de sujets nécessaire en analyse unique : 454.

- Essai non contrôlé évaluant les effets du remplacement du tacrolimus par de la ciclosporine en association à une bithérapie par peginterféron $\alpha 2a$ / ribavirine sur la réponse virologique C chez les patients transplantés hépatiques VHC + non-répondeurs ou rechuteurs. Nombre de sujets à inclure : 30.

- Essai contrôlé contre placebo, randomisé, en double-aveugle, sur groupes parallèles, évaluant l'efficacité d'un traitement associant des doses substitutives d'hémisuccinate d'hydrocortisone (50 mg x 4 /jour) administrée par voie IV directe pendant 7 jours et de 9- α -fludrocortisone (50 μ g /jour) administrée par voie orale pendant 7 jours d'une part, d'un traitement par la protéine C activée (24 microg/kg/h) administrée en perfusion IV continue pendant 4 jours d'autre part, donnés seuls ou en association (selon un plan factoriel 2x2), sur la mortalité des patients en choc septique. Nombre de patients à inclure : 1280.

Essai prêt à démarrer

- Essai contrôlé évaluant la relation dose-effet de la mélatonine dans l'autisme infantile. Nombre de patients à inclure : 32.

2. Recherche Clinique*Etudes terminées :*

- Etude de l'influence des anomalies de conduction sur la mécanique cardiaque et la capacité d'effort des patients avec cardiomyopathie dilatée en rythme sinusal. Nombre de sujets à inclure : 250.
- Etude des liens entre surcharge hépatique en fer et insulino-résistance (étude de la sensibilité à l'insuline chez des patients porteurs d'une hépatosidérose inexpliquée, avec ou sans stéatopathie non alcoolique, et comparaison à celle de sujets sains contrôles en réalisant l'épreuve du clamp euglycémique – hyperinsulinémique). Nombre de sujets à inclure : 10 patients atteints d'hépatosidérose inexpliquée avec stéatopathie non alcoolique, 10 patients atteints d'hépatosidérose inexpliquée sans stéatopathie non alcoolique, 10 patients atteints de stéatopathie non alcoolique sans surcharge en fer, 10 sujets contrôles.

Etudes en cours de réalisation :

- Etude multicentrique de la quantification de la surcharge hépatique en fer et en graisse par une séquence IRM multi-échos. Nombre de sujets à inclure : 200.
- Etude évaluant la téléconsultation pour le suivi des défibrillateurs automatiques implantables. Nombre de sujets à inclure : 1600.

CONTRATS DE RECHERCHE

1. Pharmacologie Clinique

Avec le Ministère de la Recherche et de la Technologie

Contrat d'Allocataire de Recherche n°89530

Contrat obtenu à titre personnel, pour la réalisation d'un Doctorat d'Université en Pharmacologie.

Intitulé du projet : Intérêt de la modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique lors de l'étude clinique de différents médicaments à tropisme cardiovasculaire.

Financement : 7000 F/mois pendant 24 mois (du 1/12/89 au 30/11/91).

Avec le Centre Hospitalier Universitaire de Rennes

Crédits COREC 1995

Intitulé du projet : Effets hémodynamiques systémiques et régionaux de l'amlodipine en administration chronique chez l'insuffisant cardiaque stade III-IV stable traité par une association énalapril, furosémide et digoxine.

Financement : 109.000 F. Promoteur : CHU de Rennes. Contrat obtenu en tant qu'investigateur principal.

Crédits COREC 1997

Intitulé du projet : Etude comparative, randomisée, en simple-aveugle, sur groupes parallèles, de l'effet de l'association noradrénaline-dobutamine versus adrénaline seule sur les circulations hépato-splanchnique et gastrique dans le choc septique.

Financement : 115.550 F. Promoteur : CHU de Rennes. Investigateur principal : Dr Ph. Seguin.

Crédits COREC 2001

Intitulé du projet : Étude prospective, randomisée, sur groupes parallèles, comparant l'association dopexamine-noradrénaline à l'adrénaline seule sur l'hémodynamique systémique et pulmonaire, la perfusion gastrique et l'oxygénation tissulaire dans le choc septique.

Financement : 143.000 F. Promoteur : CHU de Rennes. Investigateur principal : Dr Ph. Seguin.

Crédits COREC 2004

Intitulé du projet : Evaluation des effets hémodynamiques et biologiques de l'association de 9-alpha fluorohydrocortisone – hémisuccinate d'hydrocortisone, dans des conditions de suppression de l'aldostérone endogène, chez le volontaire sain.

Financement : 21.790 Euros. Promoteur : CHU de Rennes. Investigateur principal : Dr B. Laviolle.

Crédits COREC 2005

Intitulé du projet : Evaluation des effets de la 9-alpha fluorohydrocortisone sur la réponse pressive à la noradrénaline, la perfusion gastrique et le débit huméral dans le choc septique.

Financement : 19.329 Euros. Promoteur : CHU de Rennes. Investigateur principal : Dr B. Laviolle.

Crédits COREC 2006

Intitulé du projet : Bioéquivalence pharmacocinétique des formes orale et intraveineuse de la 9-alpha fluorohydrocortisone chez le volontaire sain.

Financement : 34.788 Euros. Promoteur : CHU de Rennes. Investigateur principal : Dr B. Laviolle.

Crédits COREC 2007

Intitulé du projet : Evaluation des effets thérapeutiques de la mélatonine sur les troubles du sommeil et la sévérité des troubles autistiques chez les personnes avec autisme.

Financement : 26.457 Euros. Promoteur : CHU de Rennes. Investigateur principal : Pr. S. Tordjman.

2. Pharmacologie ExpérimentaleAvec la Faculté de Médecine de Rennes*Crédits Conseil Scientifique 1994*

Intitulé du projet : Etude des mécanismes impliqués dans la réponse vasculaire induite par l'hypoxie sur des anneaux isolés d'aorte et d'artère pulmonaire de rat.

Projet retenu par le Conseil Scientifique (séance du 30/3/94). Montant du Crédit : 26.800 F.

Crédits Conseil Scientifique 1995

Intitulé du projet : Etude des mécanismes impliqués dans la réponse vasculaire induite par l'hypoxie sur des anneaux isolés d'aorte et d'artère pulmonaire de rat normaux et insuffisants cardiaques.

Projet retenu par le Conseil Scientifique (séance du 12/4/95). Montant du Crédit : 72.000 F.

Crédits Conseil Scientifique 1997

Intitulé du projet : Etude de l'histoire naturelle de la maladie du hamster syrien (souche dilatée) sur le plan hémodynamique *in vivo* sur animal entier et *in vitro* sur cœur isolé perfusé et vaisseaux isolés. Evaluation de l'effet de médicaments à tropisme cardiovasculaire.

Projet retenu par le Conseil Scientifique (séance du 16/12/97). Montant du Crédit : 19.295 F.

Crédits Conseil Scientifique 1998

Intitulé du projet : Etude de l'histoire naturelle de la maladie du hamster syrien (souche dilatée) sur les plans hémodynamique (*in vivo* sur animal entier et *in vitro* sur vaisseaux isolés) et morphométrique.

Projet retenu par le Conseil Scientifique (séance du 21/10/98). Montant du Crédit : 22.620 F.

Crédits Conseil Scientifique 2002

Intitulé du projet : Comparaison des effets hémodynamiques et anti-remodelage de l'énalapril, de la spironolactone et du métoprolol associés en bi- ou tri-thérapie dans l'insuffisance cardiaque congestive du hamster syrien cardiomyopathe (souche dilatée, BIO TO-2).

Projet retenu par le Conseil Scientifique (séance du 23/10/02). Montant du Crédit : 6.500 Euros.

Crédits Conseil Scientifique 2003

Intitulé du projet : Evaluation des effets hémodynamiques et biologiques de la 9- α -fludrocortisone seule ou associée à de l'hémisuccinate d'hydrocortisone sur un modèle de choc endotoxinique chez le rat.

Projet retenu par le Conseil Scientifique (séance du 23/10/03). Montant du Crédit : 5.220 Euros.

Crédits Conseil Scientifique 2005

Intitulé du projet : Evaluation des effets de la 9-alpha fludrocortisone seule ou associée à de l'hémisuccinate d'hydrocortisone sur l'hémodynamique systémique et la microcirculation intestinale dans le choc endotoxinique chez le rat.

Projet retenu par le Conseil Scientifique (séance du 23/11/05). Montant du Crédit : 3.283 Euros.

Avec l'Université de Rennes 1*Crédits Bonus Qualité Recherche 1995*

Intitulé du projet : Développement d'une structure de Recherche cardiovasculaire orientée vers la physiologie et la pharmacologie des pathologies du myocarde.

Projet retenu par le Conseil Scientifique de la Faculté de Médecine (le 15/2/95). Montant du Crédit : 60.000 F.

Crédits Bonus Qualité Recherche 1996

Intitulé du projet : Evolution électrophysiologique, hémodynamique, hormonologique, et morphométrique de la cardiopathie dilatée du Hamster Syrien. Etude de l'effet de médicaments à tropisme vasculaire.

Projet retenu par le Conseil Scientifique de l'Université de Rennes 1 (le 7/1/97). Montant du Crédit : 30.000 F.

3. Essais thérapeutiques

Tous les contrats qui suivent ont été obtenus par les investigateurs principaux des études citées sur des protocoles dont j'ai assuré personnellement la méthodologie.

Avec l'INSERM*Contrat Normalisé d'Etudes Pilotes en Recherche Clinique n°92CN39*

Intitulé du projet : Etude comparative, randomisée, en double-aveugle, de l'efficacité d'un traitement complémentaire initial par corticoïdes (versus placebo) dans la prévention des séquelles neurologiques des méningites bactériennes primitives à pneumocoque ou à méningocoque de l'adulte.

Financement : 59.300 F. Promoteur : CHU de Rennes. Investigateur principal : Pr. R. Thomas.

Avec le Ministère de la Santé : 25 PHRC (dont 17 nationaux et 2 interrégionaux) et 2 STIC

Programme Hospitalier de Recherche Clinique 1994

Intitulé du projet : Evaluation de l'efficacité de deux protocoles de décontamination sélective anti-bacille à Gram négatif et anti-staphylococcique, administrés seuls ou en association, dans la prévention des infections nosocomiales de l'adulte intubé plus de 48 heures en réanimation. Etude multicentrique, comparative (placebo), randomisée, double-insu.

Financement : 750.000 F. Promoteur : CHU de Rennes. Investigateur principal : Pr R. Thomas.

Programme Hospitalier de Recherche Clinique 1996

Intitulé du projet : Etude contrôlée, double-aveugle, contre placebo, évaluant l'efficacité de la toxine botulique dans le traitement de la fissure anale.

Financement de 250.000 F (Autre financement : COREC 1995 de 90.230 F). Promoteur : CHU de Rennes. Investigateur principal : Dr L. Siproudhis.

Programme Hospitalier de Recherche Clinique 1997

Intitulé du projet : Etude prospective, multicentrique, randomisée, en double-aveugle comparant l'efficacité et la tolérance de l'adrénaline à l'association noradrénaline-dobutamine dans les chocs infectieux graves réfractaires à la dopamine.

