

R de recherche

la lettre de la recherche et de l'innovation



Dossier spécial Pédiatrie

Une recherche plurithématique d'excellence en pleine croissance

COVID-19

La mobilisation totale des équipes nantaises de recherche contre la maladie



Sommaire

3. Edito

Actu

- 4. Recherche COVID-19
- 9. Concrétisation de projets grâce au Fonds de dotation
- 10. CHU de Nantes hébergeur des données de santé pour l'interrégion
- 11. SIRIC Iliad: focus sur ReWork-QoL, programme de recherche sur le retour au travail

Organisation

- 11. L'Entrepot de Données Biomédicales Nantais
- 13. SPIN : une nouvelle unité au service de la recherche en santé publique

Point d'étape

- 13. FAME : un cluster issu de l'initiative NExT
- 14. Recherche en soins primaires : bilan à 2 ans

Dossier spécial Pédiatrie

- 16. Portrait de l'UIC FEA
- 19. Depist 2 P
- 20. Projet européen TREOCAPA
- 21. Grands défis numériques : volet fertilité du projet HealthChain

Résultats aux appels d'offres

- 22. Les résultats aux appels d'offres ministériels
- 25. Contrat d'interface : les lauréats

Zoom sur...

- 27. Interview : Simon Stute , chercheur en médecine nucléaire
- 28. Interview croisée : ARC moniteurs

L'instant éco

- 29. L'évaluation médico-économique dans les essais cliniques internationaux

Outil / En pratique

- 31. 4 questions sur le RGPD



Directeur de publication : Philippe EL SAIR

Responsables de publication : Milan LAZAREVIC, Pr Arnaud BOURREILLE

R de Recherche remercie pour leur précieuses collaboration : Pr Stéphane BEZIEAU, Dr Elise BOISSIER, Dr Olivier BONNOT, Dr Romain BOURCIER, Pr Arnaud BOURREILLE, Sophie BROUARD, Pr Bertrand CARIOU, Pr Patrice CHEVALLIER, Sophie CONCHON, Sandrine COUDOL, Pr Brigitte DRENO, Anne DROUARD, Dr Emilie DUCHALAIS, Damien FAIRIER, Pr Virginie FERRE, Yohann FOUCHER, Dr Jean-Pascal FOURNIER, Pr Thomas FROUR, Géraldine GALLOT, Marion GAUTIER, Thomas GORONFLOT, Pr Christèle GRAS-LE GUEN, Jérôme GUICHEUX, Pr Samy HADJADJ, Bénédicte HERISSE, Julie JAULIN, Dr Pauline JEANMOUGIN, Jérôme JULLIEN, Dr Stéphanie LARRAMENDY, Dr Elise LAUNAY, Maxime LEBEAUPIN, Marie LEBIGRE, Anne LE LOUARN, Gervaise LOIRAND, Pr Antoine MAGNAN, Véronique MEUNIER, Dr Emmanuel MONTASSIER, Pr Philippe MOREAU, Michel NEUNLIST, Elise OLIVIER, Aziz OUACH, Catherine PELLAT, Dr Yann PENVERNE, Dr Cédric RAT, Richard REDON, Christelle RICHARD, Valéry-Pierre RICHE, Pr Jérôme RIGAUD, Pr Yves ROQUELAURE, Pr Antoine ROQUILLY, Pr Jean-Christophe ROZE, Jean-Jacques SCHOTT, Dr Simon STUTE, Isabelle TENAUD, Caroline THOMAS, Florence VRIGNAUD, Dr Mathieu WARGNY,

Crédits photos : CHU Nantes, Mathieu HAAS

Tiré à 300 exemplaires sur papier recyclé PEFC et avec encres végétales

Maquette - Mise en page et impression : MAYA imprimerie, Tél 02 28 21 02 02



Edito

Madame, Monsieur,

L'actualité de ce nouveau R de recherche est bien sûr placée sous le signe de cette pandémie et des bouleversements qu'elle a apportés dans nos organisations personnelles et professionnelles. Ainsi, qui aurait pu imaginer en début d'année 2020 que nos équipes participeraient à plus de 90 études en lien avec la COVID-19 en cette fin de printemps ? La réactivité et la mobilisation de tous les acteurs de la Recherche a été sans faille, puisque près de la moitié des projets de recherche COVID en cours au CHU sont coordonnés par nos équipes, dans des spécialités très différentes et des thématiques très variées. Les acteurs de la Recherche nantaise ont également su se rendre disponibles pour répondre présent aux collaborations nationales et internationales, avec des équipes de recherche fondamentale mais aussi des études cliniques diagnostiques et thérapeutiques.

L'actualité de ce numéro de juin est aussi pédiatrique, avec un dossier dédié à une présentation de l'équipe dynamique du CIC Femme Enfant Adolescent et ses récents travaux. Cette équipe conçoit, fait financer, coordonne et participe à plus de 230 projets de recherche cliniques nationaux et internationaux, industriels et institutionnels autour de thématiques variées allant de l'infectiologie à l'oncologie en passant par la nutrition, la PMA ou encore la gynécologie et l'obstétrique. Ainsi, le projet européen TREOCAPA porté par le Professeur Rozé illustre parfaitement un parcours de 30 ans de recherche d'excellence au service des nouveau-nés qui fédère, autour d'un sujet aussi pointu que la fermeture du canal artériel chez l'extrême prématuré, une soixantaine d'illustres équipes européennes, toutes expertes dans le domaine de la néonatalogie. Toujours dans le domaine de la périnatalogie, l'étude DEPIST2P symbolise, elle, l'étroite collaboration entre les équipes de pédiatrie et d'obstétrique autour d'une approche médico-économique cette fois, destinée à améliorer le dépistage et la prévention des infections néonatales à streptocoque B grâce à de nouveaux outils de PCR délocalisés. Financée par l'appel d'offres DGOS des Projets de Recherche Médico-Economiques (PRME), cette étude écrite en étroite collaboration avec la cellule médico-économique de notre établissement rassemble une quinzaine d'équipes de maternité au travers tout le pays autour d'un objectif d'amélioration des pratiques quotidiennes en salle de naissance. Enfin, le projet Health Chain, piloté par le Professeur Fréour pour le volet fertilité visant à optimiser la prise en charge des couples infertiles grâce aux outils de l'intelligence artificielle.

Ainsi, cette période bouleversée est aussi l'occasion de constater la force et la détermination de nos équipes qui s'organisent dans la difficulté pour rester au rendez-vous de la recherche au service des patients.

En vous souhaitant une bonne lecture de ce nouveau numéro de R de Recherche.

Pr Christèle Gras-Le Guen
Référent UIC FEA
Chef de service de pédiatrie

COVID-19 - Une recherche animée par une mobilisation exceptionnelle des acteurs de la recherche

Depuis le début de la pandémie, à l'instar des équipes dans le soin, l'ensemble des équipes de recherche du CHU de Nantes est pleinement mobilisé dans la recherche sur la Covid-19. Quel que soit le domaine, anesthésie-réanimation, médecine infectieuse, urgences, médecine pédiatrique, pneumologie, diabétologie, hématologie, etc. Les équipes se sont investies pleinement dans le développement de ces nouveaux projets. Elles ont pu s'appuyer sur l'expertise des plateaux techniques (CRB, pharmacie à usage intérieur, pôle biologie, etc.) ainsi que sur les services d'appui au sein de la DRI.

■ UNE MOBILISATION À TOUTES ÉPREUVES

Chercheurs, cliniciens, ingénieurs, pharmaciens... s'investissent sans relâche pour faire avancer la science et mieux comprendre les mécanismes du coronavirus SARS-COV2.

Pendant cette période, les protocoles COVID-19 ont été priorités.

Depuis le début de l'épidémie, les équipes du CHU de Nantes ont été sollicitées pour participer à près de 50 projets. Les équipes sont par ailleurs à l'initiative de 42 projets dont 9 en recherche interventionnelle de catégorie 1 ou 2.

Retrouvez la liste exhaustive des projets COVID auxquels le CHU de Nantes participe ou est à l'initiative sur intranet (Pole et direction>direction de la recherche et de l'innovation>Covid Ressources documentaires).

Illustration de cette mobilisation avec quelques projets initiés ou sur le point d'être lancés

• Projet COVRESP, une aventure collective !

Mené par le Pr Pierre-Antoine Gourraud, COVRESP vise à concevoir et évaluer une nouvelle génération d'appareils de ventilation mécanique à partir d'imprimantes 3D et du recours massif au contrôle logiciel.



Pr Pierre-Antoine Gourraud

Ce projet, à l'initiative du collectif « Makers for life » et réunissant entrepreneurs nantais, makers, chercheurs, professionnels de santé et ingénieurs a été conçu en quelques semaines par plus de 350 personnes.

Depuis le 16 mars, le collectif travaille pour prototyper et produire un appareil de ventilation mécanique, apte à répondre aux crises de type COVID-19. Fruit d'une collaboration entre le collectif « Makers for life »,

l'Université de Nantes, le Commissariat à l'Énergie Atomique, le projet a été financé par l'Agence d'Innovation de la défense (AID) à hauteur de 426 000 euros parmi plus de 2 500 propositions. Après des échanges entre le fabricant, l'ANSM, le promoteur, l'investigateur scientifique (Pr P.A. Gourraud) et l'investigateur clinique (Pr A. Roquilly), l'étude a été autorisée par l'ANSM. A l'issue de cet essai, le projet pourrait entrer dans une phase industrielle et internationale avec le groupe SEB.

Plus d'informations sur : <https://makair.life/le-projet/>



Crédits photo : collectif Makers for life

• Projet COVARDS

Ce projet porté par le Pr Antoine Roquilly, service Anesthésie Réanimation, a été sélectionné à la suite de l'appel à projets COVID-19 de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR). D'une durée de 18 mois, il vise à décrire l'association entre les altérations des interactions hôte-pathogène induites par la COVID-19 et le risque de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

Ses résultats permettront d'améliorer la compréhension de la physiopathologie du SDRA et de sélectionner les meilleures approches thérapeutiques. Le projet implique différents services du CHU (anesthésie-réanimation, virologie, maladies infectieuses, CIMNA) et le Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie (CRTI). Il est financé à hauteur de 200 k€ par la région Pays de la Loire.



Pr Antoine Roquilly

• MICI-COVID



Pr Arnaud Bourreille

« Les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) sont traités dans près de la moitié des cas par immunosuppresseurs ou bio-thérapie.

La pandémie à coronavirus a soulevé la question du risque d'infection sévère en cas d'utilisation de biothérapies. Les données peu nombreuses publiées sont plutôt rassurantes et ont amené les différents groupes d'experts français et internationaux à recommander la poursuite des traitements en l'absence de signe évocateur d'infection virale. Nous ne connaissons pas la prévalence de l'infection dans ces populations de patients. Nous avons initié une **cohorte multicentrique française de patients atteints de MICI traités par anti-TNF ou anti-intégrine** en hôpital de jour avec un suivi couvrant la période de pandémie pour évaluer la prévalence et l'incidence des infections à coronavirus, les facteurs de risques cliniques, démographiques, sociaux, pharmacologiques et immunologiques d'infection sévère.

En 5 semaines, 1 100 patients ont été inclus prospectivement et entament leur suivi pour une durée de 6 mois. La fin de la période de suivi est prévue le 17 décembre prochain. Un premier dossier de financement a été déposé à l'ANR. Des financements complémentaires seront demandés aux différents appels à projets nationaux et internationaux. Nous espérons identifier des facteurs possiblement protecteurs du risque « d'infection grave qui pourraient permettre l'utilisation des biothérapies chez des patients non atteints de MICI. »

• DYNAMIC



Pr Brigitte Dréno

pour le traitement « précoce et ambulatoire » des patients à risques de complications de la maladie COVID-19.

