

Monter une étude clinique en France au 3e millénaire

- Exemple d'une étude multicentrique sur les encéphalites infectieuses
- JP Stahl

Université J. Fourier et CHU,
Grenoble



Chronologie avant la mise en route

- 2002 : premières discussions, intérêt de l'Institut Pasteur et de la SPILF pour ce sujet
- 2003 : réunions sporadiques « de quelques gens que ça intéresse »
- mai 2004 : comité de pilotage embryonnaire
- juillet 2004 : 1 ère réunion du comité formalisé
- 2004 à 2007 : dossiers de PHRC, ANR, FRC, neurodon, Fondation NRJ, etc....
- **1er janvier 2007 à 0h00 : début des inclusion**

L'étude

- 31 mars 2008 : fin du recueil des données
- juin 2008 : résultats préliminaires aux JNI
- Novembre 2008 : résultats préliminaires ICAAC
- janvier 2009 : résultats congrès SRLF
- juillet 2009 : article accepté dans CID
- Octobre 2009 : présentation résultats société anglaise de microbio et HPA
- 2010 : un papier accepté et un soumis, un 3e à venir
- 2010 : étude sur le suivi des patients
- octobre 2010 : examen des dossiers de recherche sur la biothèque
- **à venir : résultats cohorte et biothèque**

Quelques questions à se poser avant

En introduction

- Pourquoi faire une recherche ?
- Essai clinique vs projet de recherche?

Quels objectifs ?

- Une ou deux questions, maximum 3
- Ne pas refaire le déjà fait
- Garder des objectifs raisonnables en fonctions des moyens disponibles

Les responsables et le chef

- un promoteur = responsable légal
- un investigateur principal = responsabilité opposable vis à vis du promoteur

- Un comité de pilotage
 - définir son rôle dès le début (avis scientifique ? écriture du protocole ? analyse des données ?)
 - parler dès le début des bénéfices : publications, éventuelles retombées financières

Le comité de pilotage

- *pas (que) des copains,*
- *des gens qui vont vraiment apporter un plus*
- *penser multidisciplinaire et transversal*
- *pas plus de 12 personnes*
- *savoir trouver sa place dans le comité, ne pas être l'esclave du copil ni son tyran*

- un comité scientifique en plus ?
- place des financeurs ?
 - dans le comité de pilotage ou le conseil scientifique de fait si essai clinique
- autres recherches : à discuter en terme de conflit d'intérêt et de publications ultérieures

Contribution et authorship

- A discuter au début pour s'engueuler moins ensuite
- les usages séculaires vis à vis des professeurs ne sont pas forcément les meilleurs
- se référer aux intructions du journal visé, et à quelques publications sur le sujet
- écrire une charte de publication n'a pas de valeur légale mais ça fixe bien les droits et devoirs de chacun
- groupe de contributeurs

L'argent

- en général géré par le promoteur ou l'investigateur principal
- faire un budget prévisionnel
 - réaliste
 - frais généraux
 - frais spécifiques
- tenir des comptes rigoureux
- bailleurs de fond
 - les participants ?
 - un industriel ?
 - financements publics

Les sources de financement

- PHRC
- ANRS
- appels d'offres de fondations
- associations
- appels d'offre européen (ECDC, etc)

- dossiers longs et douloureux, de plus en plus administratifs
- anticiper la durée de préparation du dossier (publications des participants, détails triviaux sur le porteur du projet)

Le protocole

- comprehensible pour les participants
- sexy pour les financeurs
- attractif pour le reviewer du PHRC (qui en lit d'autres et qui est un possible concurrent)
- pas en compétition pour le Goncourt : écrire clair et efficace

Background

- faire une biblio exhaustive et critique
 - pour ne pas refaire ce qui a déjà été fait
 - pour ne pas refaire les erreurs des autres
 - pour bénéficier des questions laissées ouvertes par les autres
- synthèse : pas la peine d'écrire un bouquin sur le sujet mais impératif pour le porteur du projet de tout connaître
- ne pas hésiter à contacter ceux qui ont déjà travaillé sur le sujet
- surveiller la concurrence

La méthode

- design :
 - prospectif ou non
 - multi ou unicentrique
 - quels participants :
 - des copains ?
 - tout ceux qui veulent ?
 - un vrai échantillon aléatoire structuré ?
- à discuter en terme de faisabilité et de bénéfice/inconvénients

Les données recueillies

- recueillir TOUTES les données dont vous avez besoin
- ne recueillir QUE les données dont vous avez besoin
- anticiper le plan d'analyse des données pour ne pas en oublier
- « trop de couleur distrait le spectateur » (Jacques Tati)

Les statistiques

- identifier la personne ressource et la prévenir
- impliquer l'analyste dès le début du projet pour être sûr que la méthode est valable et que les données nécessaires seront recueillies
- écouter le biostat même si vous n'avez pas envie
- essayer de s'intéresser aux hypothèses sous jacentes
- mieux vaut une bonne étude descriptive qu'une mauvaise modélisation.

L'administration

Ne pas sous estimer le temps, l'énergie et l'optimisme nécessaire à ces étapes

- une CNIL: attention 2 étapes
- un CPP : 2 étapes aussi
- une assurance : à considérer pour toute étude “invasive”
- éventuellement le ministère de la recherche en cas de collection biologique

Le lancement de l'étude

- Réunir les investigateurs,
- Diffuser les outils : protocole, cahier clinique, etc
- expliquer les choix faits pour monter l'étude
- présenter le ou les ARC

Pendant l'étude

- Assurer un suivi : rétro information régulière
- diffuser de l'info en marge pour animer le réseau d'investigateurs (nouveau papier, etc)

L'ARC

- souvent peu valorisé
- pas un esclave
- peut être un atout majeur si impliqué et valorisé dans le processus

Après l'étude

- saisie (double ?)
- nettoyage des données, fin du recueil : fastidieux, long et lénifiant mais indispensable
- Analyse en lien avec le statisticien pour lier méthodologie et sens clinique
- présentation et discussion avec copil
- plan de publications
- retour aux investigateurs
- retour aux patients
- retour aux financeurs

Et enfin

- recevoir les compliments après les publication
- les produits dérivés : cours, société internationale, etc....