Financement de 4.536.000 F. Promoteur : AP-HP. Investigateur principal : Pr D. Annane.

Intitulé du projet : Effet d'une antibiothérapie adaptée associant ticarcilline et ciprofloxacine sur la fonction respiratoire de patients porteurs d'une dilatation des bronches et colonisés à *pseudomonas aeruginosa*.

Financement de 732.700 F. Promoteur : CHU de Rennes. Investigateur principal : Dr H. Léna.

Intitulé du projet : Etude prospective, comparative, randomisée, sur groupes parallèles, évaluant le bénéfice induit par un lavage du greffon par du sang autologue portal par rapport à un lavage au ringer lactate dans la prévention du syndrome de reperfusion lors des transplantations hépatiques orthotopiques.

Financement de 195.700 F. Promoteur : CHU de Rennes. Investigateur principal : Pr Y. Mallédant.

Programme Hospitalier de Recherche Clinique 1998

Intitulé du projet : Etude multicentrique, prospective, comparative, randomisée, en double-aveugle, sur deux groupes parallèles, évaluant l'effet sur la douleur post-opératoire de l'hémorroïdectomie par agrafage circulaire en comparaison à l'hémorroïdectomie classique de type Milligan-Morgan chez des patients atteints de maladie hémorroïdaire symptomatique.

Financement de 458.500 F. Promoteur : CHU de Rennes. Investigateur principal : Dr L. Siproudhis.

Intitulé du projet : Etude prospective, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, comparant l'efficacité et la tolérance d'un apport thérapeutique de sélénium à un placebo dans les chocs septiques.

Financement de 650.000 F. Promoteur : CH de Meaux. Investigateur principal : Dr X. Forceville.

Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2000

Intitulé du projet : Intérêt d'un traitement par alpha-bloquant dans l'évacuation des lithiases urétérales pelviennes.

Financement de 483.000 F par le PHRC et de 483.000 F par Yamanouchi. Promoteur : CHU de Rennes. Investigateur principal : Pr F. Guillé.

Intitulé du projet : Traitement de la récurrence virale C après transplantation hépatique : Essai multicentrique randomisé en double-aveugle comparant un traitement d'entretien par ribavirine à un placebo, après un traitement initial d'un an par l'association interféron $\alpha 2a$ -pegylé / ribavirine, en cas de récurrence de l'hépatite C après transplantation hépatique.

Financement de 672.500 F par le PHRC et de 124.000 F par Roche. Promoteur : CHU de Rennes. Investigateur principal : Pr K. Boudjéma.

Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2001 (National)

Intitulé du projet : Evaluation du rapport bénéfice/risque d'un schéma de réduction de la dose quotidienne de tacrolimus en association à du mycophénolate mofétil pour prévenir les complications du tacrolimus chez le transplanté hépatique.

Financement de 980.000 F par le PHRC et de 77.000 Euros par Roche. Promoteur : CHU de Rennes. Investigateur principal : Pr K. Boudjéma.

Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2001 (Régional)

Intitulé du projet : Evaluation de deux protocoles de prévention de l'acquisition de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline en réanimation.

Financement de 558.000 F. Promoteur : CHU de Rennes. Investigateur principal : Dr C. Camus.

Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2002 (Régional)

Intitulé du projet : Etude prospective, randomisée, en double-aveugle, comparant l'effet d'une solution nutritive riche en immunonutriments à l'absence de nutrition sur l'amélioration de la fonction hépatique après chirurgie de réduction pour cancer primitif sur cirrhose.

Financement de 52.734 Euros. Promoteur : CHU de Rennes. Investigateur principal : Dr Ph. Seguin.

Intitulé du projet : Traitement du cancer du rein métastatique par lymphocytes activés d'origine tumorale ou ganglionnaire. Essai thérapeutique non randomisé de phase II.

Financement de 94.211 Euros. Promoteur : CHU de Rennes. Investigateur principal : Pr F. Guillé.

Intitulé du projet : Surcharges en fer et insulino-résistance.

Financement de 32.614 Euros. Promoteur : CHU de Rennes. Investigateur principal : Pr Y. Deugnier.

Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2004 (National)

Intitulé du projet : Etude prospective, randomisée, comparant la morbidité et la mortalité de la chirurgie des métastases hépatiques synchrones des cancers du colon et du rectum selon qu'elle est réalisée en même temps (traitement simultané) ou à distance (traitement séquentiel) de l'exérèse de la tumeur primitive.

Financement de 181.574 Euros par le PHRC et de 83.000 Euros par l'ARC. Promoteur : CHU de Rennes. Investigateur principal : Pr K. Boudjéma.

Intitulé du projet : Etude ouverte randomisée de phase II/III sur la tolérance et l'efficacité de l'Imatinib en association avec la chimiothérapie chez les enfants porteurs d'une leucémie aigue lymphoblastique avec Ph+/BCR-ABL+ (LAL Ph+).

Financement de 106.627 Euros par le PHRC et de 60.000 Euros par Novartis. Promoteur : CHU de Rennes. Investigateur principal : Dr V. Gandemer.

Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2004 (Régional)

Intitulé du projet : Quantification de la surcharge hépatique en fer et en graisse par une séquence IRM multi-échos.

Financement de 52.264 Euros. Promoteur : CHU de Rennes. Investigateur principal : Pr Y. Gandon.

Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2005 (Régional)

Intitulé du projet : Evaluation des effets biologiques et hémodynamiques de deux formes galéniques, orale et intra-veineuse, de 9-alpha fluorohydrocortisone chez le volontaire sain.

Financement : 36.528 Euros. Promoteur : AP-HP. Contrat obtenu en tant qu'investigateur principal.

Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2007 (National)

Intitulé du projet : Etude prospective, multicentrique, contrôlée versus placebo, randomisée, en double insu, comparant la Protéine C activée, les faibles doses de corticoïdes, et leur association dans le traitement du choc septique.

Financement : 786.996 Euros. Promoteur : AP-HP. Investigateur principal : Pr. D. Annane.

Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuses 2007 (hors champ du cancer)

Intitulé du projet : Evaluation de la téléconsultation pour le suivi des défibrillateurs automatiques implantables.

Financement : 1.857.346 Euros. Promoteur : CHU de Rennes. Investigateur principal : Pr. Ph. Mabo.

Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2008 (Interrégional)

Intitulé du projet : Evaluation des effets thérapeutiques de la mélatonine sur les troubles du sommeil et la sévérité des troubles autistiques chez les enfants et jeunes adultes autistes.

Financement : 129.000 Euros. Promoteur : CHU de Rennes. Investigateur principal : Pr. S. Tordjman.

Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuses 2008 (cancer)

Intitulé du projet : Evaluation comparative des techniques d'analyse de la MGMT comme facteur prédictif de réponse au Témzolomide dans les glioblastomes.

Financement : 400.000 Euros. Promoteur : CRLCC de Rennes. Investigateur principal : Dr V. Quillien.

Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2009 (Interrégional)

Intitulé du projet : Etude prospective, randomisée, de l'effet de l'association « saignées + conseils hygiéno-diététiques » vs

« conseils hygiéno-diététiques seuls », sur la glycémie chez les sujets atteints d'hépatosidérose dysmétabolique.

Financement : 190.000 Euros. Promoteur : CHU de Rennes. Investigateur principal : Dr. F. Lainé.

Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2009 (National)

Intitulé du projet : Evaluation du rôle protecteur des bêta-bloquants prescrits en chronique sur la survenue d'un syndrome septique grave ou d'un choc septique chez des patients ayant une infection communautaire (Etude TESS).

Financement : 460.000 Euros. Promoteur : CHU de Rennes. Contrat obtenu en tant qu'investigateur principal.

Intitulé du projet : Evaluation des modalités d'épuration extra-rénale dans l'insuffisance rénale aiguë de l'enfant (Etude EPURE).

Financement : 300.000 Euros. Promoteur : CHU de Rennes. Investigateur principal : Dr. Théophile Gaillot.

Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2011 (National)

Intitulé du projet : Evaluation du rôle protecteur des bêta-bloquants prescrits en chronique sur la survenue d'un syndrome septique grave ou d'un choc septique chez des patients ayant une infection communautaire (Etude TESS).

Financement : 301.000 Euros (complément du PHRC 2009). Promoteur : CHU de Rennes. Contrat obtenu en tant qu'investigateur principal.

Intitulé du projet : Etude prospective, contrôlée contre placebo, randomisée, en double aveugle, évaluant l'intérêt de l'association d'analgésiques non morphiniques (à base de paracétamol, néfopam, kétoprofène) avec la morphine en postopératoire de chirurgie modérément douloureuse.

Financement : 790.000 Euros. Promoteur : CHU de Rennes. Investigateur principal : Dr. Hélène Beloeil.

Avec la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM)

Intitulé du projet : Etude comparative contre placebo, randomisée, en double-aveugle, sur deux groupes parallèles, de l'efficacité d'un traitement par la toxine botulinique dans les dyssynergies vésico-sphinctériennes des patients atteints de sclérose en plaques.

Financement de 670.188 F (Autres financements : prix GENULF 1997 de 15.000 F, COREC 1997 de 48.200 F). Promoteur : CHU de Rennes. Investigateur principal : Dr Ph. Gallien.

Avec l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS)

Intitulé du projet : Etude comparative de l'efficacité et de la tolérance d'une association de saquinavir et de ritonavir versus ritonavir seul chez les malades infectés par le VIH, ayant moins de 200 lymphocytes CD4 /mm³, et poursuivant un traitement par AZT-3TC.

Financement de 1.500.000 F. Promoteur : ANRS. Investigateur principal : Pr C. Michelet.

Intitulé du projet : Efficacité d'un traitement prolongé par peg-interféron alpha-2a chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, en échec d'un traitement actif sur une hépatite C chronique active (ANRS HC 12).

Financement de 318.153 Euros. Promoteur : ANRS. Investigateur principal : Pr C. Michelet.

Intitulé du projet : Intérêt de l'association interféron pégylé – ribavirine dans le traitement au long cours de la fibrose hépatique des malades ayant une hépatite chronique virale C (ANRS HC 15).

Financement de 2.389.533 Euros. Promoteur : ANRS. Investigateur principal : Pr D. Guyader.

Intitulé du projet : Etude pilote évaluant l'efficacité et la tolérance de la trithérapie Peg-Interféron alpha – Ribavirine – Bocéprevir chez des patients co-infectés VIH-VHC en échec d'un traitement antérieur par Peg-Interféron alpha et Ribavirine (ANRS HC 27).

Financement de 1.035.768 Euros. Promoteur : ANRS. Investigateur principal : Dr I. Poizot-Martin.

ENCADREMENT DE TRAVAUX DE RECHERCHE

1. Encadrement d'internes en Année - Recherche

- Pascale Le Maguet. Evaluation des effets hémodynamiques et biologiques de l'association 9 alpha fluorohydrocortisone – hémisuccinate d'hydrocortisone, dans des conditions de suppression de l'aldostérone endogène, chez le volontaire sain.
Année recherche CeNGEPS 2007-2008.