Dans ses recommandations « *Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected* », l'OMS suggère que les patients présentant des facteurs de risque soient hospitalisés même s'ils ne présentent pas de signes de gravité. En France, environ 18 millions de personnes sont concernées. Un traitement ambulatoire permettant d'éviter l'aggravation de la maladie est donc essentiel pour ces personnes.

L'étude DYNAMIC se base sur les propriétés antivirales (connues entre autre contre le virus de la Dengue) et anti-inflammatoires de la doxycycline, qui pourraient limiter la tempête cytokinique induite par le SARS-CoV-2. Au-delà de ces propriétés, les avantages de la doxycycline sont triples : sa longue histoire de sécurité d'utilisation, la courte durée du traitement et son faible coût.

L'objectif principal de DYNAMIC est de diminuer le taux des patients hospitalisés pour une infection par le SARS-CoV-2 et préserver ainsi les services de soins de la tension engendrée par l'épidémie. Cette étude inclura 330 patients.

DYNAMIC pourrait avoir un impact sur la prise en charge des patients présentant un facteur de risque de COVID-19 sévère en amont des hôpitaux par les médecins généralistes. Elle permettrait de bloquer précocement l'infection virale en réduisant la période de contagion, et de prévenir l'orage cytokinique responsable de l'évolution vers les formes sévères de la maladie.

DYNAMIC (Doxycycline Ambulatoire Covid) est une étude de phase III randomisée en double aveugle de doxycycline versus placebo

• Analyse sur données de l'INSEE

La pandémie de COVID-19 a fait apparaître de nombreuses problématiques, parmi lesquelles **l'impact des stratégies de dépistage dans la population générale sur la mortalité** de nos patients.



Dr Quentin Le Bastard

Pour tenter de répondre à cette question, nous avons évalué l'effet sur la mortalité des politiques de dépistage. Ce travail est issu d'une collaboration étroite avec les Drs Anthony Terriau et Arthur Poirier, économistes du laboratoire GAIN de l'université de Mans et le Dr Julien Albertini du laboratoire GATE de l'université de Lyon 2. Cette étude est basée sur l'inhomogénéité des politiques de dépistages entre les différentes régions françaises. Nous nous sommes appuyés sur une méthodologie originale en utilisant un modèle à effets fixes, utilisée en économétrie.

Nous avons observé qu'une augmentation du taux de tests d'un point de pourcentage pourrait permettre de diminuer la mortalité liée à la COVID-19 de 0.0015 point de pourcentage, ce qui signifie que 2000 tests supplémentaires réalisées on pourrait éviter 3 décès. Nous pensons que ces résultats, actuellement en cours de soumission, pourront orienter les décideurs politiques dans la gestion de cette crise sanitaire ainsi que dans celles à venir.

• CORONADO - premiers résultats publiés



L'étude CORONADO, lancée au début du mois d'avril 2020, et qui a bénéficié du soutien financier du PHRC national 2020, a vu ses premiers résultats publiés dans la revue scientifique *Diabetologia*. L'une des premières réussites de cette étude est la mise en place, en seulement deux semaines, d'un réseau rassemblant 68 centres de diabétologie en métropole et en outre-mer, grâce au relais des sociétés savantes et des associations

de patients. **Au total, près de 3 000 patients diabétiques ont été inclus, en seulement vingt jours, alors que l'objectif initial était de 300 patients.**

Les résultats décrivent le profil-type des patients, leurs complications et risques à court terme. Cette publication signe la première étape d'un travail



Pr Bertrand Cariou

plus vaste de recueil et d'analyse de données sur les 3 000 patients participant à l'étude, pour un suivi prévu jusqu'au 28^{ème} jour suivant leur admission à l'hôpital.

■ UNE ADAPTATION EFFICACE

• Afin de répondre aux multiples attentes, la direction de la recherche et de l'innovation s'est également mobilisée : dès la première semaine un **groupe de coordination des activités de recherche Covid-19** réunissant les représentants des pôles cliniques et médico-techniques impliqués, des chercheurs des UMR et de la DRI, a été mis en place.

Son rôle ? : disposer d'une vision transversale des études en cours et à venir sur la Covid-19, sur les projets de recherche en cours de montage et orienter les porteurs de projets.

• Sur la base d'initiatives autour des technologies alternatives (visière de protection 3D, respirateurs...), **le CHU s'est mobilisé pour animer un collectif accélérateur d'innovations alternatives.**

• **Une page intranet dédiée aux ressources numériques scientifiques sur la Covid-19** a par ailleurs été mise en place (Pole et direction >direction de la recherche et de l'innovation>Covid Ressources documentaires). Elle recense les principales veilles documentaires sur la Covid-19, avec des informations cliniques pour les médecins et les soignants et des données épidémiologiques sur le virus (PubMed Central, Cochrane Library, Elsevier Coronavirus Information Center, etc).

• Du personnel de recherche a été détaché afin de venir en aide aux équipes soignantes. Ainsi 18 infirmières de recherche clinique (IRC) sont venues en soutien du soin et plus d'une dizaine de TEC sont venus en appui au sein des unités COVID.

• **Un Fonds d'urgence Covid-19** géré par le Fonds de dotation du CHU de Nantes a été mis en place. Avec le soutien à l'accompagnement et à la protection des soignants, au bien-être des patients et des résidents, le soutien **à la recherche représente une des trois priorités du fonds d'urgence Covid-19.**

■ UNE ORGANISATION REPENSÉE...

..au sein du pôle de biologie

Dès la fin février, les équipes cliniques ont inscrit des patients hospitalisés pour CoVid dans la première cohorte FrenchCoVid, et très rapidement le protocole Discovery a débuté à Nantes, Lyon et Paris (hôpital Bichat).

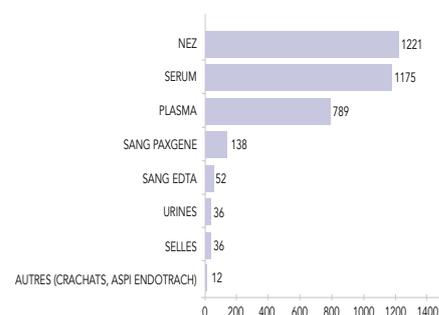
La très forte et ancienne habitude de travail collaboratif entre le SMIT et le laboratoire de Virologie autour des protocoles VIH et du CIC 1413, a permis à Nantes d'être dans les premiers centres d'inclusion dès le 27 février pour la cohorte FrenchCoVid. Les inclusions dans le protocole DisCOVERY ont débuté au SMIT et dans le service de médecine intensive et réanimation le 23 mars.

Dès le 23 mars, l'équipe a été renforcée par trois techniciennes de la plateforme PRBIO-P du PHU7 et une technicienne de recherche de l'université de Nantes (UMR 1064 et faculté de pharmacie), permettant ainsi des inclusions et des suivis des biothèques 6 jours/7. Nous avons également réalisé les biothèques pour les inclusions des centres hospitaliers de La Roche-sur-Yon et Saint-Nazaire dans le protocole HyCoVid. Les externes en pharmacie ont participé à la saisie des données et notamment au recueil des signaux de PCR pour l'évaluation semi quantitative des charges virales nasales. Thierry

Bompoil, coordonnateur de recherche clinique sur le pôle biologie, a assuré la coordination des nouveaux protocoles (lien entre les services cliniques et les laboratoires, DRI, évaluation des coûts, autorisations, etc.).

Nous avons ainsi participé aux inclusions et suivis de presque 120 patients sur 6 à 8 semaines, ce qui représente 3 459 échantillons.

Biothèque protocoles COVID_Virologie



Depuis, le laboratoire a développé, en collaboration avec le Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie (UMR INSERM 1064), des outils qui pourront permettre de poursuivre les investigations cliniques nécessaires dans les mois à venir (PCR quantitative, sérologie, infectiosité par culture, séquençage...)

L'équipe mobilisée
Virginie Ferre, Thierry Bompoil, Audrey Rodallec,
Claire Hemon, Sandie Pares, Maud Huby,
Wafa Ben Abdelhafidh, Cécile Peltier

...au sein du CRB

Le centre de ressources biologiques (CRB) s'est organisé pendant la période de confinement pour répondre aux besoins des équipes de recherche tout en veillant à la sécurité de son personnel. La priorité a été donnée à la prise en charge des prélèvements frais et aux projets liés au Coronavirus.

Le CRB a participé à la mise en place de la biocollection IBIS-COVID-19, associée au projet COVARDS du Pr A. Roquilly (PHU12). Cette collection, démarrée en moins d'une semaine, a permis de réunir les échantillons de 24 patients atteints de la COVID-19.

Ensuite, le projet MICI SARS-CoV2 porté par le Pr A. Bourreille (PHU01), a conduit le CRB à collectionner les échantillons de 100 patients nantais atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin et prélevés en pleine pandémie. Pour élargir cette collection à 900 patients supplémen-

taires sur tout le territoire, le CRB s'est chargé de répondre aux questions de ses homologues français.

Ainsi, le CRB aura réceptionné près de 905 prélèvements durant ces 3 mois de confinement et préparé de l'ordre de 1 850 échantillons (cellules, sérums et plasmas).

Enfin, la suspension de certaines activités a permis au CRB d'aider le pôle de biologie (PHU7) en lui mettant à disposition un technicien de laboratoire et en lui prêtant un automate pour augmenter sa capacité de dépistage de la COVID-19.

■ INTERVIEW DU SERVICE DES MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES (SMIT) : retour sur la crise sanitaire et les projets de recherche mis en place dans le service



Equipe du service de médecine infectieuse et tropicale
de gauche à droite : Morgane Le Bras, Ernesto Paredes Manyari, Albane Soria, Morane Cavellec, Dr Benjamin Gaborit, Pr David Boutoille, Pr François Raffi

Comment le service s'est-il organisé pendant cette période de pandémie, pour répondre aux besoins de la recherche ?

(mobilisation des TECs, des IRCs ???)

Le SARS-cov2 a été responsable en quelques mois de plus de 150 000 cas et 30 000 décès en France, 270 cas et 67 décès au CHU de Nantes. En l'absence de protocoles thérapeutiques validés, les enjeux sanitaires et scientifiques restent majeurs.

Les premiers cas confirmés de COVID-19 ont été détectés à Nantes à la fin du mois de février dernier.

L'absence de cluster actif à proximité immédiate de notre centre nous a permis de structurer en un temps record des filières diagnostiques et thérapeutiques de patients suspects de COVID-19.

Durant toute la mise en place de ces filières, la recherche clinique et fondamentale a fait partie intégrante de nos réflexions. Notre objectif a alors été de faire bénéficier au maximum de patients des essais thérapeutiques nationaux et internationaux évaluant les traitements candidats (le Remdesivir, le Lopinavir/

ritonavir, l'association Lopinavir/ritonavir et interféron 1 β , l'hydroxy-chloroquine et des stratégies immunomodulatrices par anti-IL6, anti-IL1, inhibiteur de JAK2) mais également de participer aux cohortes nationales et nantaises (French COVID-19, Coronado, COVARDS).

L'ensemble des équipes soignantes du SMIT, du CPMIT et de recherche clinique, avec le soutien indispensable des services et médecins volontaires mobilisés dans la prise en charge des patients COVID (réanimations, Médecine interne, urgences, MPU),

ont permis l'accueil des patients COVID-19 au CHU de Nantes sans restriction liées à la saturation du système de soins. Cette mobilisation a également permis d'inclure, au 25/06/2020, une centaine de patients dans des essais cliniques et de cohorte.

Comme dans beaucoup d'hôpitaux, et de services, vous avez été sollicité pour participer à plusieurs projets de recherche sur le COVID. Comment avez-vous répondu aux différentes sollicitations de projets de recherche ?