Encéphalites infectieuses en France en 2007

JP Stahl, A. Mailles

Publié dans C.I.D décembre 2009

Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study

A.Mailles¹, JP.Stahl² on behalf of the steering committee and the investigators group

Steering committee: Cecile Bebear (Bordeaux), Pascale Bernillon (Saint-Maurice), Cecile Brouard (Saint-Maurice), Thomas de Broucker (Saint-Denis), Eric Cua (Nice), Henri Dabernat (Toulouse), Daniel Floret (Lyon), Marc Lecuit (Paris), Bruno Lina (Lyon), Olivier Lortholary (Paris), Alexandra Mailles (Saint-Maurice), Christian Michelet (Rennes), Hélène Peigue-Lafeuille (Clermont-Ferrand), Bruno Pozetto (Saint-Etienne), Jean-Paul Stahl (Grenoble), Veronique Vaillant (Saint-Maurice), Michel Wolff (Paris), Yazdan Yazdanpanah (Tourcoing), Herve Zeller (Lyon)

Investigators Philippe Abboud (Rouen), Patrick Ahtoy (Rouen), Chakib Alloui (Paris), Christine Archimbaud (Clermont-Ferrand), Bruno Barroso (Pau), Louis Bernard (Garches), Pascal Beuret (Roanne), Geneviève Billaud (Lyon), Thierry Blanc (Caen), Michèle Bonnard-Gougeon (Clermont-Ferrand), David Boutolleau (Paris), Cédric Bretonni re (Nantes), Cécile Bressollette-Bodin (Nantes), Fabrice Bruneel (Versailles), Marielle Buisson (Dijon), Anne Caramella (Nice), Bernard Castan (Auch), Isabelle Cattaneo (Bry-sur-Marne), Charles Cazanave (Bordeaux), Stéphane Chabrier (Saint-Etienne), Marie-Laure Chadenat (Versailles), Martine Chambon (Clermont-Ferrand), Pascal Chavanet (Dijon), Mondher Chouchane (Dijon), Pierre Clavelou (Clermont-Ferrand), Pierre Courant (Avignon), Eric Cua (Nice), Fabienne DeBrabant (Montélimar), Arnaud Delablanchardi re (Caen), Henri Demonclos (Bourg-en-Bresse), Eric Denes (Limoges), Philippe Desprez (Strasbourg), Anny de Wilde (Lille), Aurelien Dinh (Garches), François Durand (Saint-Etienne), Guillaume Emeriaud (Grenoble), Olivier Epaulard (Grenoble), Giovanni Favaretto (Avranche), Anna Ferrier (Clermont-Ferrand), Vincent Foulongne (Montpellier), François Fourrier (Lille), Véronique Gaday (Pontoise), Jacques Gaillat (Annecy), Serge Gallet (Montluçon), Magalie Gau (Montpellier), Nicole Gazuy (Clermont-Ferrand), Hugues Georges (Tourcoing), Stéphanie Gouarin (Caen), Pascale Goubin (Caen), Alain Goudeau (Tours), Joel Gozlan (Paris), Philippe Granier (Bourg-en-Bresse), Michèle Grappin (Dijon), Isabelle Gueit (Rouen), Amélie Guihot (Paris), Christine Guillermet (Besançon), Christelle Guillet-Caruba (Paris), Yves Guimard (Bourges), Yves Hansmann (Strasbourg), Martine Harzic (Versailles), Cécile Henquell (Clermont-Ferrand), Jean-Louis Herrmann (Garches), Jérome Honnorat (Lyon), Nadhira Houhou (Paris), Benoit Jaulhac (Strasbourg), Olivier Join-Lambert (Paris), Manoelle Kossorotoff (Paris), Emmanuelle Laudrault (Montélimar), Frédéric Laurent (Lyon), Jean-Jacques Laurichesse (Paris), Sylvain Lavoue (Rennes), Leila Lazaro (Rennes), Stephane Legriel (Versailles), Olivier Lesens (Clermont-Ferrand), Gérard Level (Verdun), Muriel Mace (Orléans), Bénédicte Maisonneuve (Clermont-Ferrand), Alain Makinson (Montpellier), Hélène Marchandin (Montpellier), Stéphanie Marignier (Lyon), Laurent Martinez-Almoyna (Saint-Denis), Patrick Marthelet (Montélimar), Martin Martinot (Colmar), Bruno Massenavette (Lyon), Laurence Maulin (Aix-en-Provence), Audrey Mirand (Versailles), Benoit Misset (Paris), Catherine Neuwirth (Dijon), Florence Nicot (Toulouse), Jérome Pacanowski (Paris), Jean-Bernard Palcoux (Clermont-Ferrand), Patricia Pavese (Grenoble), Hélène Peigue-Lafeuille (Clermont-Ferrand), Stéphanie Perez-Martin (Dijon), Thomas Perpoint (Lyon), Martine Pestel-Caron (Rouen), Robin Pouyau (Lyon), Thierry Prazuck (Orléans), Virginie Prenki (Paris), Christophe Rapp (Saint-Mandé), Christelle Regagnon (Clermont-Ferrand), Laurent Renie (Aix-en-Provence), Matthieu Rigal (Auch), Nathalie Roch (Grenoble), Olivier Rogeaux (Chambéry), Sylvie Rogez (Limoges), Charles Santre (Annecy), Anne Signori-Schmuck (Grenoble), Fabrice Simon (Marseille), Abdelilah Taimi (Roanne), Jérome Tayoro (Le Mans), Daniel Terral (Clermont-Ferrand), Audrey Therby (Versailles), Francis Vuillemet (Colmar), Michel Wolff (Paris).