2. Encadrement de DEA ou de masters 2 Recherche

- Jean Beuchard. Effet de l'hypoxie sur la vasomotricité d'aorte thoracique de rat : rôle de l'endothélium et implications du calcium et du système angiotensine / bradykinine.

DEA de Biologie Cellulaire et Moléculaire et Sciences de la Santé (Pr J. Gouranton). Université de Rennes 1. 1993-1994.
Soutenance réalisée le 27 Septembre 1994.

- Sonia Goineau. Etude de la réactivité de l'artère pulmonaire de rat dans des conditions d'hypoxie.

DEA de Biologie Cellulaire et Moléculaire et Sciences de la Santé (Pr J.Y. Le Gall). Université de Rennes 1. 1995-1996.
Soutenance réalisée le 3 Juillet 1996.

- Xavier Durand-Castel. Evaluation des paramètres hémodynamiques et électrocardiographiques (*in vivo* sur animal entier), morphométriques, et de la réactivité vasculaire (*in vitro* sur vaisseaux isolés) de la cardiopathie du cobaye induite par sténose de l'aorte thoracique ascendante.

DEA de Physiologie de la Circulation et de la Respiration (Pr J.J. Mercadier). Université de Paris 7. 1997-1998. Soutenance réalisée le 9 Septembre 1998.

- Christophe Camus. Evaluation de l'efficacité de deux protocoles de décontamination sélective, anti-bacille à Gram négatif et anti-staphylococcique, administrés seuls ou en association, dans la prévention des infections nosocomiales de l'adulte intubé plus de 48 heures en réanimation.

DEA de Pharmacologie Expérimentale et Clinique (Pr A. Berdeaux). Université Paris XI. 1997-1999. Soutenance réalisée le 6 Septembre 1999.

- Bruno Laviolle. Comparaison des effets hémodynamiques et morphométriques de trois bêta-bloquants (propranolol, métoprolol et labetalol) dans l'insuffisance cardiaque congestive du Hamster Syrien (souche dilatée Bio TO-2).

DEA de Pharmacologie Expérimentale et Clinique (Pr A. Berdeaux). Université Paris XI. 2000-2002. Soutenance réalisée le 2 Juillet 2002.

- Blandine Boudet. Comparaison des effets sur la réactivité et l'histomorphométrie vasculaires de trois bêta-bloquants (propranolol, métoprolol et labetalol) dans l'insuffisance cardiaque congestive du Hamster Syrien (souche dilatée Bio TO-2).

DEA de Biologie Cellulaire et Moléculaire et Sciences de la Santé (Pr A. Guillozo). Université de Rennes 1. 2001-2002.
Soutenance réalisée le 23 Septembre 2002.

- Chiraz Hamila. Intérêt des faibles doses de corticoïdes dans la prévention et le traitement d'une CIVD chez les malades de réanimation en choc septique grave.

Master 2 Recherche « Modélisation en Pharmacologie Clinique et Epidémiologie » (Pr. E. Bellissant). Université de Rennes 1. 2006-2007. Soutenance réalisée le 25 Septembre 2007.

- Claire Fougerou. Modélisation de la pharmacocinétique du mycophénolate mofétil 3 semaines et 3 mois après une transplantation hépatique.

Master 2 Recherche « Modélisation en Pharmacologie Clinique et Epidémiologie » (Pr. E. Bellissant). Université de Rennes 1. 2007-2008. Soutenance réalisée le 18 Septembre 2008.

- Marie-Clémence Verdier. Etude pharmacocinétique de l'acide mycophénolique, combiné à la ciclosporine ou au sirolimus, chez des patients transplantés rénaux 3 mois après la greffe. Co-encadrement avec le Pr. G. Paintaud, Université de Tours.

Master 2 Recherche « Modélisation en Pharmacologie Clinique et Epidémiologie » (Pr. E. Bellissant). Université de Rennes 1. 2007-2008. Soutenance réalisée le 18 Septembre 2008.

- Nicolas Nessler. Réponse vasomotrice in vitro à la phényléphrine dans un modèle de choc septique : effets de la 9 α -fluorohydrocortisone et de l'hydrocortisone administrées in vivo chez le rat en choc endotoxinique.

Master 2 Recherche « CardioVasculaire – Hémostasie – Respiration » (Pr J.J. Mercadier). Université de Paris 7. 2007-2008. Soutenance réalisée le 16 Octobre 2008.

- Fabienne Le Gac. Comparaison des propriétés statistiques des méthodes de phase I et développement d'une nouvelle méthode up and down.

Master 2 Recherche « Modélisation en Pharmacologie Clinique et Epidémiologie » (Pr. E. Bellissant). Université de Rennes 1. 2008-2009. Soutenance réalisée le 23 Septembre 2009.

- Pascale Le Maguet. Modélisation de la pharmacocinétique de la 9 α -fluorohydrocortisone et des relations entre les concentrations de la molécule et les effets hémodynamiques et biologiques après administration unique de 50 microgrammes de 9 α -fluorohydrocortisone chez le volontaire sain.

Master 2 Recherche « Modélisation en Pharmacologie Clinique et Epidémiologie » (Pr. E. Bellissant). Université de Rennes 1. 2008-2010. Soutenance réalisée le 27 Septembre 2010.

- Hélène Bernon. Evaluation du bénéfice apporté par une technique de locomotion répétitive comparée à une rééducation classique sur la récupération de la marche chez le patient hémiparétique par accident vasculaire cérébral.

Master 2 Recherche « Modélisation en Pharmacologie Clinique et Epidémiologie » (Pr. E. Bellissant). Université de Rennes 1. 2010-2011. Soutenance réalisée le 7 Juillet 2011.

- Anne-Cécile Kérangueven. Modélisation, par approche de population, de l'effet de faibles doses de fludrocortisone et d'hydrocortisone, administrées seules ou associées, sur la réponse pressive à la phényléphrine, chez la volontaire saine en condition d'hypoadostérisme.

Master 2 Recherche « Modélisation en Pharmacologie Clinique et Epidémiologie » (Pr. E. Bellissant). Université de Rennes 1. 2010-2011. Soutenance réalisée le 7 Juillet 2011.

3. Encadrement de Thèses de Médecine ou de Pharmacie à orientation recherche

- Jean Beuchard. Effets de l'hypoxie sur la réponse vasomotrice de l'aorte thoracique de rat *in vitro*. Etude des mécanismes sous-jacents.

Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université de Rennes 1. Soutenance réalisée le 27 Octobre 1995.

- Claire Fougerou. Pharmacocinétique du mycophénolate mofétil en transplantation : revue de la littérature et analyse non compartimentale des données obtenues chez 27 patients, 3 semaines et/ou 3 mois après transplantation hépatique.

Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université de Rennes 1. Soutenance réalisée le 25 Juin 2008.

- Fabienne Le Gac. Les essais cliniques de phase 1 en cancérologie : revue de la littérature et comparaison de nouvelles méthodologies aux schémas expérimentaux algorithmiques de référence par simulation par événements discrets.

Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université de Rennes 1. Soutenance réalisée le 3 Mai 2010.

- Anaëlle David. Analyse comparative des informations méthodologiques déclarées *a priori* dans les bases de données internationales et rapportées *a posteriori* dans les publications scientifiques correspondantes pour les essais cliniques randomisés.

Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université de Rennes 1. Soutenance prévue en Novembre 2012.

4. Encadrement de Thèses d'Université

- Laurent Siproudhis. Distensions rectales isobariques. Un modèle d'étude dynamique de la physiologie anorectale chez l'homme.

Thèse de Doctorat d'Université. Université de Rennes 1. Soutenance réalisée le 21 Octobre 1998.

- Sonia Goineau. Intérêt et limites du modèle du hamster syrien cardiomyopathe (souche dilatée) pour l'étude des médicaments de l'insuffisance cardiaque.

Thèse de Doctorat d'Université. Université de Rennes 1. Soutenance réalisée le 24 Octobre 2001.

- Philippe Seguin. Sepsis et sphère hépato splanchnique : effets expérimentaux et cliniques des catécholamines. Co-encadrement avec le Pr. A. Guillouzo, Université de Rennes 1.

Thèse de Doctorat d'Université. Université de Rennes 1. Soutenance réalisée le 2 Mai 2007.

- Xavier Forceville. Intérêt des composés sélénisés dans le diagnostic et le traitement du choc septique : approche pharmacologique.

Thèse de Doctorat d'Université. Université de Rennes 1. Soutenance réalisée le 24 Novembre 2010.

- Bruno Laviolle. Pharmacologie de la fludrocortisone dans le choc septique.

Thèse de Doctorat d'Université. Université de Rennes 1. Soutenance réalisée le 16 Février 2011.

- Christophe Camus : Prévention des infections nosocomiales : évaluation de différentes stratégies de prévention des infections nosocomiales chez le malade de réanimation médicale.

Thèse de Doctorat d'Université. Université de Rennes 1. En cours (3^{ème} inscription en 2011-2012).

PUBLICATIONS

1. Publications Internationales

- [1] E. Bellissant, J. Bénichou, Cl. Chastang. Application of the Triangular Test to phase II cancer clinical trials. *Statistics in Medicine* 1990 ; 9 : 907-917.
- [2] C. Thuillez, E. Pussard, E. Bellissant, C. Richer, R. Kechrid, J.F. Giudicelli. Arterial vasodilating profile and biological effects of pinacidil in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1991 ; 31 : 33-39.
- [3] E. Bellissant, C. Thuillez, R. Kechrid, P. Duhaze, J.F. Giudicelli. Non invasive study of systemic and regional hemodynamic and of cardiac effects of a new calcium antagonist, SR 33557, in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1991 ; 41 : 329-334.
- [4] E. Bellissant, C. Thuillez, E. Pussard, J.F. Giudicelli. Systemic and regional hemodynamic effects of zabcipril in healthy volunteers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1992 ; 51 : 308-319.
- [5] J.L. Teboul, D. Annane, C. Thuillez, J. Depret, E. Bellissant, C. Richard. Effects of cardiovascular drugs on oxygen consumption / oxygen delivery relationship in patients with congestive heart failure. *Chest* 1992 ; 101 : 1582-1587.
- [6] J.P. Arnaud, E. Bellissant, P. Boissel, J. Carlet, C. Chastang, C. Lafaix, Y. Rio, R. Berganeschi and the Prodiges group. Single-dose amoxycillin-clavulanic acid vs cefotetan for prophylaxis in elective colorectal surgery : a multicentre, prospective, randomized study. *Journal of Hospital Infection* 1992 ; 22(Supplement A) : 23-32.
- [7] C. Thuillez, C. Richard, J.L. Teboul, D. Annane, E. Bellissant, Ph. Auzepy, J.F. Giudicelli. Arterial hemodynamics and cardiac effects of enoximone, dobutamine, and their combination in severe heart failure. *American Heart Journal* 1993 ; 125 : 799-808.
- [8] G. Pons, J.F. Duhamel, M. Guillot, J.B. Gouyon, Ph. d'Athis, M.O. Richard, E. Rey, C. Moran, D. Bouglé, E. Bellissant, Ph. Ement, C. Dupont, J. Badoual, G. Olive. Dose-response study of metoclopramide in gastroesophageal reflux in infancy. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 1993 ; 7 : 161-166.
- [9] E. Bellissant, J. Bénichou, Cl. Chastang. A micro-computer program for the design and analysis of phase II cancer clinical trials with two group sequential methods, the sequential probability ratio test and the triangular test. *Computers and Biomedical Research* 1994 ; 27 : 13-26.
- [10] E. Bellissant, J. Bénichou, Cl. Chastang. A comparison of methods for phase II cancer clinical trials : advantages of the triangular test, a group sequential method. *Lung Cancer* 1994 ; 10(Suppl 1) : S105-S115.