En effet, durant cette période de nombreux projets ont été discutés, les critères de sélection ayant motivé notre engagement dans les études proposées dans notre service ont été à la fois guidés par le pragmatisme en période de crise sanitaire et la pertinence scientifique des projets.

En favorisant les inclusions dans les essais cliniques thérapeutiques randomisés, nous avons souhaité apporter le meilleur niveau de soins à l'ensemble des patients en un temps court, tout en assurant l'évaluation rigoureuse de ces stratégies. Le choix des essais ouverts dans notre service s'est axé sur des stratégies thérapeutiques complémentaires (évaluant des anti-viraux, ainsi que des immunomodulateurs) et s'adressant également à des profils de patients différents (selon la sévérité de leur maladie, leur âge...). Nous avons notamment pu inclure plus de 60 de patients dans la cohorte nationale French COVID-19 (INSERM) et plus de 30 patients dans le protocole Discovery et poursuivons la constitution de biocollections à différents temps de la maladie (à l'admission des patients et au cours de leur suivi, jusqu'à 3 mois).

Vous, ou des médecins du service, êtes également à l'initiative de plusieurs projets de recherche sur le COVID. Comment cela s'est-il organisé avec la direction de la recherche, pour monter ces projets ? et dans quels délais ?

La direction de la recherche a assuré pendant toute la période de

confinement une cellule de travail hebdomadaire permettant le suivi et le soutien des différents projets de recherche Nantais concernant le COVID. La réactivité des structures de recherche a été remarquable et a facilité la mise en place rapide de projets. Concernant les projets en partenariat direct avec notre service, elle a participé au développement d'essais thérapeutiques (essai POLYCOR, phase 2a/2b), d'essais observationnels concernant l'analyse des processus thrombotiques, l'impact du surpoids, du tabagisme, et la constitution de biocollections au cours du COVID.

De quels types de financements pouvez-vous bénéficier pour mener à bien ces projets ?

Des partenariats ont-ils été créés (exemple de Xenothera) ?

Concernant le projet POLYCOR, il s'agit d'une étude en cours de développement sur l'évaluation et la validation clinique d'un candidat médicament nommé XAV-19, un anticorps polyclonal anti-SARS cov2 s'appuyant sur une technologie unique de production d'anticorps brevetée, adapté pour soigner les patients atteints de la maladie COVID-19. Pour ce projet nous avons déposé, en association avec XENOTHERA, un projet de recherche et développement Structurant Pour la Compétitivité (PSPC) auprès de BPI France (Banque Publique d'Investissement). Le projet bénéficie d'un financement à hauteur de 2,4 millions d'euros et est actuellement en cours de mise en place et coordonné par le CHU de Nantes.

Concernant la biocollection COVARDS, projet collaboratif avec nos collègues du CRTI (équipe du Pr Josien), de l'EA3826 (équipe du Pr Roquilly) et du service de virologie (équipe du Pr Berthe-Marie Imbert et Bressolette), nous avons obtenu un financement ANR flash et déposé des demandes aux appels d'offres internes concernant des analyses secondaires de cette biocollection.

Quelle est votre analyse du paysage recherche en lien avec le COVID ?

Il peut donner une impression de cacophonie liée à l'apparition récente de cette maladie, à certaines prises de position péremptoires dans les médias et à la multitude d'essais menés. En contraste, on peut saluer l'immense dynamisme motivé par la recherche de réponses à l'épidémie et la collaboration accrue entre les équipes.

Selon-vous quelles sont les trois découvertes principales sur le COVID depuis le début de l'épidémie ?

- 1) L'implication majeure de la réponse immunitaire dans la présentation clinique et la sévérité de la maladie, nécessitant probablement des stratégies thérapeutiques combinées alliant antiviraux et immunomodulateurs (corticoides et traitements ciblés par anticorps monoclonaux). Les études concernant ces stratégies se terminent et nous commençons à avoir des réponses (ex. essai Recovery sur la corticothérapie).
- 2) L'implication des troubles de la coagulation au cours du COVID, marqué par une pro coagulabilité chez les patients les plus sévères.
- 3) Les inconnues concernant la contagiosité des différentes formes cliniques de COVID (asymptomatiques, convalescents), les séquelles respiratoires ainsi que l'impact de cette maladie à plus long terme sur le système immunitaire.

Le mot de la fin ?

Il existe aujourd'hui une incertitude quant au risque de seconde vague, incertitude renforcée par l'actualité.

Cela nécessite de rester très vigilant en ce qui concerne le respect des mesures barrières et la poursuite de stratégies diagnostiques à large échelle. Nous ferons preuve du même engagement que lors de ces derniers mois dans la lutte contre cette maladie.

Concrétisation de projets grâce au Fonds de dotation

Génétique : la recherche en faveur des enfants atteints de déficience intellectuelle



Equipe du Pr Stéphane Bézieau

Le Fonds de dotation du CHU de Nantes qui a pour vocation d'apporter son soutien financier aux porteurs de projet du CHU de Nantes, notamment dans le domaine de la recherche, accompagne depuis plusieurs années le Professeur Stéphane Bézieau et son équipe afin de faire avancer les recherches dans le domaine de la déficience intellectuelle.

Depuis 2014, l'équipe du service de génétique médicale du Professeur Stéphane Bézieau du CHU de Nantes travaille à l'**identification de nouveaux gènes responsables de la déficience intellectuelle** en séquençant tous les gènes du génome humain (23 000 gènes).

La déficience intellectuelle (DI) modérée ou sévère touche environ un enfant sur 250, avec 3 000 à 4 000 nouveaux cas chaque année en France. Au CHU de Nantes, **plus de 300 patients par an** vus en consultation et atteints de DI sont **étudiés par exome isolé en routine**.

Identifier la cause génétique de la DI est toujours un défi puisque la majorité des gènes restent encore à découvrir. Les 1 200 gènes de DI connus sont analysés en routine au CHU de Nantes, ce qui permet d'apporter une réponse dans 35 % des cas. En recherche, l'équipe du Pr Bézieau a démontré qu'en séquençant le génome humain entier des enfants et de leurs parents, il était possible d'**identifier l'origine génétique de la maladie chez 70 % des enfants** au lieu de 35 % avec les méthodes classiques. Cette approche appelée Génome trio ne peut pas être proposée en routine aujourd'hui en raison du coût (3 000 € par trio).

Objectifs

- Proposer à davantage de familles de bénéficier du séquençage en Génome Trio
- Améliorer les techniques d'analyse bioinformatique pour identifier de nouveaux gènes de DI
- Développer des projets de recherche pour comprendre les mécanismes moléculaires responsables de la maladie en lien avec les gènes identifiés, notamment sur le gène USP7
- Identifier des cibles potentielles de traitement

Apport pour les patients

Les résultats issus des recherches de l'équipe du Professeur Bézieau permettent d'**identifier la cause de la maladie chez plus d'un enfant sur deux et de sortir de l'impasse diagnostique**.

Elles permettent aux parents une meilleure prise en charge de leur enfant, d'obtenir des informations primordiales pour une éventuelle future grossesse, et d'être orientés vers des associations de parents et les services pertinents.



Pr Stéphane Bézieau et des familles de l'association de patients "Manger la vie"

Résultats

A ce jour, plus de **50 nouveaux gènes responsables de déficience intellectuelle ont pu être identifiés** au CHU de Nantes à travers les travaux des équipes du Professeur Bézieau. Ces recherches ont permis de poser le diagnostic pour 1 000 patients à travers le monde.

Financements obtenus via le mécénat

Depuis trois ans, plusieurs mécènes ont apporté leur soutien financier aux études menées sur la déficience intellectuelle à travers le Fonds de dotation du CHU de Nantes :

Groupama Loire Bretagne et Fondation Groupama pour la Santé (90 000 €), Manger la vie (80 000 €) et SEPRO GROUP (20 000 €).

Contact :
fonsdedotation@chu-nantes.fr

CHU de Nantes hébergeur des données de santé pour l'interrégion

Au sein de l'interrégion grand ouest (GIRCI GO), le CHU de Nantes a été retenu pour héberger les données de santé des 4 projets lauréats de l'appel à projets sur l'exploitation multicentrique des gisements de données cliniques.

Au travers du développement des data sciences et de l'analyse des données massives en santé, l'objectif de ces projets est d'améliorer les connaissances scientifiques et médicales pour la recherche de nouveaux traitements, de contribuer au choix et au suivi de l'efficacité des prises en charge, d'évaluer l'efficacité clinique de technologies innovantes en santé, de mener des études d'efficacité médico-économiques ou encore d'améliorer le parcours et la qualité des soins.

Illustration avec le projet Gavroche porté par le Pr Samy Hadjadj et le Dr Matthieu Wargny.

Glycemia And its Variability with Regard to Congestive Heart failure - GAVROCHE



Pr Samy Hadjadj



Dr Matthieu Wargny

L'appel d'offres interrégional visait à mettre les entrepôts de données de santé des hôpitaux HUGO à la disposition des investigateurs cliniciens. Les points clés concernaient notamment le rôle structurant du projet sur les informations cliniques disponibles et sur l'organisation des données.

Le projet GAVROCHE, soutenu par la DRI du CHU, a reçu un financement pour répondre à la question de la glycémie dans l'insuffisance cardiaque prise en charge en hospitalisation. Cet AAP est une étape pour aller vers une exploitation plus généralisée des informations des données de santé par les cliniciens. Il s'agit de mettre en lien des données, qui ont été produites hors du cadre de la recherche, et leur exploitation pour des questions de recherche portées par des cliniciens. Les cliniciens doivent prendre confiance dans cette nouvelle typologie de données de santé.

L'insuffisance cardiaque (IC) est une pathologie fréquente, enjeu majeur de santé publique. En France en 2008, on comptait 195 800 séjours avec un diagnostic principal d'IC. Dans les 30 jours suivant une hospitalisation la mortalité de l'IC aiguë (ICA) est proche de 10% dans plusieurs études internationales, incluant le

SNDS (Système National Données Santé), soit au moins 3500 décès annuels dans HUGO. Parmi les facteurs pronostiques de l'ICA, l'hyperglycémie de stress est controversée, et la variabilité des glycémies (VG) n'a pratiquement jamais été étudiée.

GAVROCHE vise à étudier l'impact de la VG des trois premiers jours de l'hospitalisation pour ICA sur la mortalité hospitalière, par une approche multicentrique regroupant les CHU du groupe HUGO et valorisant l'accès aux différents entrepôts de données hospitaliers, rendu possible par eHop. Le recueil s'appuiera sur des données structurées (socio-démographiques, biologiques) mais aussi non structurées (compte-rendus médicaux), exploitées par traitement automatique du langage naturel.

La numérisation des bases de données hospitalières et leur accessibilité par les entrepôts permet d'étudier rapidement et à grande échelle la glycémie et sa variabilité. **Nous visons l'analyse de plus de 20 000 patients, comparable aux plus grandes cohortes dans ce domaine de recherche.**

L'étude GAVROCHE est un modèle par son caractère multidisciplinaire impliquant des cardiologues, des biologistes, des diabétologues, des spécialistes des grands nombres en

santé et des spécialistes de l'analyse du langage naturel. Elle est aussi remarquable par la façon dont les cliniciens sont maintenant capables d'examiner leurs questions de recherche à travers des données qu'ils n'ont pas collectées, liées à l'exploitation des données de santé. Elle est aussi un modèle en ce sens qu'elle permettra de mieux comprendre quels moyens humains et techniques mobiliser pour obtenir un résultat issu de telles bases de données.