Contexte

- Infections grave du SNC
 - Encéphale +/- méninges +/- moelle
 - Atteinte directe par agent infectieux ou non
 - Origine étiologique souvent indéterminée → pas de traitement spécifique, pas de pronostic, pas de prévention
- Séquelles à court et long terme très peu étudiées sauf pour herpès simplex
- En France, PMSI 2000-2002
 - incidence annuelle en métropole hors VIH 1.9 cas/100 000 habitants
 - étiologie infectieuse indéterminée dans 80% des cas
 - causes les plus fréquemment identifiées : HSV et VZV
 - limites liées à l'outil PMSI et à la complexité de l'entité encéphalite

Matériel et méthode

- Etude multicentrique prospective des cas incidents d'encéphalite infectieuse aiguë en France métropolitaine en 2007
- Définition de cas :
 - Patient âgé de 28 jours ou plus, hospitalisé en métropole France en 2007
 - Durée d'hospitalisation ≥ 5 jours pour les patients survivants
 - Au moins une anomalie du LCR (≥ 4 GB/ml ou $\geq 0,4$ g/l protéines)
 - Fièvre $\geq 38^{\circ}$ C
 - Troubles prolongés de la conscience ou convulsions ou DTS ou signes neurologiques focalisés

- Critères d'exclusion :
 - VIH +,
 - Méningite sans encéphalite
 - Abscès cérébral, maladies à prions
 - Pathologies non infectieuses du SNC
 - Hospitalisation <5j et survie
- Recueil de données :
 - Données démographiques
 - Données cliniques à l'admission, après 4 et 7 jours d'hospitalisation et à la sortie
 - Résultats des examens complémentaires
- CNIL, CPP, Min recherche (biothèque)

Matériel et méthode (2)

- Diagnostic étiologique

- Exploration en 3 niveaux
- Modification possible de la séquence en cas d'exposition à risque particulière
- Réalisation des tests diagnostiques selon GBEA et techniques adaptées, validées

- Collection biologique :

- Prélèvements supplémentaires de LCR, sérums précoces et tardifs, sang total, urines, écouvillons pharyngés
- Selon possibilités physiologiques
- Centralisation dans une biothèque
- Selon réglementation en vigueur sur les biothèques

Stage	Virus	Bacteria
Niveau1	<ul style="list-style-type: none"> • HSV1, HSV2, • VZV • VIH (<i>exclusion</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Niveau 2	<ul style="list-style-type: none"> • Enterovirus • CMV • EBV • adenovirus • HHV6 • TBE 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Chlamydia sp</i> • <i>Borrelia burgdoferi</i> • <i>Coxiella burnetti</i> • <i>Bartonella hensellae</i>
Niveau 3	<ul style="list-style-type: none"> • Influenza • Parainfluenzae • ROR • West Nile • Toscana • LCMV • virus JC • Parechovirus 	<ul style="list-style-type: none"> • Rickettsies • <i>Tropheryma whipplei</i> • <i>Ehrlichia schaffensii</i>
En cas d'exposition à risque	<ul style="list-style-type: none"> Nipah Rage 	

Matériel et méthode (3)

- Classement des cas selon résultats de l'exploration et données cliniques
 - Cas certain : identification d'un agent infectieux dans le LCR par diagnostic direct
 - Cas probable :
 - identification d'un agent infectieux par diagnostic direct dans un échantillon différent autre que LCR;
 - Ou séroconversion
 - Ou titre IgM élevé dans le LCR
 - Cas possible : titre IgM élevé dans le sérum
 - Cas clinique : symptômes et signes biologiques très évocateurs d'une infection donnée, associés à des caractéristiques épidémiologiques habituellement rencontrées chez les patients atteints par ces infections, et à un résultat négatif à un test de faible sensibilité (ex. culture du LCR pour la recherche de *Listeria*)

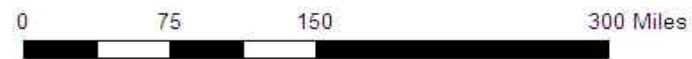
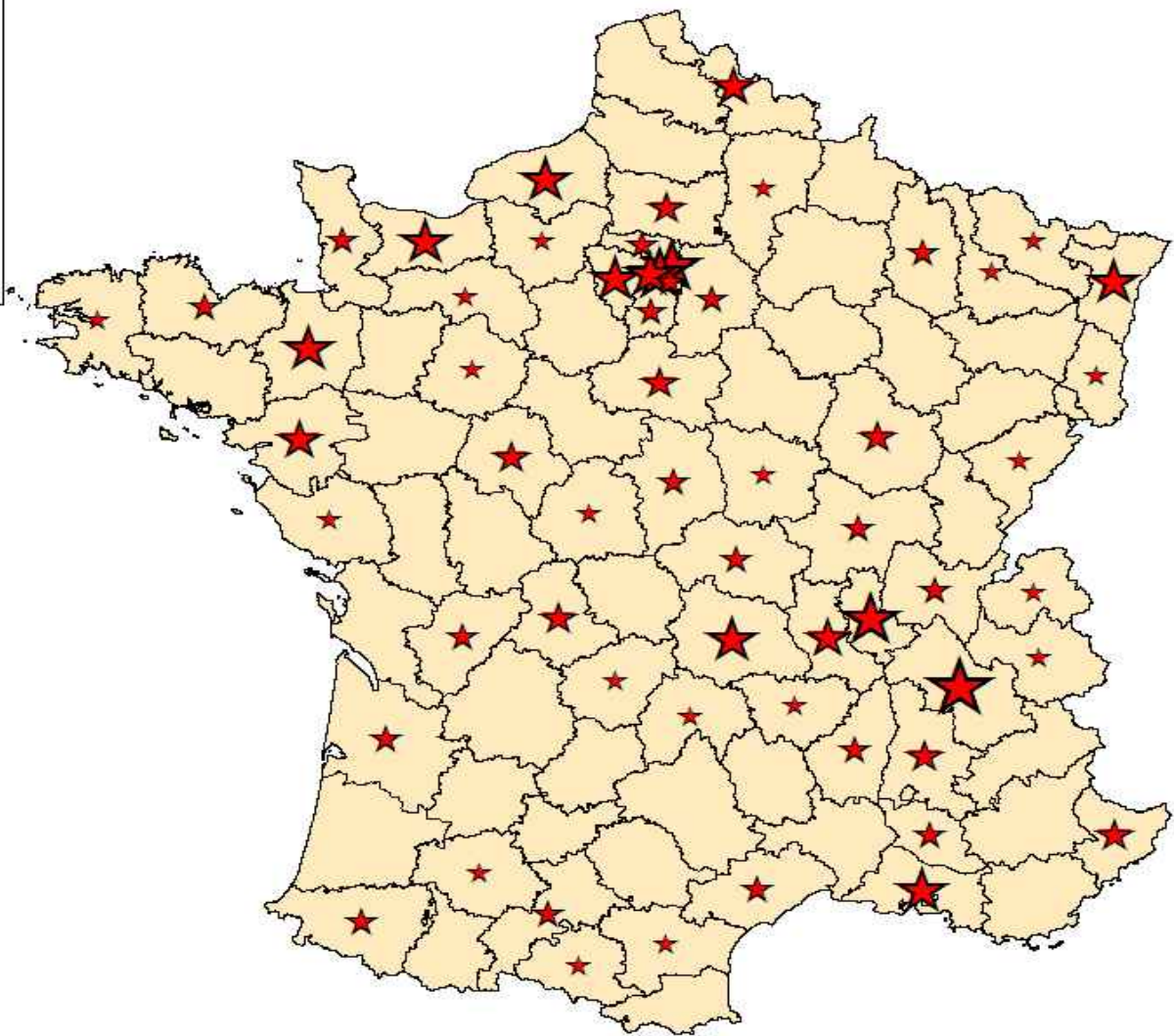
Résultats