- [11] D. Bentué-Ferrer, E. Bellissant, R. Decombe, H. Allain. Temporal profile of aminergic neurotransmitter release in striatal dialysates in rats with postischemic seizures. *Experimental Brain Research* 1994 ; 97 : 437-443.
- [12] E. Bellissant, D. Annane, C. Thuillez, J.F. Giudicelli. Compared effects of dilevalol and propranolol on systemic and regional hemodynamics in healthy volunteers at rest and during exercise. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1994 ; 47 : 39-47.
- [13] E. Bellissant, C. Thuillez, C. Richer, E. Pussard, J.F. Giudicelli. Non invasive assessment of regional arteriolar and arterial dilating properties of lisinopril in healthy volunteers. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1994 ; 24 : 500-508.
- [14] E. Bellissant, N.P. Chau, C. Thuillez, J.F. Giudicelli. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling between pinacidil or pinacidil-N-oxide plasma levels and systemic and regional hemodynamic effects in healthy volunteers. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 1994 ; 8 : 437-445.
- [15] M. O'Neill, H. Allain, D. Bentué-Ferrer, E. Bellissant, J. de Certaines, B.E. Leonard. Pharmacological strategies in the treatment of cerebral ischemia. *European Neurology* 1995 ; 35(suppl 1) : 28-36.
- [16] E. Bellissant, D. Annane, E. Pussard, C. Thuillez, J.F. Giudicelli. Systemic, pulmonary, brachial, renal and hepato-splanchnic hemodynamic effects of spirapril in severe congestive heart failure. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 1996 ; 10 : 127-135.
- [17] E. Bellissant, T. Denolle, P. Sinnassamy, D.G. Bichet, J.F. Giudicelli, F. Lecoz, J.M. Gandon, H. Allain. Systemic and regional hemodynamic and biological effects of a new κ -opioid agonist, niravoline, in healthy volunteers. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1996 ; 278 : 232-242.
- [18] E. Bellissant, J. Bénichou, Cl. Chastang. The group sequential triangular test for phase II cancer clinical trials. *American Journal of Clinical Oncology* 1996 ; 19 : 422-430.
- [19] E. Bellissant, N.P. Chau, J.F. Giudicelli. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model relating lisinopril plasma concentrations to regional hemodynamic effects in healthy volunteers. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1996 ; 28 : 470-478.
- [20] D. Annane, E. Bellissant, E. Pussard, R. Asmar, F. Lacombe, E. Lanata, O. Madonna, M. Safar, J.F. Giudicelli, P. Gajdos. Placebo-controlled, randomized, double-blind study of intravenous enalaprilat efficacy and safety in acute cardiogenic pulmonary edema. *Circulation* 1996 ; 94 : 1316-1324.
- [21] D. Annane, E. Bellissant, P.E. Bollaert, I. Auriant, D. Ghez, J.C. Raphael, P. Gajdos. The hypothalamo-pituitary axis in septic shock. *British Journal of Intensive Care* 1996 ; 6 : 260-268.

- [22] D. Pape, L. Vernillet, E. Bellissant, D. Bentué-Ferrer, H. Allain. Non interchangeability of specific radioimmunoassay and monoclonal antibody fluorescent polarization immunoassay in ciclosporine measurements. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 1996 ; 10 : 484-489.
- [23] V. Dieras, J.M. Extra, E. Bellissant, M. Espie, F. Morvan, J.Y. Pierga, L. Mignot, P. Tresca, M. Marty. Efficacy and tolerance of vinorelbine and fluorouracil combination as first-line chemotherapy of advanced breast cancer : results of a phase II study using a sequential group method. *Journal of Clinical Oncology* 1996 ; 14 : 3097-3104.
- [24] S. Thaminy, E. Bellissant, M. Maginn, R. Decombe, H. Allain, D. Bentué-Ferrer. Effect of brain microdialysis on aminergic transmitter levels in repeated cerebral global transient ischemia in rat. *Journal of Neuroscience Methods* 1996 ; 70 : 185-193.
- [25] E. Bellissant, J.F. Duhamel, M. Guillot, A. Pariente-Khayat, G. Olive, G. Pons. The triangular test to assess the efficacy of metoclopramide in gastroesophageal reflux. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1997 ; 61 : 377-384.
- [26] D. Pape, J. Beuchard, P. Guillo, H. Allain, E. Bellissant. Hypoxic contractile response in isolated rat thoracic aorta : role of endothelium, extracellular calcium and endothelin. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 1997 ; 11 : 121-126.
- [27] E. Bellissant, N.P. Chau, C. Thuillez, C. Gerbeau, C. Richard, J.F. Giudicelli. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model relating spiraprilat plasma concentrations to systemic and regional hemodynamic effects in congestive heart failure. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1997 ; 30 : 253-260.
- [28] L. Siproudhis, E. Bellissant, F. Juguet, H. Allain, J.F. Bretagne, M. Gosselin. Effects of cholinergic agents on anorectal physiology. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1998 ; 12 : 747-754.
- [29] E. Bellissant, V. Sébille, G. Paintaud. Methodological issues in pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling. *Clinical Pharmacokinetics* 1998 ; 35 : 151-166.
- [30] L. Siproudhis, E. Bellissant, F. Juguet, H. Allain, J.F. Bretagne, M. Gosselin. Octreotide acts on anorectal physiology : a dynamic study in healthy subjects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1998 ; 64 : 424-432.
- [31] E. Bellissant, J.F. Giudicelli. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model relating zabiciprilat plasma concentrations to brachial and femoral haemodynamic effects in normotensive volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1998 ; 46 : 383-393.
- [32] L. Siproudhis, E. Bellissant, F. Juguet, M.H. Mendler, H. Allain, J.F. Bretagne, M. Gosselin. Rectal adaptation to distension in patients with overt rectal prolapse. *British Journal of Surgery* 1998 ; 85 : 1527-1532.

- [33] D. Annane, E. Bellissant, V. Sébille, O. Lesieur, B. Mathieu, J.C. Raphaël, P. Gajdos. Impaired pressor sensitivity to norepinephrine in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1998 ; 46 : 589-597.
- [34] R. Thomas, Y. Le Tulzo, J. Bouget, C. Camus, C. Michelet, P. Le Corre, E. Bellissant. Trial of dexamethasone treatment for severe bacterial meningitis in adults. *Intensive Care Medicine* 1999 ; 25 : 475-480.
- [35] L. Siproudhis, E. Bellissant, F. Juguet, H. Allain, J.F. Bretagne, M. Gosselin. Perception of and adaptation to rectal isobaric distension in patients with faecal incontinence. *Gut* 1999 ; 44 : 687-692.
- [36] L. Siproudhis, E. Bellissant, M. Pagenault, M.H. Mendler, H. Allain, J.F. Bretagne, M. Gosselin. Fecal incontinence with normal anal canal pressures : where is the pitfall ? *American Journal of Gastroenterology* 1999 ; 94 : 1556-1563.
- [37] C. Michelet, E. Bellissant, A. Ruffault, C. Arvieux, J.F. Delfraissy, F. Raffi, C. Bazin, I. Renard, V. Sébille, J.P. Chauvin, E. Dohin, F. Cartier. Safety and efficacy of ritonavir and saquinavir in combination with zidovudine and lamivudine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1999 ; 65 : 661-671.
- [38] D. Pape, S. Goineau, P. Guillo, X. Durand-Castel, E. Bellissant. Endothelin, but not angiotensin II, contributes to the hypoxic contractile response of large isolated pulmonary arteries in the rat. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 1999 ; 13 : 461-467.
- [39] E. Bellissant, J.F. Giudicelli. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for fantofarone cardiac and brachial haemodynamic effects in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1999 ; 48 : 801-810.
- [40] D. Annane, V. Sébille, G. Troché, J.C. Raphaël, P. Gajdos, E. Bellissant. A three-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000 ; 283 : 1038-1045.
- [41] D. Annane, S. Sanquer, V. Sébille, A. Faye, D. Djuranovic, J.C. Raphaël, P. Gajdos, E. Bellissant. Compartmentalised inducible nitric-oxide synthase activity in septic shock. *Lancet* 2000 ; 355 : 1143-1148.
- [42] V. Sébille, E. Bellissant. Comparison of four sequential methods allowing for early stopping of comparative clinical trials. *Clinical Science* 2000 ; 98 : 569-578.
- [43] D. Annane, E. Bellissant. Prognostic value of cortisol response in septic shock. *JAMA* 2000 ; 284 : 308-309.

- [44] E. Bellissant, D. Annane. Effect of hydrocortisone on phenylephrine - mean arterial pressure dose-response relationship in septic shock.
Clinical Pharmacology and Therapeutics 2000 ; 68 : 293-303.
- [45] S. Goineau, D. Pape, P. Guillo, M.P. Ramée, E. Bellissant. Increased sensitivity of vascular smooth muscle to nitric oxide in dilated cardiomyopathy of Syrian hamsters (Bio TO-2 strain).
Journal of Cardiovascular Pharmacology 2001 ; 37 : 290-300.
- [46] S. Goineau, D. Pape, P. Guillo, M.P. Ramée, E. Bellissant. Hemodynamic and histomorphometric characteristics of dilated cardiomyopathy of Syrian hamsters (Bio TO-2 strain).
Canadian Journal of Physiology and Pharmacology 2001 ; 79 : 329-337.
- [47] E. Bellissant, J.F. Giudicelli. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for perindoprilat regional hemodynamic effects in healthy volunteers and in congestive heart failure patients.
British Journal of Clinical Pharmacology 2001 ; 52 : 25-33.
- [48] D. Annane, P.E. Bollaert, V. Lagente, E. Bellissant. Corticosteroids in severe sepsis.
Clinical Pulmonary Medicine 2001 ; 8 : 273-278.
- [49] V. Sébille, E. Bellissant. Comparison of the two-sided single triangular test to the double triangular test.
Controlled Clinical Trials 2001 ; 22 : 503-514.
- [50] C. Michelet, A. Ruffault, V. Sébille, C. Arvieux, P. Jaccard, F. Raffi, C. Bazin, J.M. Chapplain, J.P. Chauvin, E. Dohin, F. Cartier, E. Bellissant. Ritonavir-saquinavir dual protease inhibitor compared to ritonavir alone in human immunodeficiency virus-infected patients.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2001 ; 45 : 3393-3402.
- [51] F. Lainé, M. Ropert, C. Le Lan, O. Loréal, E. Bellissant, C. Jard, M. Pouchard, A. Le Treut, P. Brissot. Serum ceruloplasmin and ferroxidase activity are decreased in HFE C282Y homozygote male iron-overloaded patients.
Journal of Hepatology 2002 ; 36 : 60-65.
- [52] D. Pape, S. Goineau, P. Guillo, M.P. Ramée, E. Bellissant. Early anti-remodeling effect of labetalol in the congestive heart failure model induced by aortic constriction in the guinea pig.
Journal of Cardiovascular Pharmacology 2002 ; 39 : 746-753.
- [53] P. Seguin, E. Bellissant, Y. Le Tulzo, B. Laviolle, Y. Lessard, R. Thomas, Y. Mallédant. Effects of epinephrine compared with the combination of dobutamine and norepinephrine on gastric perfusion in septic shock.
Clinical Pharmacology and Therapeutics 2002 ; 71 : 381-388.
- [54] S. Goineau, S. Nisse-Durgeat, D. Pape, P. Guillo, M.P. Ramée, E. Bellissant. Systemic and regional hemodynamic and cardiac remodeling effects of candesartan in dilated cardiomyopathic hamsters with advanced congestive heart failure.
Journal of Cardiovascular Pharmacology 2002 ; 40 : 189-200.
- [55] V. Sebille, E. Bellissant. Letter to the editor.
Controlled Clinical Trials 2002 ; 23 : 423.