L'étude GAVROCHE a mobilisé largement divers collègues au sein du CHU : cliniciens (Pr JN Trochu, Pr S. Hadjadj, avec l'aide de M. Pichelin CIC Thorax - PHU2), biologistes (E. Bigot), et data-scientifiques, (M. Wargny et P.A. Gourraud - Clinique des Données), notamment. La structuration nantaise a été le modèle pour les autres centres HUGO. Le travail ainsi généré est appelé à fonder de nouvelles études sur l'insuffisance cardiaque et ses aspects métaboliques. L'exploitation des données a déjà commencé avec l'emploi à temps complet d'un élève ingénieur du laboratoire LS2N à l'école Centrale de Nantes pour l'analyse des documents issus de l'entrepôt nantais de données de santé. L'aventure GAVROCHE est lancée !

SIRIC Iliad : focus sur ReWork-QoL, programme de recherche sur le retour au travail



Le SIRIC ILIAD (Imaging and Longitudinal Investigations to Ameliorate Decision-making) labellisé en décembre 2017 par l'INCa s'articule autour de trois programmes de recherche consacrés à (i) l'oncologie nucléaire (programme **THARGET**), (ii) l'oncologie fonctionnelle (programme **PISTER**) et (iii) la santé publique & SHS (programme **ReWork-QoL**).

L'objectif du programme ReWork-QoL est notamment d'**étudier les déterminants de la qualité de vie et de la réintégration professionnelle** (retour au travail, maintien en emploi) post-thérapie.

Porté par le Pr Yves Roquelaure (CHU d'Angers), ReWork-QoL s'appuie sur



Pr Yves Roquelaure



Pr Philippe Moreau

l'expertise multidisciplinaire de chercheurs en épidémiologie, santé publique, psychologie, médecine du travail et ergonomie et va permettre de créer un réseau de retour à l'emploi en région Pays de Loire. Les trois établissements de santé, CHU de Nantes, ICO et CHU d'Angers,

fondateurs du SIRIC ILIAD, ont décidé de s'unir pour **mettre en place une véritable démarche de maintien et de retour à l'emploi de leurs collaborateurs touchés par la maladie**. Cet engagement fort se matérialisera en septembre 2020 par la signature conjointe des trois établissements à la charte « Cancer et Emploi » de l'INCa. Le CHU de Nantes, l'ICO et le CHU d'Angers viendront ainsi rejoindre la liste des 41 entreprises signataires de la charte afin d'adopter un nouveau regard sur le cancer au travail.

Christelle Richard,
chef de Projet SIRIC

Organisation

L'Entrepôt de Données Biomédicales Nantais

Big data en santé : de nouvelles perspectives de recherche

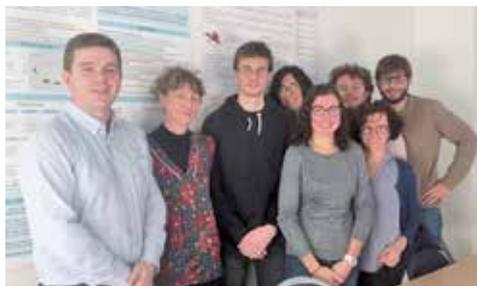
Le développement du numérique en santé place la France parmi les pays à la pointe de l'innovation. Les progrès techniques de ces dernières années, tels que l'essor des équipements de

santé connectés ou la dématérialisation progressive du dossier patient, ont conduit à un saut quantitatif dans le volume d'informations recueillies. On parle alors de « données massives » ou big data. Ces énormes volumes de données soulèvent de nouveaux défis techniques et humains. Ils suscitent des questions de qualité de la donnée de soin à des fins de recherche et posent des enjeux éthiques (confidentialité des données, partage d'informations, etc.).

Le Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation du Grand Ouest (GIRCI GO) soutient le déploiement d'entrepôts de données biomédicales dans les cinq CHU du Grand Ouest (Brest, Rennes, Tours, Angers et Nantes) ainsi qu'à l'Institut de cancérologie de l'ouest (ICO). Chaque entrepôt repose sur la

plateforme eHop®, co-développée par le CHU de Rennes et la société Enovacom. Tout en menant une réflexion concertée sur la gouvernance et le respect de la réglementation, l'architecture technique commune du réseau permet de mutualiser les efforts et de partager rapidement les savoir-faire entre les différents sites. **Ce réseau structurant et innovant vise à favoriser l'exploitation multi-centrique des données hospitalières** et offre une masse de données comparable à celle de l'AP-HP.

La constitution de l'entrepôt de données de santé à visée recherche du CHU de Nantes (EDBN - Entrepôt de Données Biomédicales Nantais) s'inscrit pleinement dans ce projet commun. **Depuis juillet 2018, il est le second à être autorisé par la CNIL en France**. L'accès aux données n'est



L'équipe de la Clinique des Données, de gauche à droite : Pr Pierre-Antoine Gourraud, Delphine Toublant, Adrien Bazoges, Sandrine Coudol, Olivia Rousseau, Thomas Goronflot, Matilde Karakachoff, Dr Matthieu Wargny.

possible qu'au personnel formé et habilité par le CHU de Nantes, regroupé dans une équipe dédiée : la **Clinique des Données** (CdD, CIC-EC 1413), dirigée par le Pr Pierre-Antoine Gourraud. **Elle constitue une structure opérationnelle labellisée faisant le lien entre les cliniciens/chercheurs et l'entrepôt de données.** La CdD fournit l'accès et l'expertise pour exploiter les données massives du CHU, en garantissant la confidentialité et la protection des données qui lui sont confiées. Pour cela, la CdD rassemble des compétences épidémiologiques, statistiques, médicales et informatiques. Elle associe étroitement dans ses démarches le Département d'Information Médicale (DIM), la Direction des Services du Numérique (DSN), la cellule RNI (Recherches Non Interventionnelles) et le Groupe Nantais d'Éthique dans le Domaine de la Santé (GNEDS).

L'EDBN – Entrepôt de Données Biomédicales Nantais

Afin de mieux appréhender cet entrepôt, il est nécessaire d'en dresser les contours :

- Plus de 17 millions de séjours concernant 2,4 millions de patients admis au CHU de Nantes, la majorité depuis l'an 2000.
- 128 millions de données structurées et plus de 27 millions de documents, tels que des comptes-rendus.
- Une actualisation hebdomadaire des informations

Il existe deux grands types de données dans l'EDBN : **les données structurées** et **non structurées**. Les premières sont stockées dans une variable spécialement dédiée au recueil d'une information et sont ainsi directement interrogeables (sexe, glycémie, etc.). À l'inverse, les données sont dites non structurées lorsqu'elles sont nichées dans du texte. Il faut alors les localiser en faisant de la recherche textuelle (*text mining*), les extraire puis les isoler dans une variable afin de pouvoir les exploiter. Bien souvent, ce processus est d'autant plus long et complexe

que le nombre de patients concernés est important, essentiellement en raison du nombre croissant de spécificités à prendre en compte.

Son exploitation

Toute demande d'accès à l'entrepôt doit être réalisée via le **portail recherche**, accessible via l'onglet « logiciels soins » du site intranet.

Les demandes sont discutées lors de la réunion d'équipe hebdomadaire de la CdD. Une fois revue, la demande est traitée par un expert qui accompagnera l'investigateur dans le choix des critères d'interrogation de l'entrepôt et le traitement statistique des données. Pour les projets de recherche, le chef du service contributeur de données de l'étude est informé et une première requête sur l'entrepôt global est réalisée à partir de critères de sélection (par exemple une pathologie, une tranche d'âge, un ensemble d'unités fonctionnelles). Un sous entrepôt figé (**Datamart**) pseudonymisé est constitué, un lien URL permet d'y accéder avec une date de fin de validité (accès automatiquement supprimé à cette date). Une fois connecté à son datamart, l'investigateur a la possibilité de réaliser en autonomie d'autres requêtes sur l'échantillon de patients et se constituer ainsi une base de données de recherche. Ce travail peut aussi s'effectuer en semi-autonomie dans l'espace de travail partagé de la CdD.

Exemples d'usage

L'EDBN peut être sollicité à des fins de **screening** : liste des IPP de patients sélectionnés à partir de plusieurs critères d'inclusion (Ex : screening de patients diabétiques présentant certains critères biologiques, avec la prise de traitements identifiés (recherche textuelle) pour un même séjour). Nous pouvons également réaliser des **dénombrements** ou **identifier des populations d'étude** à partir d'actes réalisés ou de pathologies diagnostiquées, par exemple les patients atteints

d'une pathologie pour étudier l'usage d'un traitement spécifique ou l'impact pronostic d'une comorbidité au diagnostic. Enfin, le **projet de recherche** Gavroche va permettre d'étudier l'impact de la variabilité glycémique lors de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque aiguë sur la mortalité hospitalière. Il s'appuie sur les données des entrepôts du groupe HUGO. Ce projet combine l'analyse de données structurées (socio-démographiques, biologiques) mais également non structurées (comptes rendus médicaux), exploitées par traitement automatique du langage naturel afin de recueillir les informations nécessaires à l'étude.

Perspectives

Depuis cette année, l'EDBN est enrichi chaque semaine, ce qui ouvre de nouvelles perspectives telle que la gestion de l'activité en temps réel. L'actuelle pandémie de SARS-CoV-2 en est une illustration. En réalisant des requêtes sur les comptes rendus d'hospitalisation et en concertation avec nos collègues du SIM, nous pouvons désormais identifier les admissions quotidiennes au CHU pour motif de COVID-19 et rattacher tout une batterie d'informations utiles à ce suivi (service d'admission, commune de résidence, symptômes, etc.)

Dans un futur proche, l'EDBN sera alimenté par de nouveaux flux comme les résultats de laboratoire ou encore les prescriptions médicamenteuses, augmentant par là même le potentiel de recherche au CHU. La coordination inter-régionale se poursuivant, les études récemment initiées pourront être réalisées à partir des données de soins qu'ont reçus des milliers de patients dans l'ouest de la France. En parallèle, le développement conjoint des outils d'exploitation des entrepôts permettra de faciliter la collaboration des centres pour les projets de recherche multicentriques.

SPIN : une nouvelle unité au service de la recherche interventionnelle en santé publique

Au-delà des actions individuelles de soin et de prévention, **la santé d'une population dépend également des conditions politiques, économiques, sociales et environnementales dans lesquelles elle vit.** Ces conditions sous-jacentes ne peuvent être modifiées que par des actions populationnelles: politiques sanitaires, programmes d'éducation ou de promotion de la santé, d'actions de prévention collective, etc.

La recherche interventionnelle en santé publique (RISP) a pour objet l'évaluation de l'efficacité de ces interventions, et l'identification des conditions de leur succès. Menées en vie réelle, ces interventions sont complexes et moins contrôlables que celles généralement réalisées en recherche clinique. **Leur évaluation nécessite donc des méthodologies particulières** (essais en cluster, analyse de séries chronologiques, méthodes qualitatives, etc.). L'une des particularités méthodologiques est l'utilisation fréquente des méthodes mixtes, qui mêlent les approches statistiques aux sciences humaines, plus à même d'évaluer l'acceptabilité et les conséquences sociales des actions menées.

Ces recherches sont généralement financées via des appels d'offres spécifiques (PREPS et IReSP, notamment) et sortent souvent de la typologie réglementaire définie par la loi Jardé. Devant ces spécificités, le département promotion de la DRI a proposé au service d'évaluation médicale et d'épidémiologie (SEME, PHU11) d'assurer la gestion de ce

type de projets.

Composé principalement de spécialistes de santé publique, le SEME est en effet depuis longtemps porteur et soutien de nombreux projets de RISP. Pour répondre à cette demande, le SEME a créé en juin dernier une nouvelle unité fonctionnelle : l'unité de santé publique interventionnelle (SPIn).

Composée d'un chef de projet et de deux méthodologistes spécialisés en santé publique, cette nouvelle unité a pour objectif d'être un partenaire de recherche pour les équipes du CHU souhaitant se lancer dans la RISP. L'équipe apporte une assistance de la conception de l'intervention à la valorisation scientifique, et assure la méthodologie, la gestion de projet et l'analyse statistique. Les demandes d'accompagnement sont à adresser à l'adresse bp-spin@chu-nantes.fr, ou sur le portail recherche (intranet > logiciels soins > portail recherche) en cochant l'option : « organisation des soins, santé publique, parcours de soins ».