Inclusions

- 295 cas inclus par 106 services hospitaliers dans 44 départements
 - 17 exclus en raison d'un diagnostic définitif non infectieux
 - 10 exclus en raison d'un diagnostic définitif non infectieux
 - 15 retraits de consentement donné en urgence ou par la famille après guérison (9 avait un diagnostic étiologique établi)
- 253 patients inclus pour l'analyse des données

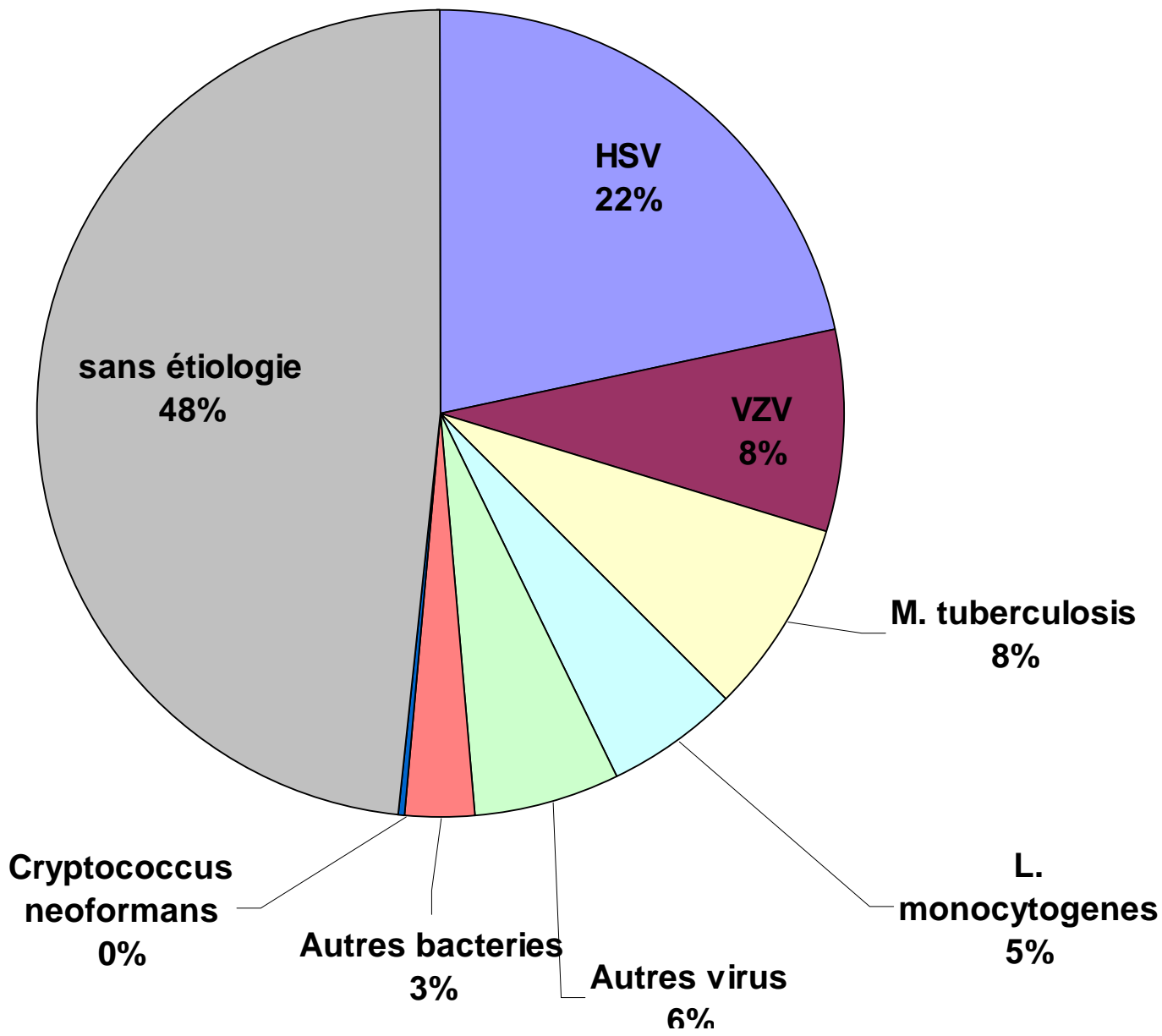
Caractéristiques démographiques

- 61% étaient des hommes (sexe ratio H/F =1,6)
- Age médian 55 ans [1 mois – 89 ans]
26 patients (10%) étaient des enfants
- 13 (5%) résidaient hors de France



Exploration étiologique

- Diagnostic étiologique pour 131 patients (52%)
 - Virus : n-90
 - Bactéries : n-40
 - Champignons : n=1
- Aucune co-infection mise en évidence
- Résultat sérologique positif jugé non spécifique ou non significatif pour 19 patients, considérés comme « sans étiologie »