- [56] D. Annane, V. Sébille, C. Charpentier, P.E. Bollaert, B. François, J.M. Korach, G. Capellier, Y. Cohen, E. Azoulay, G. Troché, P. Chaumet-Riffaut, E. Bellissant. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock.
JAMA 2002 ; 288 : 862-871.
- [57] S. Goineau, D. Pape, P. Guillo, M.P. Ramée, E. Bellissant. Combined effects of metoprolol and spironolactone in dilated cardiomyopathic hamsters.
Journal of Cardiovascular Pharmacology 2002 ; 40 : 543-553.
- [58] D. Annane, V. Sébille, E. Bellissant. Corticosteroids for patients with septic shock. Reply.
JAMA 2003 ; 289 : 43-44.
- [59] S. Goineau, D. Pape, P. Guillo, M.P. Ramée, E. Bellissant. Combined effects of enalapril and spironolactone in hamsters with dilated cardiomyopathy.
Journal of Cardiovascular Pharmacology 2003 ; 41 : 49-59.
- [60] L. Siproudhis, V. Sébille, F. Pigot, P. Hémerly, F. Juguet, E. Bellissant. Lack of efficacy of botulinum toxin in chronic anal fissure.
Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2003 ; 18 :515-524.
- [61] V. Sébille, E. Bellissant. Sequential methods and group sequential designs for comparative clinical trials.
Fundamental and Clinical Pharmacology 2003 ; 17 : 505-516.
- [62] L. Siproudhis, E. Bellissant. Placebo treatment for anal fissure. Reply.
Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2003 ; 18 : 1172-1173.
- [63] D. Annane, H. Outin, C. Fisch, E. Bellissant. The effect of waiving consent on enrollment in a sepsis trial.
Intensive Care Medicine 2004 ; 30 : 321-324.
- [64] D. Annane, E. Bellissant, P.E. Bollaert, J. Briegel, D. Keh, Y. Kupfer. Corticosteroids for treating severe sepsis and septic shock. Cochrane Database Systematic Review 2004 ; 1 : CD002243.
- [65] D. Annane, E. Bellissant, P.E. Bollaert, J. Briegel, D. Keh, Y. Kupfer. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. British Medical Journal. 2004 ; 329 : 480-484.
- [66] L. Siproudhis, M. Dinasquet, V. Sébille, J.M. Reymann, E. Bellissant. Differential effects of two types of antidepressants, amitriptyline and fluoxetine, on anorectal motility and visceral perception.
Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2004 ; 20 : 689-695.
- [67] E. Bellissant, J.P. Estèbe, V. Sébille, C. Ecoffey. Effect of preoperative oral sustained-release morphine sulfate on postoperative morphine requirements in elective spine surgery.
Fundamental and Clinical Pharmacology 2004 ; 18 : 709-714.
- [68] D. Annane, E. Bellissant, J.M. Cavillon. Septic shock.
Lancet 2005 ; 365 : 63-78.

[69] C. Camus, E. Bellissant, V. Sébille, D. Perrotin, B. Garo, A. Legras, A. Renault, P. Le Corre, P.Y. Donnio, A. Gacoin, Y. Le Tulzo, R. Thomas. Prevention of acquired infections in intubated patients with the combination of two decontamination regimens.

Critical Care Medicine 2005 ; 33 : 307-314.

[70] V. Sébille, E. Bellissant. Impact of misspecification of the response rate under standard treatment in sequential clinical trials.

Fundamental and Clinical Pharmacology 2005 ; 19 : 569-578.

[71] P. Gallien, J.M. Reymann, G. Amarenco, B. Nicolas, M. de Sèze, E. Bellissant. Placebo-controlled, randomized, double-blind study of the effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in multiple sclerosis patients.

Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2005 ; 76 : 1670-1676.

[72] D. Annane, V. Sébille, E. Bellissant. Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome.

Critical Care Medicine 2006 ; 34 : 22-30.

[73] P. Seguin, B. Laviolle, P. Guinet, I. Morel, Y. Mallédant; E. Bellissant. Dopexamine and norepinephrine versus epinephrine on gastric perfusion in patients with septic shock: a randomized study [NCT00134212].

Critical Care 2006 ; 10 : R32 (article de 8 pages, on line at : <http://ccforum.com/content/10/1/R32>).

[74] F. Lainé, J.M. Reymann, F. Morel, S. Langouët, M. Perrin, A. Guillygomarc'h, P. Brissot, V. Turmel, C. Mouchel, D. Pape, E. Bellissant, Y. Deugnier. Effects of phlebotomy therapy on cytochrome P450 2e1 activity and oxidative stress markers in dysmetabolic iron overload syndrome: a randomized trial.

Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2006 ; 24 : 1207-1213.

[75] B. Laviolle, D. Pape, B. Turlin, E. Bellissant. Direct effects of 3 combinations of enalapril, metoprolol and spironolactone on cardiac remodeling in dilated cardiomyopathic hamsters.

Journal of Cardiac Failure 2006 ; 12 : 752-758.

[76] D. Lipiner-Friedman, C.L. Sprung, P.F. Laterre, Y. Weiss, S.V. Goodman, M. Vogeser, J. Briegel, D. Keh, M. Singer, R. Moreno, E. Bellissant, D. Annane. Adrenal function in sepsis: the retrospective Corticus cohort study.

Critical Care Medicine 2007; 35 : 1012–1018.

[77] B. François, E. Bellissant, V. Gissot, A. Desachy, S. Normand, Th. Boulain, O. Brenet, P.M. Preux, Ph. Vignon. 12-h pretreatment with methylprednisolone versus placebo for prevention of postextubation laryngeal edema: a randomised, double-blind trial.

Lancet 2007 ; 369 : 1083-1089.

[78] Ph. Vignon, B. François, E. Bellissant. Prevention of postextubation laryngeal oedema – Authors' reply.

Lancet 2007 ; 370 : 26.

- [79] X. Forceville, B. Laviolle, D. Annane, D. Vitoux, G. Bleichner, J.M. Korach, E. Cantais, H. Georges, J.L. Soubirou, A. Combes, E. Bellissant. Effects of high doses of selenium, as sodium selenite, in septic shock: a placebo-controlled, randomized, double-blind, phase II study.
Critical Care 2007 ; 11 : R73 (article de 10 pages, on line at : <http://ccforum.com/content/11/4/R73>).
- [80] D. Annane, Ph. Vignon, A. Renault, P.E. Bollaert, C. Charpentier, C. Martin, G. Troché, J.D. Ricard, G. Nitenberg, L. Papazian, E. Azoulay, E. Bellissant. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for the management of septic shock: a randomised trial.
Lancet 2007 ; 370 : 676-684.
- [81] D. Annane, E. Bellissant. Use of pressors in the management of septic shock – Authors' reply.
Lancet 2007 ; 370 : 1827-1828.
- [82] D. Annane, V. Sébille, D. Duboc, J.L. Le Heuzay, N. Sadoul, E. Bouvier, E. Bellissant. Incidence and prognosis of sustained arrhythmias in critically ill patients.
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2008 ; 178 : 20-25.
- [83] D. Annane, E. Bellissant, P.E. Bollaert, J. Briegel, M. Confalonieri, R. De Gaudio, D. Keh, Y. Kupfer, M. Oppert, G.U. Meduri. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review.
JAMA 2009 ; 301 : 2362-2375.
- [84] D. Bentué-Ferrer, C. Arvieux, O. Tribut, A. Ruffault, E. Bellissant. Clinical pharmacology, efficacy and safety of atazanavir: a review.
Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology 2009 ; 5 : 1455-1468.
- [85] B. Laviolle, D. Pape, M.C. Verdier, A. Lavenu, E. Bellissant. Hemodynamic and histomorphometric characteristics of heart failure induced by aortic stenosis in the guinea pig: comparison of two constriction sizes.
Canadian Journal of Physiology and Pharmacology 2009 ; 87 : 908-914.
- [86] B. Laviolle, P. Le Maguet, M.C. Verdier, C. Massart, E. Donal, F. Lainé, A. Lavenu, D. Pape, E. Bellissant. Biological and hemodynamic effects of low doses of fludrocortisone and hydrocortisone, alone or in combination, in healthy volunteers with hypoadosteronism.
Clinical Pharmacology & Therapeutics 2010 ; 88 : 183-190.
- [87] M.C. Verdier, D. Bentué-Ferrer, O. Tribut, E. Bellissant. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for simultaneous quantification of four triazole antifungal agents in human plasma.
Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 2010 ; 48 : 1515-1522.
- [88] S. Vincendeau, E. Bellissant, A. Houlgatte, B. Doré, F. Bruyère, A. Renault, C. Mouchel, K. Bensalah, F. Guillé. Tamsulosin hydrochloride vs placebo for management of distal ureteral stones.
Archives of Internal Medicine 2010 ; 170 : 2021-2027.
- [89] M.C. Verdier, D. Bentué-Ferrer, O. Tribut, N. Collet, M. Revest, E. Bellissant. Determination of daptomycin in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Clinical application.
Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 2011 ; 49 : 69-75.