Dr Brice Ledère
Responsable de l'unité SPIN



Maxime Lebeau (chef de projet),
Dr Pascal Caillet (méthodologiste),
Dr Brice Ledère (responsable de l'unité)

Point d'étape

FAME un cluster dédié aux technologies médicales

Le cluster FAME (Human Factors for Medical Technologies) est né de l'entropie nantaise autour des technologies médicales : d'un côté l'École de chirurgie et de pratiques interventionnelles, qui fédère les activités en simulation médicale et incarne l'évolution des pratiques de formations, les directives de la HAS et celles des métiers du médical ; de l'autre, les laboratoires nantais, nombreux à travailler régulièrement sur des projets liés à la santé.



Pr Jérôme Rigaud

Porté par le Pr Jérôme Rigaud, chef du service d'urologie et directeur de l'école de chirurgie et de pratiques interventionnelles de Nantes, et le Pr Cédric Dumas, enseignant-chercheur en interaction humain-machine au LS2N¹, FAME fait partie des quatre projets de cluster sélectionnés par un jury international au terme de la première vague de labellisation par l'initiative NExT en 2018.

Le cluster FAME réunit les communautés scientifiques et médicales afin de résoudre des problématiques complexes et pluridisciplinaires qui émergent dans les systèmes de santé tels que l'augmentation du coût de formation et de maintien des compétences, la multiplication des

technologies dans les hôpitaux, les besoins de partage d'expertises entre les territoires, ou encore le développement des aides cognitives. Afin d'initier concrètement les collaborations, le cluster finance des bourses pour des stages de recherche : à ce jour, 7 projets ont été retenus, permettant de financer le stage de 11 étudiants. **Ces projets de recherche se fondent toujours sur des problématiques de terrain identifiées par les professionnels de santé et susceptibles de favoriser la venue d'événements indésirables.** Le cluster a également contribué à l'obtention d'une chaire internationale Atlanstic 2020 pour le professeur Caroline Cao.

Afin de dynamiser la communauté locale, le cluster FAME organise des événements scientifiques et publics et coordonne le collectif Hacking Health Nantes, à l'origine de la journée Hôpital Numérique de la Nantes Digital Week 2019. Hacking Health Nantes participera à nouveau à la Nantes Digital Week de septembre 2020 pour proposer un événement d'innovation en santé.

Elise Olivier, Jérôme Rigaud et Cédric Dumas
fame@univ-nantes.fr - Tél. 06 37 01 05 88
Site web : <https://fame.univ-nantes.fr/>

¹ Laboratoire des Sciences du Numérique de Nantes



Recherche en soins primaires : bilan à deux ans



La structuration de la recherche en soins primaires sur la subdivision de Nantes (Loire-Atlantique et Vendée) associe depuis plus de deux ans le CHU et le Département de Médecine Générale de la Faculté de Médecine (Université de Nantes). Ce partenariat s'est construit depuis 2017 autour d'une stratégie commune, formalisée en un projet commun, financé conjointement par l'ARS et le Conseil Régional des Pays de la Loire.

La stratégie de développement de la recherche en soins primaires reposait sur trois actions à court terme :

- Action 1 : Développer un Réseau de Recherche en Soins Primaires (R2SP) impliquant les équipes de 10 maisons de santé
- Action 2 : Exploiter les données cliniques des cabinets médicaux
- Action 3 : Porter des projets de recherche, depuis l'obtention de financements jusqu'à la valorisation.

L'état des lieux au terme de deux ans de mise en place est très positif, avec de nombreux succès :

- Le réseau R2SP est opérationnel, et de nombreux projets sont régulièrement proposés aux professionnels des dix maisons de santé partenaires.
- Trois financements sur appel à projets nationaux ont été obtenus au cours des deux dernières années :
 - projet **DEDICACES**, un essai randomisé sur le dépistage du cancer du sein en soins premiers (financement INCa, AAP DEPREV 2018 - Cédric Rat),

- projet **DeprescriPP**, un essai randomisé évaluant l'effet d'une intervention multi-facette de déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons (financement DGOS, AAP PREPS 2019 - Dr Jean-Pascal Fournier),
- projet **ACTION**, un essai randomisé évaluant l'effet d'une intervention multi-facette menée par les délégués d'assurance maladie dans les cabinets de médecine générale sur la prescription d'antibiotiques (financement DGOS, AAP PREPS 2019 - Dr Cédric Rat).
- La valorisation des projets portés par les universitaires de médecine générale en association avec le CHU, fait l'objet de publications dans les revues internationales de référence (dernières publications dans Cancer et JAMA en 2020).
- Les projets ont été mis en place grâce à des partenariats nombreux avec l'ensemble des acteurs des soins primaires : Assurance Maladie, Agence Régionale de la Santé (ARS), Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE), Union Régionale des Professionnels de Santé (URPS), Association pour le développement

de l'exercice coordonné pluri-professionnel en Pays de la Loire (APMSL), et représentants de différentes disciplines des soins primaires (sage-femmes, infirmiers, pharmaciens, kinésithérapeutes,..).

L'objectif est aujourd'hui d'amplifier cette dynamique.

Le modèle à suivre est celui d'équipes internationales avec lesquelles les équipes du CHU et du DMG ont collaboré ces dernières années : au Royaume Uni, au Canada, en Suisse, en Norvège... Pour Nantes, il s'agit de créer une Maison Fédérative des Soins Primaires, qui permette une approche centrée sur la santé des populations, grâce au rapprochement de l'ensemble des acteurs intervenant dans le champ des soins primaires. Une telle Maison Fédérative des Soins Primaires favoriserait la co-construction de projets pluri-professionnels.

Damien Fairier
Coordonnateur en soins primaires
damien.fairier@chu-nantes.fr



Le département de médecine générale (DMG) assure une triple mission : d'enseignement, de recherche, et d'expertise professionnelle.

L'équipe universitaire est composée de trois enseignants titulaires, neuf enseignants associés, six chefs de clinique, et de trois assistantes. Tous les médecins généralistes du DMG partagent leur temps entre activité de soins ambulatoires, et activités universitaires d'enseignement et de recherche. Etant eux-mêmes des acteurs des soins primaires, soit en maison de santé, soit en cabinet de groupe, les médecins du DMG sont des interlocuteurs naturels pour des projets et échanges entre le monde de la ville et le monde hospitalo-universitaire.

Le DMG coordonne la formation d'environ 400 internes (110 par promotion) et anime un réseau de 450 maîtres de stage des universités (MSU). Grâce au programme de structuration de la recherche en soins primaires CHU-Université, l'équipe bénéficie désormais de l'appui d'un coordonnateur pour la recherche en soins primaires, Damien Fairier, et d'une méthodologiste-biostatisticienne, Aurélie Gaultier.





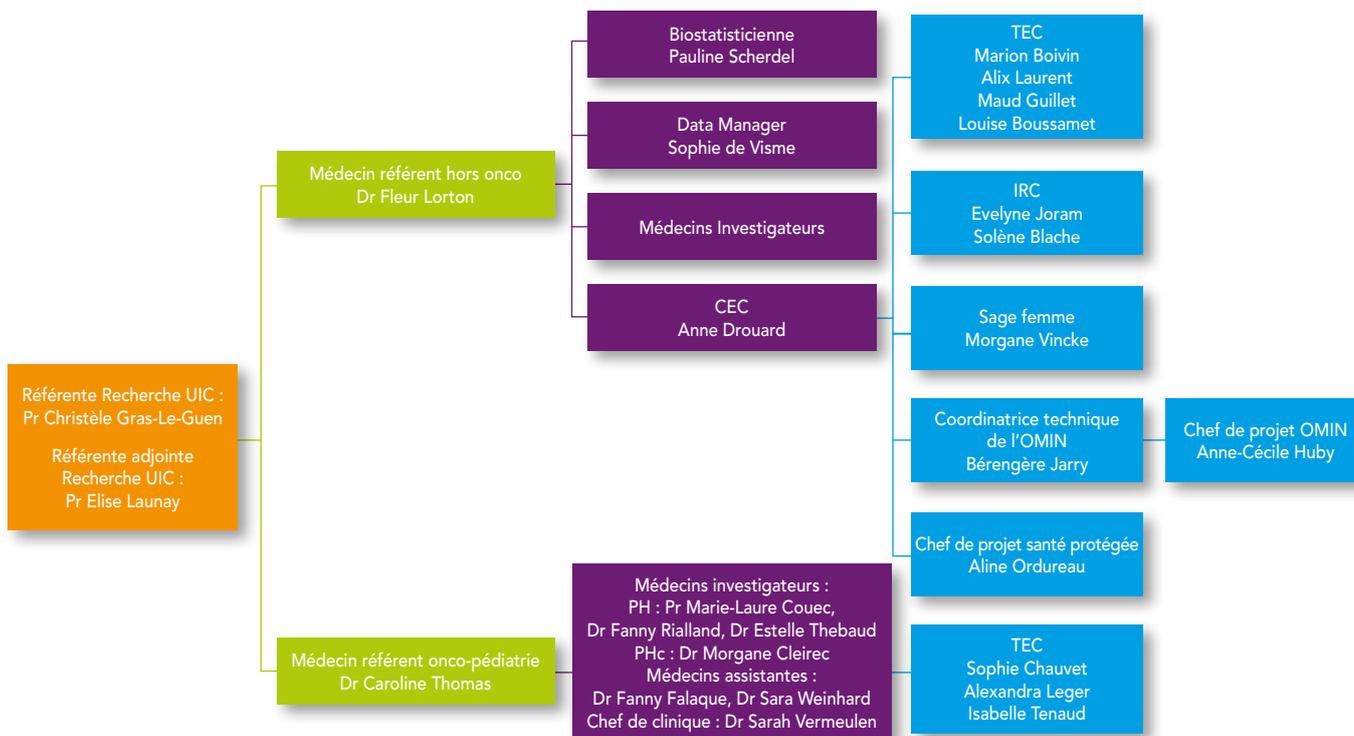
Dossier spécial Pédiatrie

Activité d'excellence du CHU, la recherche en pédiatrie poursuit sa croissance.

Projet **européen**, projet **médico-économique** et projet en **intelligence artificielle**, tour d'horizon de l'unité d'investigation clinique.

Focus sur l'UIC 14 : CIC Femme-Enfant-Adolescent

L'Unité d'Investigation Clinique Femme-Enfant-Adolescent (UIC FEA du PHU5) est placée sous la responsabilité du Pr Christèle Gras-Le Guen. Au sein de cette UIC, l'équipe hors oncologie est sous la responsabilité du Pr Christèle Gras-Le Guen et l'équipe onco-hématologie pédiatrie sous la responsabilité du Dr Caroline Thomas.

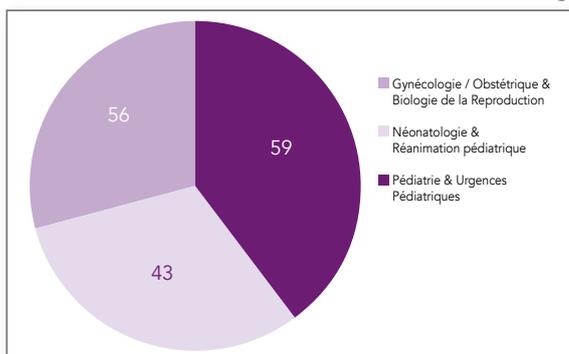


Equipe FEA hors oncologie

Axes de recherche

Cette équipe assure la recherche clinique sur l'ensemble des spécialités médicales du pôle : la pédiatrie, la néonatalogie et réanimation pédiatrique et la gynécologie obstétrique avec une répartition des projets équilibrée au sein de ces trois spécialités.