Diagnostic	Nb de cas (%)	Nb cas Confirmés	Nb Cases probables	Nb cas possibles
HSV	55 (42)	55	0	0
VZV	20 (15.2)	16	0	4
<i>M. tuberculosis</i>	20 (15.2)	13	3	4
<i>L. monocytogenes</i>	13 (10)	11	1	1
Cytomegalovirus	3 (2.3)	2	0	1
Epstein Barr virus	3 (2.3)	1	2	0
Tick-borne encephalitis	3 (2.3)	0	1	2
Enterovirus	2 (1.5)	0	2	0
Toscana virus	2 (1.5)	1	1	0
Lyme disease	2 (1.5)	1	1	0
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2 (1.5)	0	2	0
<i>Rickettsia conorii</i>	1 (0.8)	0	1	0
<i>Francisella tularensis</i>	1 (0.8)	0	1	0
<i>Legionella pneumophila</i>	1 (0.8)	0	1	0
Influenza A	1 (0.8)	0	1	0
West Nile virus	1 (0.8)	0	1	0
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1 (0.8)	1	0	0

Caractéristiques cliniques

- 77 patients (30%) avaient au moins une comorbidité
 - 14 (6%) cancer
 - 15 (6%) insuffisance cardiaque congestive
 - 12 (5%) corticostéroïdes
- Durée médiane d'hospitalisation 21 jours [2- 284]
- 118 (47%) patients réanimés
 - 73 (29%) ventilation mécanique
 - 27 (11%) coma

- Signes cliniques
 - Altération conscience ou des fonction cognitives pour 243 patients (96%)
 - Signes neurologiques focaux pour 113 patients (45%)
 - Convulsions chez 74 (29%)
- Sortie d'hospitalisation (n= 223 survivants)
 - 137 (61%) à domicile
 - 63 (28%) en établissement de convalescence
 - 8 (3.5%) en long séjour
 - 9 (4%) transférés vers leur pays de résidence
 - 6 (3%) vers domicile d'un parent ou maison de retraite
- Examen à la sortie
 - 140 (62%) signes neurologiques
 - 22 (10%) signes “psychiatriques”

Facteurs de risques de décès, analyse multivariée, cas d'encéphalites, France 2007 (n=248)

Variable	% chez survivants	% chez décédés	OR [IC 95]	p
Cancer	4%	23%	19.8 [3.3 – 119.1]	0.001
Traitement immunosuppresseurs	2%	8%	21 [1.3 – 339.0]	0.03
% temps d'hospitalisation sous ventilation mécanique	-	-	114.8 [8.0 – 1647.6]	<10 ⁻³
Coma 5 jours après admission	3%	38%	12.5 [2.8 – 55.3]	0.001
Sepsis 5 jours après admission	0.5%	15%	111.5 [5.1 – 1245.4]	0.002
Étiologie de l'encéphalite				
• HSV	23%	12%	REF	REF
• VZV	6%	12%	15.8 [1.7 – 149.3]	0.02
• <i>M. tuberculosis</i>	6%	23%	12.9 [1.7 – 99.8]	0.02
• <i>L. monocytogenes</i>	3%	23%	18.6 [1.9 – 182.0]	0.01
• autres agents infectieux identifiés	9%	8%	2.5 [0.22 – 29.0]	0.45
• pas d'étiologie	51%	23%	0.26 [0.0 – 2.5]	0.24

Facteurs de risques de décès

- Variables indépendamment associées au décès :
 - Témoins de gravités cliniques
 - % de temps d' hospitalisation sous ventilation mécanique
 - coma 5 jours après admission
 - sepsis 5 jours après admission
 - Comorbidités
 - Cancer
 - Traitement par des immunosuppresseurs
 - Age
 - Encéphalites due à certains agents infectieux
 - VZV
 - *M. tuberculosis*
 - *L. monocytogenes*
- Test d'adéquation des données : $p=0.9$

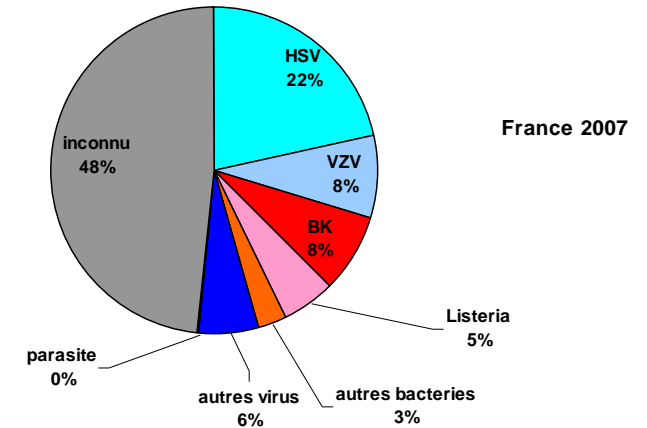
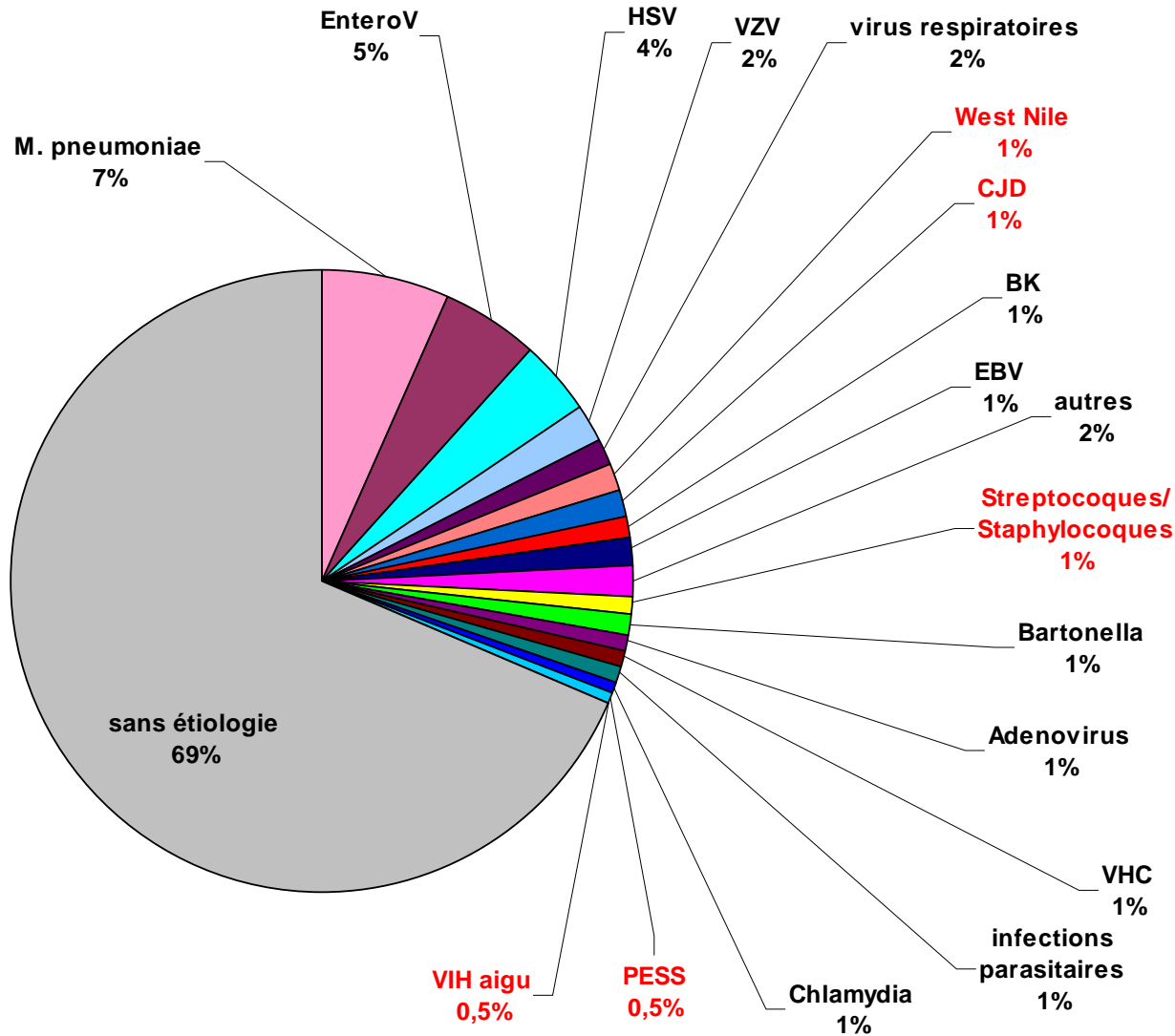
Comparaison aux autres études