- [90] K. Boudjema, C. Camus, F. Saliba, Y. Calmus, E. Salamé, G. Pageaux, Ch. Ducerf, Ch. Duvoux, C. Mouchel, A. Renault, Ph. Compagnon, R. Lorho, E. Bellissant. Reduced-dose tacrolimus with mycophenolate mofetil vs. standard-dose tacrolimus in liver transplantation: a randomized study.
American Journal of Transplantation 2011 ; 11 : 965-976.
- [91] K. Boudjema, S. Grandadam, Ph. Compagnon, E. Salamé, Ph. Wolf, Ch. Ducerf, P. Le Treut, O. Soubrane, D. Cherqui, C. Mouchel, A. Renault, E. Bellissant. Efficacy and safety of Celsior preservation fluid in liver transplantation: one-year follow up of a prospective, multicenter, non-randomized study.
Clinical Transplantation 2011; Apr 21. doi: 10.1111/j.1399-0012.2011.01447.x. [Epub ahead of print].
- [92] B. Laviolle, C. Basquin, D. Aguilon, P. Compagnon, I. Morel, V. Turmel, P. Seguin, K. Boudjema, E. Bellissant, Y. Mallédant. Effect of an anesthesia with propofol compared to desflurane on free radical production and liver function after partial hepatectomy.
Fundamental & Clinical Pharmacology 2011; Jun 22. doi: 10.1111/j.1472-8206.2011.00958.x. [Epub ahead of print].
- [93] E. Oger, A. Lavenu, E. Bellissant, E. Garin, E. Polard-Riou. Meta-analysis of interstitial pneumonia in studies evaluating iodine-131-labeled lipiodol for hepatocellular carcinoma using exact likelihood approach.
Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2011 ; 20 : 956-963.
- [94] C. Camus, E. Bellissant, A. Legras, A. Renault, A. Gacouin, S. Lavoué, B. Branger, P.Y. Donnio, P. Le Corre, Y. Le Tulzo, D. Perrotin, R. Thomas. Randomized comparison of two protocols to prevent acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: results of a two-centre study in 500 patients.
Infection Control and Hospital Epidemiology 2011 ; 32 : 1064-1072.
- [95] P. Calès, J.P. Zarski, J.M. Chapplain, S. Bertrais, N. Sturm, C. Michelet, G. Babany, J. Chaigneau, M.E. Charaf, and multicentric groups (Fibrosys, ANRS HC 12 Fibrostop). Fibrosis progression under maintenance interferon in hepatitis C is better detected by blood test than liver morphometry.
Journal of Viral Hepatitis 2012 ; 19 : e143–e153.
- [96] B. Laviolle, D. Annane, C. Fougrou, E. Bellissant. Gluco- and mineralocorticoid biological effects of a 7-day treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone in septic shock.
Intensive Care Medicine 2012 ; DOI 10.1007/s00134-012-2585-1.
- [97] S. Tordjman, G.M. Anderson, E. Bellissant, M. Botbol, H. Charbuy, F. Camus, R. Gaignic, S. Kermarrec, C. Fougrou, D. Cohen, Y. Touitou. Day and nighttime excretion of 6-sulphatoxymelatonin in adolescents and young adults with autistic disorder.
Psychoneuroendocrinology 2012 ; <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.04.013>.
- [98] B. Laviolle, E. Donal, P. Le Maguet, F. Lainé, E. Bellissant. Low doses of fludrocortisone and hydrocortisone, alone or in combination, on vascular responsiveness to phenylephrine in healthy volunteers.
British Journal of Clinical Pharmacology, version révisée soumise

[99] O. Decaux, A. Renault, V. Sébille, P. Moreau, M. Attal, L. Voillat, B. Pegourie, M. Tiab, T. Facon, R. Zerbib, B. Grosbois, E. Bellissant. Predictive factors of survival after thalidomide therapy in advanced multiple myeloma: long-term follow-up of a prospective, multicenter, non-randomized phase II study in 120 patients.
Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, version révisée soumise.

[100] P. Seguin, K. Boudjéma, C. Hamon, C. Mouchel, Y. Mallédant, E. Bellissant. Effect of a peri-operative nutritional supplementation with Oral Impact® in patients undergoing hepatic surgery for liver cancer: a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study.
Soumis pour publication.

[101] P. Seguin, B. Laviolle, C. Dahyot-Fizelier, S. Gergaud, B. Veber, R. Dumont, K. Asehnoune, P.Y. Donnio, E. Bellissant, Y. Malledant for the SPIRIT-ICU study group. Effect of oro-pharyngeal povidone-iodine preventive oral care on ventilator-associated pneumonia in severe brain injury or cerebral haemorrhage patients: a multicentre, randomized controlled trial (SPIRIT-ICU trial).
Soumis pour publication.

[102] J.M. Chapplain, E. Bellissant, D. Guyader, J.M. Molina, I. Poizot-Martin, P. Perré, G. Pialoux, B. Turlin, C. Mouchel, A. Renault, C. Michelet. Effect of a maintenance therapy with peg-interferon alpha-2a on liver fibrosis in HIV/HCV co-infected patients: a randomized controlled trial.
Soumis pour publication.

[103] B. Laviolle, N. Nesseler, D. Pape, C. Massart, E. Bellissant. Effects of fludrocortisone and hydrocortisone, given alone or in combination, on in vivo hemodynamics and ex vivo vascular reactivity in normal and endotoxemic rats.
En préparation.

[104] C. Mouchel, K. Boudjema, E. Polard, S. Grandadam, A. Renault, E. Bellissant. Ischemic arterial complications with Celsior preservation fluid in liver transplantation: one-year follow up of a prospective, multicenter, non-randomized study.
En préparation.

[105] H. Gastinne, E. Mercier, E. Bellissant, V. Gissot, R. Robert, A. Renault, T. Chianea, B. François, P. Vignon. Interest of plasma Procalcitonin for diagnosing septic shock in patients with acute circulatory failure: a blinded study in 204 patients.
En préparation.

[106] E. Oger, N. Delarue, E. Polard, E. Bellissant. Cholestatic hepatitis following oxycodone in a 95-year-old woman with chronic renal failure.
En préparation.

2. Publications Nationales

[1] C. Thuillez, J.P. Leroy, H. Loueslati, E. Bellissant, J.F. Giudicelli. Débits cardiaque et régionaux non invasifs chez le volontaire sain. Intérêt prédictif.

Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux 1989 ; 82 : 1275-1279.

[2] J. Bénichou, E. Bellissant, Cl. Chastang. Analyse séquentielle d'essais thérapeutiques en hémato-cancérologie.

Pathologie Biologie 1989 ; 37 : 1057-1059.

[3] E. Bellissant, N.P. Chau, C. Thuillez, J.F. Giudicelli. Modélisation de la relation entre concentration plasmatique du métabolite actif du perindopril et inhibition de l'activité de l'enzyme de conversion plasmatique chez le volontaire sain.

Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux 1990 ; 83 : 1285-1289.

[4] C. Richard, C. Thuillez, D. Annane, E. Bellissant, J.L. Teboul. Place de l'association Enoximone-Dobutamine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive.

Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux 1990 ; 83(III) : 33-37.

[5] E. Bellissant, J. Bénichou, Cl. Chastang. Planification et analyse des essais de phase II en cancérologie avec une méthode séquentielle groupée, le Test Triangulaire.

Thérapie 1991 ; 46 : 21-27.

[6] F. Boutitie, E. Bellissant, J. Blanchard, J.P. Boissel, J. Cauquil, F. Chauvin, G. Derzko, T. Ducruet, S. Durrleman, J.P. Girre, A. Leizorovicz, D. Mocatti, A. Munoz. Surveillance d'essais cliniques et analyses intermédiaires : 1. Les comités de surveillance.

Thérapie 1992 ; 47 : 345-349.

[7] F. Boutitie, E. Bellissant, J. Blanchard, J.P. Boissel, J. Cauquil, F. Chauvin, G. Derzko, T. Ducruet, S. Durrleman, J.P. Girre, A. Leizorovicz, D. Mocatti, A. Munoz. Surveillance d'essais cliniques et analyses intermédiaires : 2. Méthodes statistiques.

Thérapie 1992 ; 47 : 351-355.

[8] H. Allain, E. Bellissant. Analyse des résultats de l'essai DATATOP.

La Lettre du Pharmacologue 1993 ; 7 : 82-85.

[9] B. Saiag, P. Lacroix, E. Bellissant, D. Bentué-Ferrer. Pharmacologie vasculaire des antagonistes calciques. I- Bases physiologiques et classification.

Angéiologie 1994 ; 46 : 41-51.

[10] E. Bellissant, D. Bentué-Ferrer, B. Saiag, P. Lacroix. Pharmacologie vasculaire des antagonistes calciques. II- Effets hémodynamiques chez l'animal et chez l'homme.

Angéiologie 1995 ; 47 : 33-43.

[11] M. O'Neill, E. Bellissant, H. Allain. Les récepteurs sigma centraux : biochimie, pharmacologie, potentialités thérapeutiques.

La Lettre du Pharmacologue 1995 ; 9 : 30-32.

- [12] H. Allain, E. Bellissant, J. Chaperon, G. Fénelon, O. Zekri. Lévodopa seule ou lévodopa associée à la sélégiline dans le traitement de la maladie de Parkinson. Les résultats britanniques.
La Lettre du Pharmacologue 1996 ; 10 : 96-98.
- [13] R. Thomas, Y. Le Tulzo, E. Bellissant. Place des corticoïdes dans le traitement des méningites purulentes chez l'adulte.
Médecine et Maladies Infectieuses 1996 ; 26 : 1119-1124.
- [14] J.C. Raphaël, I. Antony, E. Bellissant, G. Bonmarchand, J. Cotting, L. Fierobe, J.B. Gouyon, M. Hasselmann, G. Leleu, B. Misset, D. Thévenin. Utilisation des catécholamines au cours du choc septique.
Réanimation Urgences 1996 ; 5 : 441-450.
- [15] E. Bellissant. Intérêt de l'étude des relations concentration-effet pour la détermination de la dose optimale des médicaments.
Archives de Pédiatrie 1999 ; 6(Suppl. 2) : 225s-227s.
- [16] V. Sébille, P. Guillo, E. Bellissant. Analyse des résultats de l'étude CIBIS II.
La Lettre du Pharmacologue 2000 ; 14(Suppl. au n°7) : 6-10.
- [17] V. Sébille, L. Siproudhis, E. Bellissant. Traitement de la fissure anale chronique par injection de toxine botulique.
La Lettre du Pharmacologue 2001 ; 15 : 54-58.
- [18] E. Bellissant. La relation dose-effet dans la prescription du médicament.
La Revue du Praticien 2001 ; 51 : 659-665.
- [19] D. Annane, E. Bellissant. Mécanismes d'action et effets des corticoïdes dans le choc septique.
Médecine Thérapeutique 2001 ; 7 : 285-289.
- [20] V. Sébille, E. Bellissant. Intérêt des méthodes d'analyse répétée des données pour la planification et l'analyse des essais thérapeutiques comparatifs.
Médecine Thérapeutique 2001 ; 7 : 685-692.
- [21] D. Annane, E. Bellissant. Impact des corticoïdes sur la réponse vasomotrice aux catécholamines dans le choc septique.
Réanimation 2002 ; 11 : 111-116.
- [22] E. Bellissant, S. Courcier-Duplantier, O. Blin. Place de la relation pharmacocinétique-pharmacodynamique dans le développement des médicaments.
Thérapie 2002 ; 57 : 347-357.
- [23] P. Gallien, B. Nicolas, E. Bellissant. Place de la toxine botulinique dans le traitement des dyssynergies vésico-sphinctériennes striées.
La Lettre du Pharmacologue 2004 ; 18 : 24-29.
- [24] B. Laviolle, E. Bellissant. Deux nouvelles approches dans le traitement du sepsis : la protéine C activée humaine recombinante et les faibles doses de corticoïdes. Analyse méthodologique des études PROWESS et GER-INF-05.
La Lettre du Pharmacologue 2004 ; 18 : 40-44.