Nombre de projets en cours par service (hors oncologie) :



Les principaux axes de recherche clinique développés au sein de notre équipe sont : les pathologies de l'enfant assorties d'une forte morbi-mortalité (les infections bactériennes sévères de l'enfant, l'enfance en danger, la mort inattendu du nourrisson, les infections bactériennes néonatales, la traumatologie en particulier les traumatismes crâniens et la prématurité), ainsi que les pathologies vasculo-placentaires de la grossesse.

Des collaborations étroites avec les équipes de recherche UMR INRA PHAN 1280 « Physiologie des adaptations nutritionnels », l'Inserm CIC 202 TOURS et aussi l'équipe EPOPé INSERM U1153 Paris existent de très longue date avec notre UIC. Trois membres de notre équipe

appartiennent au FHU CHILD (Santé de l'enfant de moins de 3 ans) créé en décembre 2019 et financé par l'AP-HP.

La collaboration avec l'UMR INRA PHAN 1280 a permis de développer une recherche translationnelle de qualité, bidirectionnelle : de la paillasse à la clinique et de la clinique à la paillasse. Le thème de cette collaboration est la DOHAD (les maladies à l'âge adulte d'origine périnatale). Notre équipe s'adosse au réseau de suivi « grandir ensemble/ LIFT COHORT » pour étudier les conséquences de la nutrition périnatale sur la qualité de croissance des 10 premières années de vie. La constitution de biocollections (Lactacol, Epiflore, EPIVAREC) contribue à cette recherche. Deux thèses de science ont pu être réalisées dans ce cadre (Dr Laure Simon et Dr Anne Frondas).

Faits marquants en 2019 et perspectives de travaux futurs :

- Lauréat de l'appel à projets C4C : financement du **projet européen TREOCAPA** (« Prophylactic Treatment Of the duCtus Arteriosus in Preterm infants by Acetaminophen ») coordonné par le Pr Rozé à hauteur de 6 millions d'euros.
- Financement du **projet DEPIST2P** (« Analyse coût-conséquence d'un dépistage du streptocoque B intra partum par PCR versus par culture anténatale à 35-38 SA dans l'optimisation de l'antibioprophylaxie intra partum ») coordonné par le Pr Gras-Le-Guen dans le cadre du **PRME** à hauteur de 677 645€.
- Financement du **projet DIAPED** (« fréquence, conséquences et déterminants des soins suboptimaux dans le parcours de soins initial de la maltraitance physique de l'enfant : enquête confidentielle prospective en population dans la région Ouest ») coordonné par le Pr Launay dans le cadre du PHRC-IR à hauteur de 247 000€, avec un financement complémentaire de 36 000€ obtenu auprès de l'ONPE.
- Financement du **projet IMMUNOPED 2** (« Etude des signaux de danger DAMPs (DamageAssociated Molecular Patterns) au décours d'une chirurgie cardiaque pédiatrique ») du Dr Alexis Chenouard dans le cadre de l'AOI recherche clinique à hauteur de 76 223€.
- **Obtention d'une bourse** (small Grant Award) de la société Européenne d'infectiologie pédiatrique (European Society of pediatric Infectious Disease) afin de financer l'analyse secondaire des échantillons de la biocollektion DIABACT IV (infections bactériennes de l'enfant, PREPS obtenu en 2014) pour un montant de 8 960 €.
- Valorisation d'échantillons biologiques humains issus de la biocollektion **LACTACOL** et de données associées auprès de la société Nestlé avec transfert de 571 échantillons de lait de mère pour un montant de

300 000 €. Il s'agit d'un projet mené conjointement avec l'équipe UMR INRA PHAN 1280.

- Obtention d'un financement au titre de l'article 51 pour une expérimentation nommée **Santé Protégée** visant à améliorer la santé des enfants bénéficiant d'une mesure de protection pour un montant total de 8.9 M€ dont 4.6 M€ pour notre département. L'analyse épidémiologique des résultats de cette expérimentation sera réalisée par l'équipe du CIC FEA qui coordonne ce travail.
- Coordination d'environ 1000 inclusions dans l'Observatoire de la Mort Inattendu du Nourrisson par 33 centres de Référence MIN à travers toute la France. Demande de la labellisation registre en cours d'instruction auprès du Comité National des Registres.

UIC FEA, équipe onco-hématologie Pédiatrie

Principales pathologies : le service prend en charge les enfants, les adolescents et jeunes adultes (AJA) jusqu'à l'âge de 20 ans. Ces patients

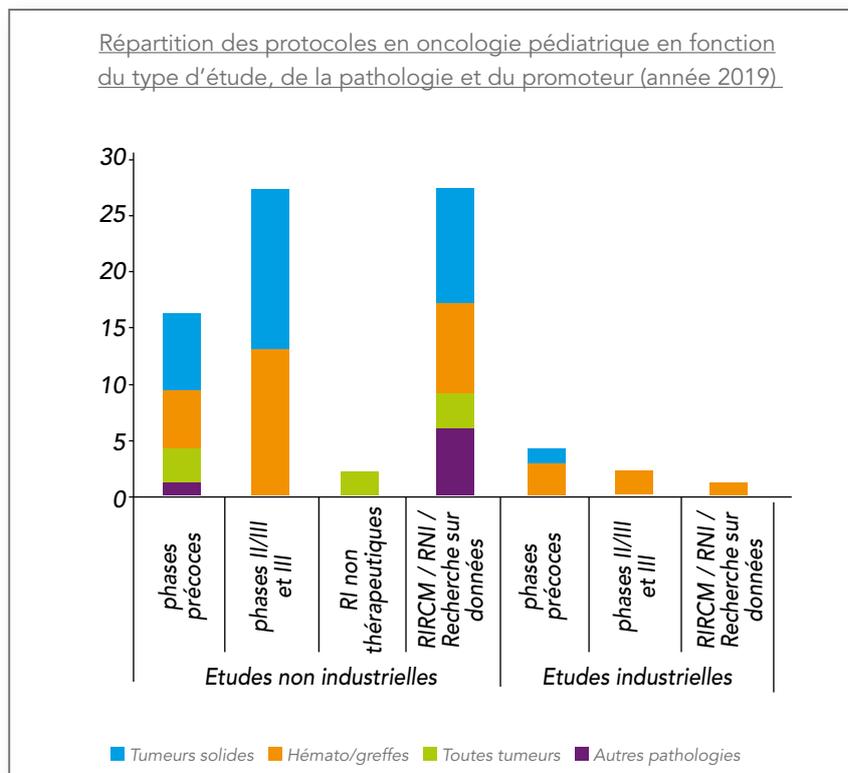
sont porteurs de pathologies hématologiques malignes et non malignes, de tumeurs solides (à l'exception des tumeurs cérébrales), de déficits immunitaires primitifs ou d'histiocytose Langheransienne.

Axes de recherche clinique : Oncologie-hématologie-immunologie pédiatriques et greffes de moelle osseuse.

Activité 2019 : L'équipe participe à diverses études interventionnelles (phases I, II et III) (60% des protocoles du service). Pour 88% de ces études, il s'agit de protocoles institutionnels nationaux et européens développés au sein de la SFCE et de l'ITCC.

Réseaux et collaborations :

- Le service est labellisé centre du consortium européen ITCC (Innovative Therapies for Children with Cancer) habilité à évaluer de nouvelles molécules chez l'enfant (phase I/II). **Le CHU de Nantes étant le seul centre labellisé ITCC sur l'ensemble du Grand Ouest**, il est amené à prendre en charge les enfants de l'interrégion candidats à ces thérapeutiques, à l'exception des enfants porteurs de tumeurs



cérébrales, pris en charge par les CHU de l'ouest dans le cadre du réseau OncoPED PL (Réseau Oncologie Pédiatrique Pays de Loire) et du réseau GOCE (Grand Ouest Cancer de l'Enfant).

L'appartenance de praticiens à plusieurs sociétés savantes (Société Française des Cancers de l'enfant et des Adolescents (SFCE), Société d'hématologie et d'immunologie pédiatrique (SHIP), Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGMTC), Centre d'Etude et de Recherche sur les Déficiences Immunitaires Héritaires (CEREDIH)) permet une connaissance élargie des essais de phase précoce disponibles au niveau national et européen, la participation à de nouveaux essais thérapeutiques et de pouvoir référer les patients de l'inter-région.

- Le service collabore avec des laboratoires de recherche travaillant sur la thématique des cancers de l'enfant, notamment avec le laboratoire INSERM UMR 892 qui étudie les traitements ciblés des neuroblastomes et le laboratoire INSERM UMR_S 1238 Bone sarcoma and Remodeling of calcified tissues. Il mène également une collaboration avec le laboratoire d'immunologie et le centre régional de dépistage néonatal (CRDN) pour le projet de dépistage néonatal généralisé des déficits immunitaires combinés sévères (Etudes Depistrec et NéoSKID).
- Le service est centre de compétence (filière MARIH) pour les pathologies suivantes : Histiocytose langerhansienne, cytopénies auto immunes de l'enfant, déficits immunitaires primitifs, pathologies du globule rouge.

Faits marquants 2019 :

- Label CLIP :** Grace aux compétences acquises pour les phases I et II dans le service et à ses liens avec les services adultes (hématologie, onco-dermatologie, ICO) et avec le service d'oncopédiatrie du CHU d'Angers, la labellisation centre CLIP pédiatrique a été renouvelée pour la période 2020-24. Cela vient renforcer l'activité de recherche clinique et augmenter la visibilité et l'attractivité de notre structure sur le plan national et européen via l'ITCC.
- CART Cell:** Le service d'oncologie pédiatrique a eu l'autorisation récemment d'utiliser la thérapie innovante des CART cell dans les proliférations B de l'enfant et de l'adolescent. Le premier patient a ainsi été traité dans le service en décembre 2019 (Kymriah). L'étude clinique BIANCA (Novartis) qui propose l'utilisation des CART cell dans le lymphome a également été mise en place en janvier 2020 dans le service.

L'activité en chiffres-clés

L'UIC 14 est une unité labellisée CIC avec une forte activité de recherche sur le CHU de Nantes se plaçant ainsi 3^{ème} UIC en nombre d'études et 2^{ème} UIC en nombre d'inclusion.

65% des patients qui ont été inclus en 2019 dans l'UIC, étaient dans un protocole de recherche interventionnelle

Près de 11,9% des essais implantés sur le site du CHU, toutes catégories et tous promoteurs confondus, se déroulent au sein de l'UIC FEA.

Près de 89 % des projets sont des études académiques, reflétant la grande diversité des collaborations et réseaux nationaux et internationaux

Les études à promotion interne représentent 1/3 des études institutionnelles sur le secteur hors oncologie avec une répartition des études entre RI (Recherche Interventionnelle) et RNI (Recherche Non Interventionnelle) équilibrée.

Activité recherche du PHU 5 en 2019

	UIC FEA hors oncologie	Equipe onco-pédiatrie	Total
Etudes industrielles	18	7	25
Etudes académiques (dont CHUNantes)	140	73	213
Promotion interne CHU Nantes	53	2	55
Etudes RI	83	63	146
Etudes RNI	75	17	92
Etudes totales	158	80	238

Hors oncologie, une majorité d'études à promotion académique est menée, dont 1/3 à promotion interne avec une répartition des études entre RI et RNI équilibrée.

Répartition des inclusions du PHU5 en 2019

	UIC FEA hors oncologie	Equipe FEA onco-pédiatrie	2019
Inclusions RI	1187	64	1251
Inclusions RNI	265	401	666
Inclusions totales	1452	465	1917

Depist2P : PRME 2019



« Analyse coût-conséquence d'un dépistage du streptocoque B intra partum par PCR versus par culture anténatale à 35-38 SA dans l'optimisation de l'antibioprophylaxie intra partum ».