- Glaser CA, CID 2003 : étude prospective en Californie 98-00, plateau technique spécifique
- Glaser CA, CID 2006 : les mêmes + les années suivantes (2001-05)
- Granerod J, Crowcroft N. et Health Protection Agency, ICAAC 2009 : étude prospective, UK, 24 CH en Angleterre et Pays de Galles, 2007-2008. (En cours de publication Lancet I.D.)

Limites de la comparaison

- Définitions de cas
 - France 07 : Fièvre **et** 1 anomalie du LCR **et** tr conscience prolongés ou déficit central ou crises convulsives ou DTS, **et** 5 jours d'hospitalisation **et** VIH-
 - Glaser 98-2005 : fièvre facultative, anomalie IRM ou EEG, hospitalisations courtes incluses, immunocompétents seulement
 - Granerod 2007/8 : étude très très proche mais pas limitée aux origines infectieuses !
- Comparabilité des populations
- Comparabilité des systèmes hospitaliers
- Faible nombre de cas pédiatriques inclus en France

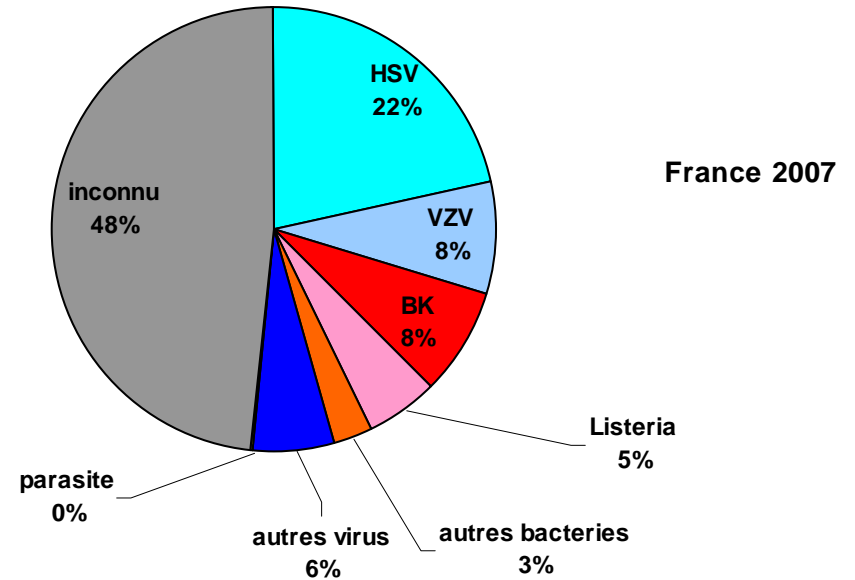
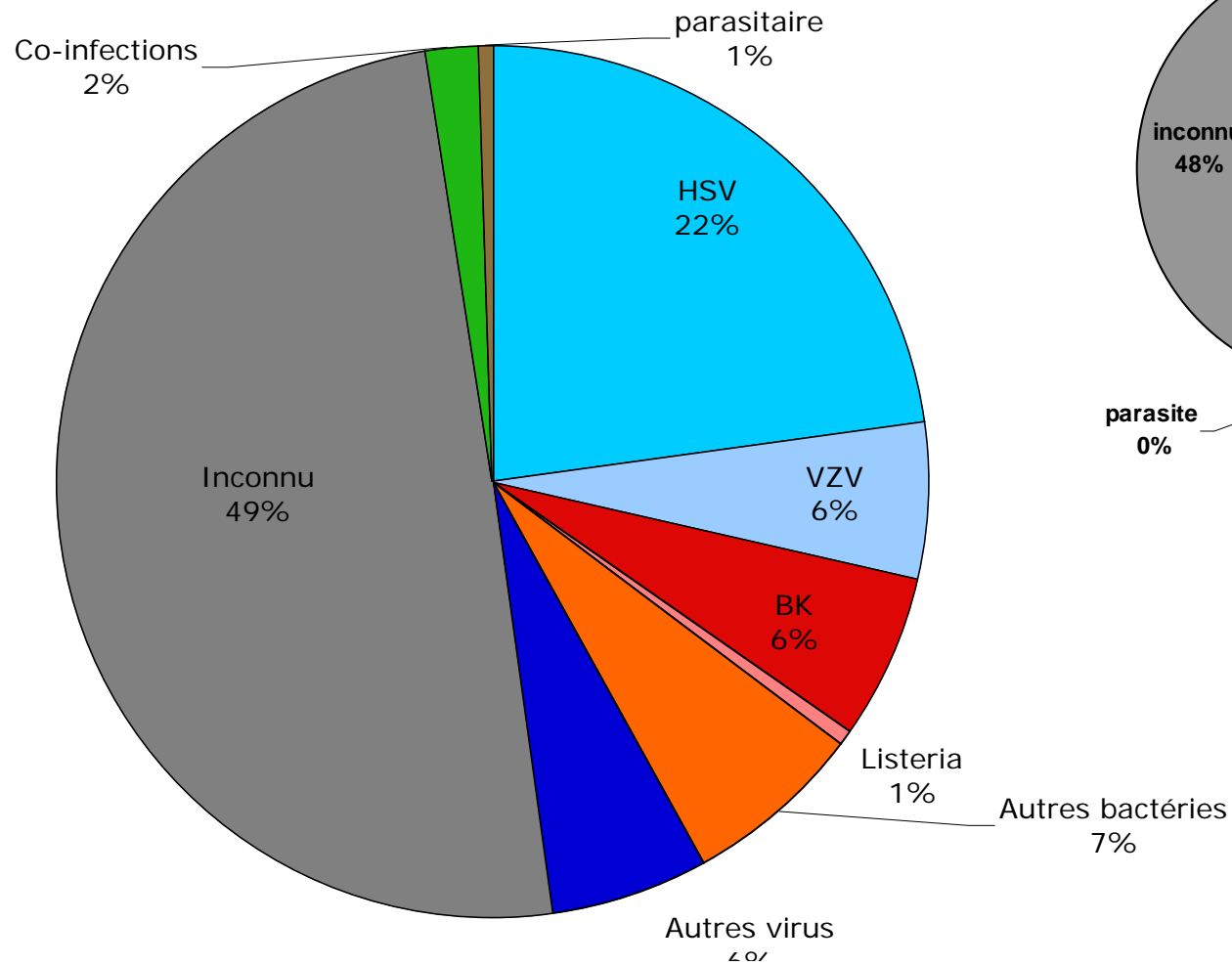
Californie 98-05 *(Glaser, CID 2006)*