[25] E. Bellissant. Intérêt de la décontamination digestive sélective chez les malades de réanimation : la question est elle enfin résolue ? Editorial.

La Lettre du Pharmacologue 2005 ; 19 : 35-36.

[26] B. Laviolle, E. Bellissant. Les antagonistes du TNF α dans l'insuffisance cardiaque.

La Lettre du Pharmacologue 2006 ; 20 : 49-54.

[27] C. Fougrou, E. Bellissant. Intérêt du blocage des récepteurs de l'angiotensine II dans le traitement de l'hypertension artérielle : analyse des résultats de l'étude VALUE.

La Lettre du Pharmacologue 2007 ; 21 : 5-9.

[28] F. Le Gac, E. Bellissant. Faibles doses de corticoïdes dans le traitement du choc septique : analyse méthodologique des études GER-INF-05 et CORTICUS.

La Lettre du Pharmacologue 2009 ; 23 : 139-144.

[29] M.C. Verdier, O. Tribut, D. Bentué-Ferrer, E. Bellissant. Pharmacologie de la daptomycine.

La Lettre du Pharmacologue 2011 ; 25 : 68-72.

[30] S. Tordjman, S. Kermarrec, C. Fougrou-Leurent, E. Bellissant. Pharmacologie clinique de la mélatonine : intérêt dans l'autisme.

La Lettre du Pharmacologue 2011 ; 25 : 109-113.

3. Publications non périodiques

[1] E. Bellissant, J. Bénichou, Cl. Chastang.

- Planification et analyse des essais de phase II en cancérologie. Intérêt du Test Triangulaire, méthode séquentielle groupée.
In "Navelbine. Données actuelles et perspectives". Edité par Pierre Fabre Oncologie. John Libbey Eurotext, Paris, 1990 ; 101-125.

- Design and analysis of phase II cancer clinical trials. Interest of the Triangular Test, a group sequential method.
In "Navelbine. Update and New Trends". Edité par Pierre Fabre Oncologie. John Libbey Eurotext, Paris, 1991 ; 101-125.

[2] E. Bellissant, J. Bénichou, Cl. Chastang. Méthodes d'analyses répétées d'essais de phase II non randomisés. Intérêt du Test Triangulaire.

In "Méthodes nouvelles en pharmacologie clinique pédiatrique : relation dose-effet des antibiotiques ; règles d'arrêt d'un essai clinique". Edité par Cl. Chastang, G. Pons , B. Régnier. Springer Verlag, Paris, 1992 ; 171-186.

[3] E. Bellissant, G. Pons, Cl. Chastang. Analyse méthodologique des essais thérapeutiques publiés dans trois revues pédiatriques internationales. Utilisation des règles d'arrêt.

In "Méthodes nouvelles en pharmacologie clinique pédiatrique : relation dose-effet des antibiotiques ; règles d'arrêt d'un essai clinique". Edité par Cl. Chastang, G. Pons, B. Régnier. Springer Verlag, Paris, 1992 ; 203-217.

[4] D. Annane, E. Bellissant. Nouveautés dans le traitement pharmacologique de l'insuffisance cardiaque aiguë du post-infarctus immédiat.

In "Actualités en Réanimation et Urgences" Arnette, Paris, 1997 ; 27-41.

[5] D. Annane, E. Bellissant. The place of corticosteroids.

In "The sepsis text". Edité par J.L. Vincent, J. Carlet, S. Opal. 2002 ; 757-768.

MEMOIRES - THESES

[1] Mémoire du D.E.A. de Biomathématiques : Comparaison des méthodes utilisées pour l'analyse des essais thérapeutiques de phase II non randomisés. Recherche d'une méthode séquentielle; 95 pages.

Soutenance effectuée le 20 Octobre 1988. Université Paris 7.

[2] Mémoire du D.E.A. de Pharmacologie Expérimentale et Clinique : Intérêt et limites de la modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique lors de l'étude des effets d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion chez le volontaire sain; 81 pages.

Soutenance effectuée le 26 Septembre 1989. Université Paris 6.

[3] Thèse de Doctorat d'Etat en Médecine : Adaptation d'une méthode séquentielle groupée (le Test Triangulaire) aux essais thérapeutiques de phase II en cancérologie : étude des propriétés statistiques et développement d'un logiciel de planification et d'analyse; 95 pages.

Soutenance effectuée le 9 Novembre 1989. Université Paris 7.

Jury : Dr J. Bénichou (Directeur, CR INSERM), Pr F. Calvo (Université de Paris 7), Pr C. Chastang (Président, Université de Paris 7), Pr J.F. Giudicelli (Université de Paris XI), Pr M. Marty (Université de Paris 7).

[4] Thèse de Doctorat d'Université de Pharmacologie : La modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique en pharmacologie clinique cardiovasculaire : développement d'un logiciel de modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique, application à l'étude des relations concentration-effet d'un antagoniste calcique et de deux inhibiteurs de l'enzyme de conversion chez le volontaire sain et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion chez l'insuffisant cardiaque; 2 tomes, 285 pages.

Soutenance effectuée le 20 Septembre 1994. Université Paris 6.

Jury : Pr N.P. Chau (Directeur, Université de Paris 7), Pr J.F. Giudicelli (Directeur, Université de Paris XI), Pr P. Jaillon (Président, Université de Paris 6), Dr F. Mentré (Rapporteur, CR INSERM), Dr J.L. Steimer (Sandoz SA, Bâle), Pr C. Thuillez (Rapporteur, Université de Rouen).

[5] Habilitation à Diriger des Recherches. Mémoire de 78 pages (hors publications).

Soutenance effectuée le 22 Juin 1995. Université de Rennes 1.

Jury : Pr H. Allain (Président, Université de Rennes 1), Pr J.P. Boissel (Université de Lyon I), Pr J.C. Daubert (Université de Rennes 1), Pr J.F. Giudicelli (Université de Paris XI), Pr P. Jaillon (Université de Paris 6), Pr C. Thuillez (Université de Rouen).

PARTICIPATION A DES JURYS DE DOCTORATS D'UNIVERSITE, D'HDR, OU DE RECRUTEMENTS

Doctorat d'Université

Co-directeur et membre du jury de la thèse de Monsieur Laurent Siproudhis (Médecin, Gastro-entérologue, PH, CHU de Rennes) : Distensions rectales isobariques. Un modèle d'étude dynamique de la physiologie anorectale chez l'homme.
Université de Rennes 1. Soutenance réalisée le 21 Octobre 1998.

Rapporteur et membre du jury de la thèse de Monsieur Stéphan Chalon (Médecin, Interniste et Pharmacologue, Lilly Research Laboratories, Mont-Saint-Guibert, Belgique) : Dysfonction endothéliale veineuse induite par le tabac chez l'homme : approche pharmacologique.
Université de Paris XI. Soutenance réalisée le 28 Octobre 1999.

Directeur et membre du jury de la thèse de Mademoiselle Sonia Goineau (Scientifique, Physiologiste, Laboratoire de Pharmacologie Expérimentale et Clinique, Université de Rennes 1) : Intérêt et limites du modèle du hamster Syrien cardiomyopathe (souche dilatée) pour l'étude des médicaments de l'insuffisance cardiaque.
Université de Rennes 1. Soutenance réalisée le 24 Octobre 2001.

Co-directeur et membre du jury de la thèse de Monsieur Philippe Seguin (Médecin, Anesthésiste et Réanimateur Chirurgical, PH, CHU de Rennes) : Sepsis et sphère hépato splanchnique : effets expérimentaux et cliniques des catécholamines.
Université de Rennes 1. Soutenance réalisée le 2 Mai 2007.

Rapporteur et membre du jury de la thèse de Monsieur David Ternant (Pharmacien, Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie, Université de Tours) : Etude des relations dose – concentration – effet des anticorps thérapeutiques par modélisation pharmacocinétique et pharmacocinétique – pharmacodynamique.
Université François Rabelais de Tours. Soutenance réalisée le 19 Novembre 2007.

Président et membre du jury de la thèse de Monsieur Olivier Laurent (Médecin, Laboratoire d'Etudes et de Recherche en Environnement et Santé, ENSP, Rennes) : Influence de la pollution atmosphérique ambiante sur les inégalités sociales face aux exacerbations de l'asthme.
Université de Rennes 1. Soutenance réalisée le 7 Décembre 2007.

Rapporteur et membre du jury de la thèse de Madame Mathilde Marchand (Pharmacien, EMF Consulting, Aix en Provence) : L'usage des modèles dans le développement pharmaceutique : application en épilepsie.
Université de la Méditerranée Aix-Marseille II. Soutenance réalisée le 21 Décembre 2007.

Membre du jury de la thèse de Monsieur François Audren (Médecin, Ophtalmologiste, Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Paris) : Acétonide de triamcinolone en injection intra-vitréenne : effets sur l'œdème maculaire diabétique.
Université de Paris V - René Descartes. Soutenance réalisée le 17 Décembre 2008.

Rapporteur et membre du jury de la thèse de Monsieur Wei Zhao (Pharmacien, Département de Pharmacologie Pédiatrique et Pharmacogénétique, Hôpital Robert Debré, Paris) : Etudes pharmacocinétiques en pédiatrie : pré-requis, modélisation et analyse de la variabilité génétique et non-génétique.
Université de Paris V - René Descartes. Soutenance réalisée le 22 Septembre 2010.

Directeur et membre du jury de la thèse de Monsieur Xavier Forceville (Médecin, Réanimateur, PH, Hôpital de Meaux) : Intérêt des composés sélénés dans le diagnostic et le traitement du choc septique : approche pharmacologique.

Université de Rennes 1. Soutenance réalisée le 24 Novembre 2010.

Directeur et membre du jury de la thèse de Monsieur Bruno Laviolle (Médecin, Pharmacologue, MCU-PH, CHU de Rennes et Université de Rennes 1) : Pharmacologie de la fludrocortisone dans le choc septique.

Université de Rennes 1. Soutenance réalisée le 16 Février 2011.

Rapporteur et membre du jury de la thèse de Mademoiselle Anabelle Ballesta (Scientifique) : Approche combinée expérimentale et mathématique pour la personnalisation sur base moléculaire des thérapies anticancéreuses standard et chrono-modulées.

Université de Paris-Sud 11. Soutenance réalisée le 15 Juin 2011.

Rapporteur et membre du jury de la thèse de Monsieur Nicolas Azzopardi (Scientifique) : Apport de la modélisation pharmacocinétique à l'étude de la variabilité de réponse aux anticorps monoclonaux anti-tumoraux : application au cetuximab.

Université de Tours. Soutenance réalisée le 7 Décembre 2011.

Membre du jury de la thèse de madame Marie-Clémence Verdier-Lorne (Pharmacien, PHU, CHU de Rennes et Université de Rennes 1) : Les béta-lactamines : apport de l'individualisation thérapeutique par la mesure des concentrations pour les patients hospitalisés.