DEPIST2P est un Programme de Recherche Médico-Economique (PRME) financé par la DGOS en 2019. Ce projet est porté par le Pr Christèle Gras-Le Guen (service de pédiatrie) avec l'aide d'une équipe pluridisciplinaire : le SEEDePS (Service Evaluation Economique et Développement des Produits de Santé) pour l'accompagnement de l'équipe tout au long du projet, de sa mise en œuvre jusqu'à sa finalisation, du Pr Isabelle Durand-Zaleski (URC Eco, AP-HP) pour la partie médico-économique et d'Agnès Caille (CHU de Tours) pour la partie méthodologie.

Contexte et objectifs

Les infections néonatales précoces (INP), surviennent dans les 7 jours suivant la naissance. Elles sont dues le plus souvent, au Streptocoque B (SGB) et assorties d'une lourde et coûteuse morbi-mortalité. La stratégie associant dépistage anténatal (PV9) de la colonisation à SGB et antibiothérapie (ATB) intra partum a permis une diminution spectaculaire du nombre des INP à SGB devenues rares (0,3/1000 naissances). Le dépistage actuel repose sur la culture d'un prélèvement vaginal pratiqué entre 35 et 38 SA.

Pourtant, en 2020, le dépistage anténatal des femmes colonisées à SGB est sub-optimal car toutes les femmes n'en bénéficient pas (accouchement trop rapide, on sait aussi aujourd'hui que la colonisation

des voies génitales à SGB peut être transitoire ou intermittente et fausser ainsi les indications d'antibioprophylaxie). On dispose à l'heure actuelle de tests PCR fiables, rapides, utilisables en salle de naissance avec de bonnes valeurs diagnostiques analytiques qui permettent de

connaître le statut SGB au moment précis de l'accouchement.

Le projet DEPIST2P propose donc de montrer l'intérêt du dépistage intra partum par PCR (dispositif Xpert® GBS) afin d'optimiser les indications d'ATB intra partum et améliorer la prévention des INP.

Détection du Streptocoque de groupe B (SGB) en deux étapes simples

Xpert® GBS permet le dépistage rapide *intrapartum* de la colonisation par SGB



Insérer l'écouvillon dans la chambre S

1



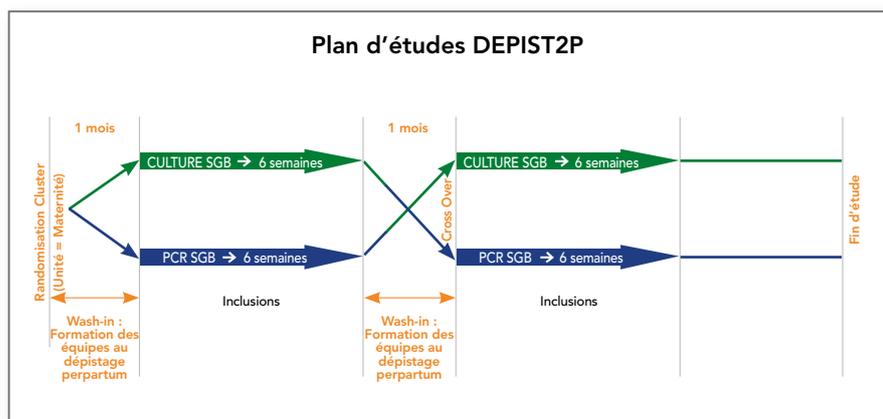
Insérer la cartouche et lancer le test

2

CE-IVD. In Vitro Medical Diagnostic Device. May not be available in all countries.

Design de l'étude :

Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée en cluster et en crossover, réalisée en ouvert. Le cluster est défini par le centre hospitalier. Chaque centre expérimentera donc les deux stratégies selon le plan d'étude et les points clés détaillés ci-dessous.



DEPIST2P Points clés

- PRME 2019 financé par la DGOS
- Démarrage de l'étude prévu début 2021
- Etude multicentrique (12 centres)
- 3 227 patientes à inclure
- Si les résultats de cette étude sont en faveur d'un dépistage généralisé intra partum par PCR, ce travail aura un impact majeur de santé publique en permettant d'argumenter un changement important dans les pratiques soignantes

Projet européen TREOCAPA

a c4c study

“Prophylactic TREatment Of the duCtus Arteriosus in Preterm infants by Acetaminophen”



TREOCAPA est un essai européen coordonné par le Pr Jean-Christophe Rozé, service de réanimation néonatale du CHU de Nantes, Centre d'Investigation Clinique Femme-Enfant-Adolescent, promu par l'INSERM et financé à hauteur de 6 millions d'euros.

Contexte et Objectifs

TREOCAPA est le lauréat d'un appel d'offre financé par le consortium européen C4C (Connect4Children, <https://connect4children.org/>), lui-même lauréat d'un appel d'offre Européen IMI2 (Innovative Medicines Initiatives).

Le consortium européen C4C, est une collaboration inédite entre les secteurs universitaires et privés : sociétés pharmaceutiques, réseaux nationaux de recherche en pédiatrie, grands groupes représentant les patients, des universités intégrant des hôpitaux universitaires pour enfants et des organismes de recherche publiques de toute l'Europe.

- 33 partenaires académiques dont l'Inserm pour la France
- 10 partenaires industriels
- 20 pays européens
- 50 tierces parties dont le CHU de Nantes
- > environ 500 partenaires affiliés.

Son objectif : soutenir des essais cliniques de médicaments chez l'enfant, et organiser la recherche sur le médicament en Europe.

Le projet TREOCAPA concerne la population des nourrissons extrêmement prématurés avec un canal artériel persistant. Le canal artériel est un vaisseau qui fait communiquer l'aorte et l'artère pulmonaire lorsque le bébé est encore dans l'utérus, pour éviter au sang issu du cœur droit d'aller dans les poumons non fonctionnels in utero. Il est présent chez tous les bébés avant la naissance et se referme normalement dans les jours qui suivent la naissance. Cependant, chez environ 60 % des bébés nés prématurément, ce vaisseau reste ouvert. On parle alors de canal artériel persistant qui doit être traité le plus tôt possible pour éviter les conséquences d'un vol de débit systémique (atteinte cérébrale, digestive, rénale) et d'une augmentation du débit pulmonaire (œdème pulmonaire, hémorragies pulmonaires).

Design de l'étude

TREOCAPA est un essai randomisé multicentrique européen de phase II/III en double aveugle étudiant l'effet d'un traitement prophylactique par paracétamol durant les cinq premiers jours de vie, afin de réduire la morbi/mortalité des grands prématurés.

Phase II de l'étude : Implication de 4 pays avec 10 unités de Réanimation Néonatale

- Essai de Recherche de doses en ouvert
- Objectif principal : définir la dose minimale efficace en paracétamol pour fermer le canal artériel avant ou au jour 7 de vie chez les prématurés de 23 à 26 semaines d'âge gestationnel
- Population à inclure : 30 prématurés de 23 à 26 semaines d'âge gestationnel.

Phase III de l'étude :

- Implication de 17 pays avec 63 unités de Réanimation Néonatale
- Essai de supériorité randomisé contrôlé en double aveugle paracétamol versus placebo
- Objectif principal : augmenter le taux de survie sans morbidité grave à 36 semaines d'âge gestationnel (ou à la sortie de l'hôpital si elle survient avant) de 50% (groupe placebo) à 60% dans le groupe recevant un traitement prophylactique par paracétamol pendant les 5 premiers jours de vie.
- Population à inclure : 794 prématurés de 23 à 28 semaines d'âge gestationnel.

Dates clés du projet

- Fin Avril 2019 : résultat de l'appel d'offres C4C
- Mai-Décembre 2019 : finalisation des documents de l'étude, sélection des centres, appel d'offres pour l'achat du médicament
- Novembre 2019 : budget de l'étude validé par C4C
- Décembre 2019 : début des démarches réglementaires
- Mai-Juin 2020 : Approbation du protocole par le comité VHP (Voluntary Harmonisation Procedure)
- Septembre 2020 : Première inclusion
- Décembre 2022 : Dernière inclusion
- Avril 2023 : Dernière visite du dernier patient
- Août 2023 : Gel de la base de données
- Août à Novembre 2023 : Analyse statistique
- Décembre 2023 : Rapport d'étude clinique terminé

Numbers of participating NICUs
Number of expected infants



Grands défis Numériques : volet fertilité du projet HealthChain



Le volet fertilité du projet HealthChain, soutenu par l'appel à projets "Grands Défis du Numérique", de la Banque Publique d'Investissement (BPI) a démarré au CHU de Nantes en 2020. Piloté par le Pr Thomas Fréour, chef du service de médecine et biologie de la reproduction du CHU de Nantes et membre de l'équipe 2 du CRTI, ce volet rassemble également la Direction

des Services Numériques (DSN), la Direction de la Recherche et de l'Innovation (DRI), le Centre d'Investigation Clinique Femme Enfant Adolescent (CIC FEA) et des partenaires privés : entreprises Owkin et Apricity. Financé à hauteur de 280 000€, il complète le volet dermatocancérologie piloté par le Pr Brigitte Dréno et initié en 2018 au CHU de Nantes.

Il s'articule également avec le projet de recherche DL4IVF porté par l'équipe en partenariat avec le LS2N (Pr Harold Mouchère), financé par le premier appel à projets transdisciplinaires NEXT.

L'objectif du projet **HealthChain** est de développer des approches originales d'analyse de données grâce aux outils de l'intelligence artificielle (IA), tout en garantissant que les données restent à tout moment dans le datacenter du CHU.

Le volet fertilité vise à **optimiser la prise en charge des couples infertiles**. On estime que plus d'un couple sur six consulte pour des difficultés à concevoir et que plus de 3% des naissances en France sont obtenues grâce à des techniques, dont la fécondation in vitro (FIV). Malgré les nombreuses évolutions apparues au cours des 30 dernières années, les taux de succès de ces techniques restent largement perfectibles. La diversité des couples infertiles fait que seules les approches personnalisées permettent d'envisager une amélioration de ces résultats.

Pour cela, deux approches complémentaires vont être utilisées dans le cadre de ce projet HealthChain fertilité.

Tout d'abord, **l'analyse de la base de données clinico-biologiques** anonymisée du centre d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) du CHU de Nantes, grâce aux outils de l'intelligence artificielle, vise à identifier des marqueurs prédictifs associés avec le succès des différentes étapes du parcours de FIV. Ces éléments pourront à terme être intégrés à un algorithme dynamique qui fournira une aide à la décision au clinicien pour choisir le protocole et la molécule les plus adaptés à chaque couple, modifier la posologie en cours de traitement, choisir la meilleure stratégie de transfert embryonnaire, etc.

La deuxième étape portera sur **l'étude du développement des embryons** obtenus au laboratoire de FIV. Ces embryons sont cultivés dans des incubateurs spécialisés qui filment en continu les étapes de leur développement, fournissant une quantité très importante de données sous forme d'images et de vidéos, dont l'analyse superficielle est

possible, mais seulement selon les critères déjà connus pour l'évaluation de la qualité des embryons. L'utilisation d'outils basés sur l'intelligence artificielle permettra là aussi d'aller beaucoup plus loin en intégrant de très nombreuses données simultanément et en explorant des marqueurs ou des associations de marqueurs non connus ou inaccessibles à l'analyse humaine habituelle. L'objectif est d'identifier à partir de ces vidéos des marqueurs pronostiques de qualité embryonnaire, permettant ainsi de mieux cibler les embryons à fort potentiel de grossesse et éviter les cycles inutiles liés aux embryons à faible potentiel. La traçabilité des opérations effectuées sur les données est permise grâce à un système de *blockchain*.

Ce projet permet ainsi de répondre à la fois aux dernières exigences en termes de sécurité de gestion des données et de poser les bases de projets de recherche collaboratifs nationaux et internationaux.