Californie 98-05 (*Glaser, CID 2006*)

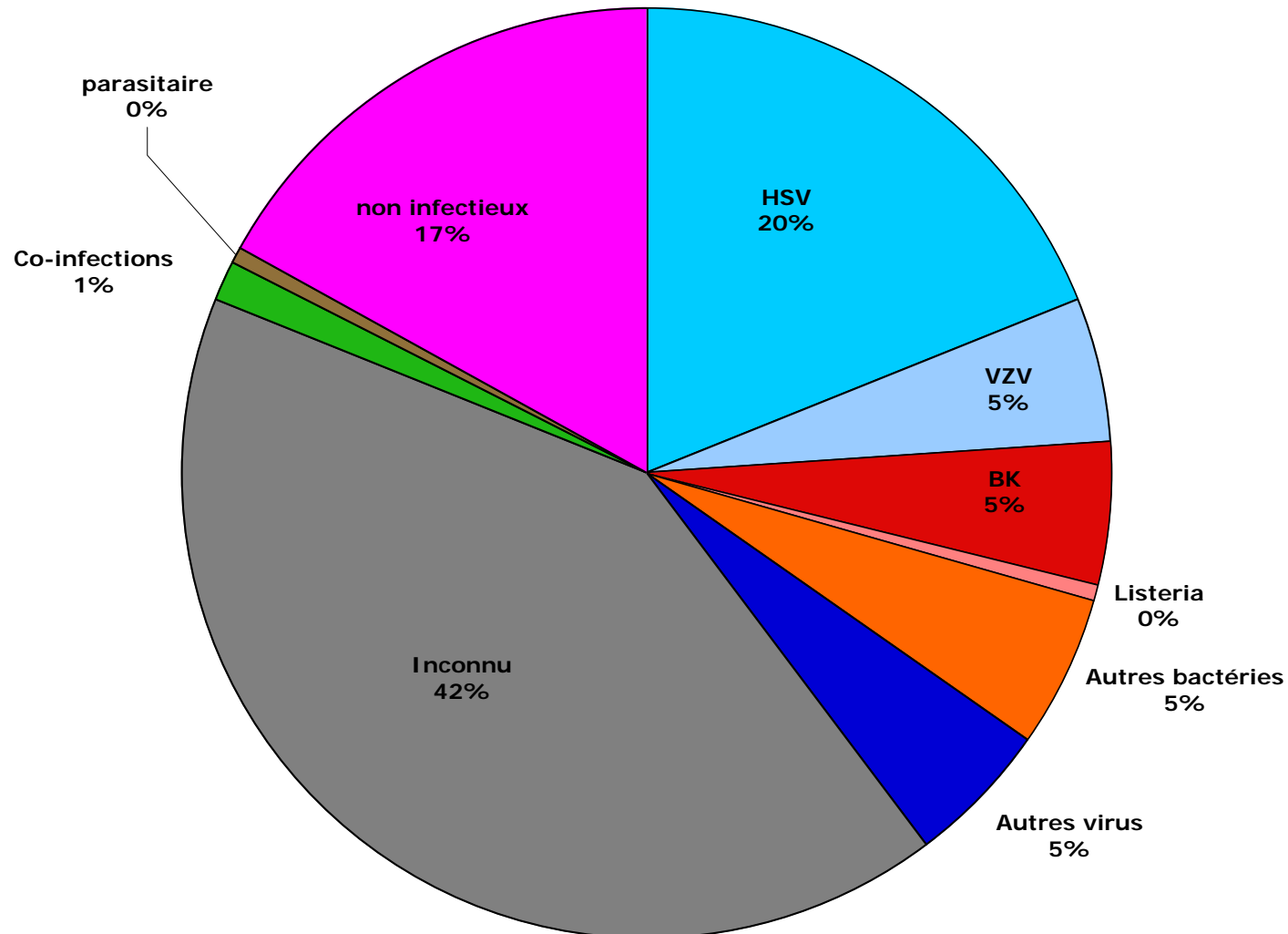
- Proportion plus importante de *Listeria* en France /Californie malgré une incidence globale comparable
- Proportion moins importante des Enterovirus et *Mycoplasma*
- « Some patients were found to have infectious meningitis rather than encephalitis »
- Mise en évidence en Californie d'infections non retenues dans notre étude : CJD, PESS, Staph, Strepto, VIH