Université de Rennes 1. Soutenance réalisée le 11 Avril 2012.

HDR

Rapporteur et membre du jury de l'HDR de Monsieur Yann Merlé (Pharmacien, Biomathématicien, Faculté de Médecine Pitié Salpêtrière, Université de Paris VI).

Université de Paris VI - Pierre et Marie Curie. Soutenance réalisée le 14 Novembre 2001.

Membre du jury de l'HDR de Madame Véronique Sébille-Rivain (Scientifique, Biomathématicienne, Faculté de Pharmacie, Université de Nantes).

Université de Rennes 1. Soutenance réalisée le 16 Octobre 2006.

Membre du jury de l'HDR de Monsieur Philippe Seguin (Médecin, Anesthésiste et Réanimateur Chirurgical, CHU de Rennes).

Université de Rennes 1. Soutenance réalisée le 6 Décembre 2007.

Rapporteur et membre du jury de l'HDR de Monsieur Philippe Aegerter (Médecin, Biostatisticien, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne).

Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines. Soutenance réalisée le 22 Décembre 2009.

Président du jury de l'HDR de Madame Nathalie Bareille (Docteur vétérinaire, Maître de Conférences 1^{ère} classe, INRA).

Université de Rennes 1. Soutenance réalisée le 9 Avril 2010.

Président du jury de l'HDR de Madame Emmanuelle Comets (Docteur en Biomathématiques, CR 1^{ère} classe, INSERM).
Université de Paris 7. Soutenance réalisée le 7 Mai 2010.

Rapporteur et membre du jury de l'HDR de Monsieur Wei Zhao (Pharmacien, Département de Pharmacologie Pédiatrique et Pharmacogénétique, Hôpital Robert Debré, Paris) : Optimisation des traitements médicamenteux chez l'enfant par la modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique.

Université de Paris V - René Descartes. Date de soutenance non encore arrêtée.

Recrutements

Président du Comité de Sélection constitué pour le recrutement sur un poste de Professeur des Universités en Pharmacologie (n° de l'emploi : 1211), UFR des Sciences Pharmaceutiques, Université de Rennes 1. Rattachement UMR Inserm 991. Audition de madame Elisabeth Lagente le 1^{er} Juin 2011.

Membre du Comité de Sélection constitué pour le recrutement d'un candidat sur une chaire mixte de Maître de Conférences des Universités en Pharmacologie des anti-infectieux (n° de l'emploi : 0532), Université de Poitiers - Inserm. Rattachement ERI 23 Inserm. Présélections le 13 Octobre 2011. Auditions le 17 Novembre 2011.

SOCIETES SAVANTES

- Membre de l'Association Française des Pharmacologues (1990).
- Membre de la Société Française de Pharmacologie Clinique et de Thérapeutique (1992).
- Membre de la Société Française de Pharmacologie (1996).
- Membre de l'American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics (1998).

RESPONSABILITES ADMINISTRATIVES ET SCIENTIFIQUES

Responsabilités dans des instances universitaires

- Membre élu du Conseil d'Administration de l'U.E.R. Claude Bernard (1979-1980).
- Membre élu du Conseil d'Administration de l'U.E.R. Clinique et Thérapeutique (1980-1985).
- Membre élu du Conseil Scientifique de l'U.F.R. des Sciences Médicales (1993-1997).
- Vice-président élu du Conseil Scientifique de l'U.F.R. des Sciences Médicales (2001-2013).
1^{er} mandat : 2001-2005 ; 2^{ème} mandat : 2005-2009 ; 3^{ème} mandat : 2009-2013.
Es qualité depuis 2001 :
Membre du bureau du Doyen de l'U.F.R. des Sciences Médicales.
Membre de la commission mixte Faculté-CME, en charge de la prospective hospitalo-universitaire.
- Membre élu du Conseil Scientifique de l'Université de Rennes 1 (2005-2012).
1^{er} mandat : 2005-2008 ; 2^{ème} mandat : 2008-2012.
Membre de la commission BQR (1^{er} mandat).
Membre de la commission HDR (1^{er} et 2^{ème} mandats).
Membre de la commission Prospective, chargée de la préparation du contrat 2008-2011 (1^{er} mandat).
Membre du bureau du Vice-président du Conseil Scientifique (2^{ème} mandat).
Membre de la commission Vie-Santé, chargée de la restructuration de la recherche en Sciences de la Vie (2^{ème} mandat).
- Membre nommé au Conseil Scientifique du Pôle de Recherche et d'Enseignement Supérieur (PRES) « Université Européenne de Bretagne », depuis 2007.

Responsabilités dans des instances de recherche clinique

- Membre nommé à la Délégation de la Recherche Clinique (DRC) / Comité de la Recherche Clinique (COREC)

1^{er} mandat : 1995-1999 ; 2^{ème} mandat : 2003-2007 ; 3^{ème} mandat : 2007-2011.

Membre du bureau de la DRC / COREC (2^{ème} mandat).

- Coordinateur du réseau B de la Délégation Interrégionale à la Recherche Clinique (DIRC) Ouest « Veille réglementaire et éthique, Assurance-Qualité, Vigilance », depuis novembre 2005.
- Membre nommé à la Commission d’Evaluation Scientifique (CES) de la DIRC, 2006-2010.
- Membre nommé au Comité de la Recherche Biomédicale et en Santé Publique (CRBSP), depuis 2007.
- Membre nommé au Conseil Scientifique et Technique (CST) du CeNGEPS, depuis 2007.
- Membre nommé au Comité National de la Recherche Clinique (CNRC) de la DHOS, depuis 2007.

Responsabilités à l’Inserm

- Expert du Comité d’Orientation Stratégique et de Suivi des Essais Cliniques (COSSEC) – Méthodologie et Logistique, depuis 2005.
- Membre nommé à la Commission Recherche Clinique, depuis 2007.
- Membre nommé à la Commission Scientifique Spécialisée (CSS) n°7, 2008-2012.
(Arrêté du 29/02/08 publié au Journal Officiel de la République Française du 02/03/08).

Autres responsabilités

- Président de l’Internat du Centre Hospitalier de Redon (1985-1986).
- Membre élu du Conseil d’Administration et Trésorier du Collège des Biologistes Hospitalo-Universitaires CHU de Rennes, depuis Septembre 1999.

MISSIONS D’EXPERTISES NATIONALES PONCTUELLES

- Membre du jury du Concours National de Praticien Hospitalier en Biologie Médicale (2008).
- Membre Expert du Comité d’évaluation quadriennale des CIC (2008).
- Membre du jury de l’Examen Classant National (2012)

REFERENCES DES DECRETS, ARRETES ET DECISIONS DE NOMINATION OU DE PROMOTION

1. Assistant Hospitalo-Universitaire, CHU de Rennes - Université de Rennes 1

Nomination au 1^{er} échelon du 01/11/91 au 31/10/93 (Poste 483 ASM 785)

Arrêté du Directeur de l'UFR des Sciences Médicales et du Directeur du Centre Hospitalier Régional de Rennes n° 96 du 27/11/91.

Prorogation au 2^{ème} échelon du 01/11/93 au 31/10/94 (Poste 483 ASM 785)

Arrêté du Directeur de l'UFR des Sciences Médicales et du Directeur du Centre Hospitalier Régional de Rennes n° 58 du 08/11/93.

Fin de fonctions au 01/09/94 (Poste 483 ASM 785)

Arrêté du Directeur de l'UFR des Sciences Médicales et du Directeur du Centre Hospitalier Régional de Rennes n° 38 du 27/10/94.

2. Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier, CHU de Rennes - Université de Rennes 1

Nomination comme stagiaire au 01/09/1994 (Poste 483 MCF 0414).

Arrêté du Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche et du Ministre Délégué à la Santé DGA 10 n° 0314 du 22/09/94.

Nomination comme titulaire au 2^{ème} échelon de la 2^{ème} classe avec 5 mois d'ancienneté au 01/09/95 (Poste 483 MC-PH 0414).

Arrêté du Ministre de l'Education Nationale, de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Insertion Professionnelle et du Ministre de la Santé Publique et de l'Assurance Maladie DGA 10 n° 0313 du 11/09/95.

Promotion dans l'échelle de rémunération hospitalière après 2 ans au 01/09/96.

Décision d'avancement dans l'échelle de rémunération hospitalière du Directeur Général du CHU de Rennes du 12/07/96.

3. Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, CHU de Rennes - Université de Rennes 1

Décret du Président de la République sur le rapport du 1^{er} Ministre, du Ministre de l'Emploi et de la Solidarité, du Ministre de l'Education Nationale, de la Recherche et de la Technologie et du Secrétaire d'Etat à la Santé du 01/10/97, publié au Journal Officiel de la République Française du 05/10/97.

Nomination comme titulaire au 1^{er} échelon de la 2^{ème} classe sans ancienneté au 01/09/97 (Poste 483 PU-PH 0187).

Arrêté du Ministre de l'Education Nationale, de la Recherche et de la Technologie et du Ministre de l'Emploi et de la Solidarité DPESR B5 n° 227 du 10/10/97.

Promotion dans l'échelle de rémunération hospitalière avant 2 ans au 01/09/97.

Décision d'avancement dans l'échelle de rémunération hospitalière du Directeur Général du CHU de Rennes du 22/10/97.

Notification d'avancement au 2^{ème} échelon de la 2^{ème} classe au 01/09/98.

Arrêté du Ministre de l'Education Nationale, de la Recherche et de la Technologie n° 00202 du 18/02/98.

Notification d'avancement au 3^{ème} échelon de la 2^{ème} classe au 01/09/99.

Arrêté du Ministre de l'Education Nationale, de la Recherche et de la Technologie n° 00201 du 08/02/99.

Notification d'avancement au 4^{ème} échelon de la 2^{ème} classe au 01/09/00.

Arrêté du Ministre de l'Education Nationale, de la Recherche et de la Technologie n° 00201 du 21/03/00.

Promotion dans l'échelle de rémunération hospitalière après 3 ans au 01/09/00.

Décision d'avancement dans l'échelle de rémunération hospitalière du Directeur Général du CHU de Rennes du 22/08/00.

Notification d'avancement au 5^{ème} échelon de la 2^{ème} classe au 01/09/01.

Arrêté à retrouver.

Promotion dans l'échelle de rémunération hospitalière après 6 ans au 01/09/03.

Décision d'avancement dans l'échelle de rémunération hospitalière du Directeur Général du CHU de Rennes du 12/08/03.

Notification d'avancement au 6^{ème} échelon de la 2^{ème} classe au 01/09/06.

Arrêté du Ministre de l'Education Nationale, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche n° 211 du 03/03/06.

Promotion dans l'échelle de rémunération hospitalière après 9 ans au 01/09/06.

Décision d'avancement dans l'échelle de rémunération hospitalière du Directeur Général du CHU de Rennes du 10/08/06.

Promotion à la 1^{ère} classe, 2^{ème} échelon au 01/09/08.

Arrêté du Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche n° 2008 du 01/07/08.