UK 2007/2008 : étiologies infectieuses



UK 2007/2008

Toutes étiologies



L'avenir

- Le devenir des patients à 2 ans *en cours*
- Utilisation de la collection biologique

Remerciements

- Comité de pilotage: Cecile Bebear (Bordeaux), Pascale Bernillon (Saint-Maurice), Cecile Brouard (Saint-Maurice), Thomas de Broucker (Saint-Denis), Eric Cua (Nice), Henri Dabernat (Toulouse), Daniel Floret (Lyon), Marc Lecuit (Paris), Bruno Lina (Lyon), Olivier Lortholary (Paris), Alexandra Mailles (Saint-Maurice), Christian Michelet (Rennes), Hélène Peigue-Lafeuille (Clermont-Ferrand), Bruno Pozetto (Saint-Etienne), Jean-Paul Stahl (Grenoble), Véronique Vaillant (Saint-Maurice), Michel Wolff (Paris), Yazdan Yazdanpanah (Tourcoing), Herve Zeller (Lyon)
- Investigators
- Philippe Abboud (Rouen), Patrick Ahtoy (Rouen), Chakib Alloui (Paris), Christine Archimbaud (Clermont-Ferrand), Bruno Barroso (Pau), Louis Bernard (Garches), Pascal Beuret (Roanne), Geneviève Billaud (Lyon), Thierry Blanc (Caen), Michèle Bonnard-Gougeon (Clermont-Ferrand), David Boutolleau (Paris), Cédric Bretonni ere (Nantes), Cécile Bressollette-Bodin (Nantes), Fabrice Bruneel (Versailles), Marielle Buisson (Dijon), Anne Caramella (Nice), Bernard Castan (Auch), Isabelle Cattaneo (Bry-sur-Marne), Charles Cazanave (Bordeaux), Stéphane Chabrier (Saint-Etienne), Marie-Laure Chadenat (Versailles), Martine Chambon (Clermont-Ferrand), Pascal Chavanet (Dijon), Mondher Chouchane (Dijon), Pierre Clavelou (Clermont-Ferrand), Pierre Courant (Avignon), Eric Cua (Nice), Fabienne DeBrabant (Montélimar), Arnaud Delablanchardi ere (Caen), Henri Demonclos (Bourg-en-Bresse), Eric Denes (Limoges), Philippe Desprez (Strasbourg), Anny de Wilde (Lille), Aurelien Dinh (Garches), François Durand (Saint-Etienne), Guillaume Emeriaud (Grenoble), Olivier Epaulard (Grenoble), Giovanni Favaretto (Avranche), Anna Ferrier (Clermont-Ferrand), Vincent Foulongne (Montpellier), François Fourrier (Lille), Véronique Gaday (Pontoise), Jacques Gaillat (Annecy), Serge Gallet (Montluçon), Magalie Gau (Montpellier), Nicole Gazuy (Clermont-Ferrand), Hugues Georges (Tourcoing), Stéphanie Gouarin (Caen), Pascale Goubin (Caen), Alain Goudeau (Tours), Joel Gozlan (Paris), Philippe Granier (Bourg-en-Bresse), Michèle Grappin (Dijon), Isabelle Gueit (Rouen), Amélie Guihot (Paris), Christine Guillermet (Besançon), Christelle Guillet-Caruba (Paris), Yves Guimard (Bourges), Yves Hansmann (Strasbourg), Martine Harzic (Versailles), Cécile Henquell (Clermont-Ferrand), Jean-Louis Herrmann (Garches), Jérome Honnorat (Lyon), Nadhira Houhou (Paris), Benoit Jaulhac (Strasbourg), Olivier Join-Lambert (Paris), Manoelle Kossorotoff (Paris), Emmanuelle Laudrault (Montélimar), Frédéric Laurent (Lyon), Jean-Jacques Laurichesse (Paris), Sylvain Lavoue (Rennes), Leila Lazaro (Rennes), Stephane Legriel (Versailles), Olivier Lesens (Clermont-Ferrand), Gérard Level (Verdun), Muriel Mace (Orléans), B enedicte Maisonneuve (Clermont-Ferrand), Alain Makinson (Montpellier), Hélène Marchandin (Montpellier), Stéphanie Marignier (Lyon), Laurent Martinez-Almoyna (Saint-Denis), Patrick Marthelet (Montélimar), Martin Martinot (Colmar), Bruno Massenavette (Lyon), Laurence Maulin (Aix-en-Provence), Audrey Mirand (Versailles), Benoit Misset (Paris), Catherine Neuwirth (Dijon), Florence Nicot (Toulouse), Jérome Pacanowski (Paris), Jean-Bernard Palcoux (Clermont-Ferrand), Patricia Pavese (Grenoble), Hélène Peigue-Lafeuille (Clermont-Ferrand), Stéphanie Perez-Martin (Dijon), Thomas Perpoin (Lyon), Martine Pestel-Caron (Rouen), Robin Pouyau (Lyon), Thierry Prazuck (Orléans), Virginie Prenki (Paris), Christophe Rapp (Saint-Mandé), Christelle Regagnon (Clermont-Ferrand), Laurent Renie (Aix-en-Provence), Matthieu Rigal (Auch), Nathalie Roch (Grenoble), Olivier Rogeaux (Chambéry), Sylvie Rogez (Limoges), Charles Santre (Annecy), Anne Signori-Schmuck (Grenoble), Fabrice Simon (Marseille), Abdelilah Taimi (Roanne), Jérome Tayoro (Le Mans), Daniel Terral (Clermont-Ferrand), Audrey Therby (Versailles), Francis Vuillemet (Colmar), Michel Wolff (Paris).