Les résultats aux appels d'offres ministériels

Les résultats des appels à projets d'offres financés par le ministère (DGOS) ont été rendu publics en décembre 2019 et le CHU de Nantes peut se féliciter d'avoir remporté 5 PHRC nationaux, ce qui porte le CHU au 4^{ème} rang du classement national, 3 PREPS (2^{ème} ex-aequo), 1 PRME (sur 12 financés), 1 PRT-S (sur 4 financés) et 3 PHRC interrégionaux sur les 12 financés au niveau de l'interrégion Grand Ouest.

Nous adressons nos plus sincères félicitations aux lauréats.

Vous trouverez ci-après une présentation des projets retenus.

PHRC National



Pr Olivier BONNOT

Évaluation de l'efficacité d'un Programme d'Accompagnement Numérique aux Devoirs à la maison pour enfants tDAH – Essai contrôlé, randomisé, en ouvert, sur groupes parallèles. Projet PANDA-H

PHU 8

Les devoirs à la maison peuvent être l'occasion de tension le soir en famille. Ils sont pourtant un élément important de la réussite scolaire. Afin d'en améliorer l'ambiance et l'efficacité nous proposons une application basée sur l'empowerment des patients TDAH (plus sujet que d'autres aux difficultés d'organisation) pour les accompagner, les conseiller, les gratifier et, au fond, les aider en faisant tiers lors des devoirs à la maison. Cette interactivité sera basée sur un algorithme d'intelligence artificielle développé en collaboration avec le LS2N (Pr Philippe Leray) et une application intuitive et esthétique retravaillée (une V1 existe déjà) avec Capacités (Université de Nantes). L'application sera testée sur une large population dans une dizaine de centres spécialisés dans le TDAH, réseau dont nous faisons partie. L'idée originale de ce projet est de Laurence Ollivier et Maxime Vrillaud, respectivement orthophoniste et psychométricien dans le service et partie prenante du PHRC.



Dr Romain BOURCIER

Anévrisme cérébral non rompu : prédiction de l'évolution. Projet UCAN

PHU 6

Fort du succès du projet UCAN (Understanding the pathophysiology of Intracranial Aneurysm), Romain Bourcier (Service de Neuro-Radiologie Diagnostique et Interventionnelle et Equipe de recherche Cardiovascular Genetics) voit la suite de son projet sur les anévrismes intracrâniens (AIC) soutenu par un PHRC national (17 centres, 550K€, 5 ans).

La prévalence des AIC dans la population générale est de 3,2%. L'amélioration et l'accessibilité des techniques d'imagerie intracrânienne non invasives ont entraîné une augmentation de la proportion de découvertes fortuites de ces AIC. Certains AIC présentent un risque de rupture plus élevé, le traitement préventif peut être intéressant mais il demeure difficile et controversé.

Ce projet a pour objectif de suivre pendant 3 ans une population de 1000 patients porteurs d'anévrismes non rompus et non traités, et d'étudier les facteurs de risque de croissance des anévrismes qui peut conduire ensuite à une majoration du risque de rupture.

Il enrichira la biocollection existante ICAN (3000 patients, ADN, sérum, images et données cliniques).



Pr Patrice CHEVALLIER

Etude de phase I/II évaluant la radiothérapie vectorisée avec le ligand radio-marqué ¹⁷⁷Lu-pentixather chez des patients porteurs de leucémie aigue CXCR4+ en rechute ou réfractaire. Projet PENTILULA

PHU 1

Ce projet a pour but d'évaluer une nouvelle approche thérapeutique très prometteuse pour le traitement des leucémies aiguës, cancers de la moelle osseuse dont le pronostic reste défavorable. Ce protocole va impliquer à la fois le service d'Hématologie et le service de Médecine Nucléaire du CHU en partenariat avec la société allemande PentixaPharm.



Dr Emmanuel MONTASSIER

Amoxicilline seule versus amoxicilline/clavulanate dans la pneumopathie aiguë communautaire bactérienne des patients âgés de 65 ans ou plus et hospitalisés dans une unité de soins non intensifs : un essai de non-infériorité, contrôlé, randomisé, en double-aveugle. Projet CAPCA

PHU 3

L'objectif principal de l'essai CAPCA est de démontrer la non-infériorité de l'amoxicilline seule versus l'association amoxicilline-acide clavulanique en terme d'efficacité thérapeutique, hors service de réanimation ou soins intensifs. Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'intérêt de la réduction du spectre de l'antibiothérapie en terme de complications gastro-intestinales et de colonisation digestive par une bactérie multirésistante.



Pr Antoine MAGNAN

Signature prédictive de la réponse au Benralizumab. Projet BENRAPRED

PHU 2

L'apparition de biothérapies dans l'asthme sévère telles que le benralizumab, un anticorps dirigé contre le récepteur de l'interleukine 5 a fait entrer cette maladie dans l'ère de la médecine personnalisée. En effet, seuls les patients « éosinophiliques » peuvent bénéficier de ce traitement. De plus, même parmi les patients appartenant à ce groupe, si certains répondent spectaculairement, d'autres ne répondent pas du tout. Benrapred, déployé dans les 12 centres du réseau F-CRIN CRISALIS, a pour but de déterminer des signatures mRNA spécifiques de la réponse ou de l'absence de réponse au benralizumab. Celles-ci permettront de mieux cibler les patients dans le futur, et d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques dans l'asthme sévère.

PREPS



Dr Jean-Pascal FOURNIER

DeprescriPP : Evaluation de l'efficacité d'une intervention multi-facette de déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons en soins primaires : un essai pragmatique, randomisé en clusters, contrôlé, en population

Département de médecine générale,
Université de Nantes

DeprescriPP est un essai pragmatique d'intervention multi-facettes en clusters de déprescription des IPP en soins primaires en Loire-Atlantique et Vendée. L'intervention multi-facette associera l'envoi ciblé de documentation spécifique à 11 000 patients sous IPP par la CPAM, associé à une sensibilisation de leurs médecins généralistes aux stratégies de déprescription des IPP, et sera comparée à une intervention centrée sur les médecins uniquement (11 000 patients) et à un bras contrôle (11 000 patients). L'analyse se fera à 12 mois et inclura une analyse des remboursements d'IPP par la CPAM, une analyse coût utilité, et une évaluation des rebonds d'acidité liés au RGO.



Dr Yann PENVERNE

MMA-SAMU : Modélisation de l'impact de la virtualisation de la distribution multicentrique des flux téléphoniques sur la qualité de service des SAMU-Centres

PHU 3

Le projet de modélisation de l'activité des Samu Centres 15 et simulation de l'impact de la virtualisation de la distribution multicentrique des flux téléphoniques a pour finalité d'améliorer l'accessibilité de la population aux Samu Centres 15. Mettre à disposition des professionnels des outils de modélisation et de simulation permettra de mieux anticiper et adapter l'organisation opérationnelle et d'étudier son évolution à l'échelle du territoire. Ce travail de recherche est mené en partenariat avec l'école des Mines d'Albi et l'ensemble des Samu des Pays de la Loire.



Dr Cédric RAT

ACTION : Effet sur les prescriptions d'antibiotiques d'une intervention multi-facette menée par les délégués d'assurance maladie dans les cabinets de médecine générale comportant la démonstration de l'utilisation d'un outil internet d'aide à la décision

Département de médecine générale,
Université de Nantes

En vue d'optimiser les prescriptions d'antibiotiques par les médecins généralistes, l'étude ACTION expérimente une stratégie multi-facette : sensibilisation à l'antibiorésistance, travail sur les idées reçues, feedback sur les prescriptions, et recours au site Internet d'aide à la prescription, Antibiocliv. Il s'agit d'une étude randomisée à grande échelle prévoyant l'inclusion de 2900 médecins généralistes, faisant intervenir les délégués de l'Assurance Maladie dans les cabinets.

Le critère de jugement principal sera le volume de prescription des antibiotiques à large spectre au terme d'un an de suivi. Ce projet associe le département de médecine générale, le service d'infectiologie du CHU de Nantes et l'Assurance Maladie.



Dr Stéphanie LARRAMENDY

Département de médecine générale,
Université de Nantes



Dr Pauline JEANMOUGIN

Département de médecine générale,
Université de Nantes

PRME



Pr Christèle GRAS-LE GUEN

Analyse coût-conséquence d'un dépistage du streptocoque B per partum par PCR versus par culture anténatale à 34-38 SA dans l'optimisation de l'antibioprophylaxie per partum. Projet DEPIST2P

PHU 5

Le projet DEPIST 2P est une étude médico-économique qui a pour objectif de comparer les pratiques actuelles en matière de prévention des infections néonatales précoces à Streptocoque B basées sur la culture d'un prélèvement vaginal au début du 9^{ème} mois de grossesse à celle basée sur le dépistage per partum par PCR du portage du Streptocoque B.

PRT-S



Sophie CONCHON

Signature lymphocytaire T auto-antigène-spécifique au cours des maladies auto-immunes du foie. Projet DISTAL

PHU 1

Le projet DISTAL coordonné par Sophie Conchon et Amédée Renand de l'équipe 4 du CRTI (UMR1064 – INSERM/Univ. Nantes), en collaboration avec Jérôme Gournay, du Service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Nantes, et Pierre Milpied, du CIML à Marseille, a obtenu un financement de l'ANR et la DGOS. Le projet consiste à étudier les bases immunologiques des maladies autoimmunes du foie (hépatite auto-immune, cholangite biliaire primitive et cholangite sclérosante primitive), en établissant une signature moléculaire des lymphocytes T (LT) CD4+ spécifiques des auto-antigènes retrouvés dans ces maladies rares.

PHRC Interrégional



Dr Elodie BOISSIER

Validation prospective multicentrique d'un test unique («UniXa») pour doser les anticoagulants anti-Xa (apixaban, rivaroxaban, danaparoiide et fondaparinux). Projet UniXA

PHU 7

En cas d'hémorragie ou de chirurgie urgente chez un patient traité par anticoagulant anti-Xa (apixaban, rivaroxaban, danaparoiide ou fondaparinux), le dosage de l'anticoagulant conditionne la prise en charge. Mais peu de laboratoires proposent ces dosages. L'objectif de notre étude est d'évaluer si un test universel «UniXa», reposant sur la mesure de l'«activité anti-Xa héparine» disponible dans tous les laboratoires, peut se substituer aux dosages spécifiques des anticoagulants anti-Xa, uniquement disponibles en laboratoires spécialisés.



Dr Emilie DUCHALAIS

Evaluation du dispositif Alfred sur la qualité de vie des patients dans la prévention des complications post-opératoires liées aux iléostomies. Etude randomisée prospective multicentrique. Projet CALYPSO

PHU 1

CALYPSO est une étude comparative qui s'adresse aux patients porteurs d'une iléostomie après une chirurgie pour cancer du rectum ou maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Elle propose une poche d'iléostomie connectée. Cette poche innovante communique avec le smartphone du patient pour l'informer du volume et la consistance des selles émises et lui permettre ainsi de mieux adapter ses apports hydriques et ses ralentisseurs du transit. L'application smartphone peut aussi mettre le patient en relation avec des patients experts qui pourront le conseiller sur l'utilisation de la stomie. Cette poche d'iléostomie connectée sera comparée aux poches conventionnelles avec l'hypothèse qu'elle améliore la qualité de vie du patient.



Dr Elise LAUNAY

DIAPED : Fréquence, conséquences, déterminants des soins sub-optimaux dans la prise en charge initiale de la maltraitance physique de l'enfant : Enquête confidentielle prospective en population dans la région Ouest. Projet DIAPED

PHU 5

La maltraitance physique est une cause importante de morbi-mortalité en pédiatrie. La difficulté de son diagnostic expose les enfants à un retard diagnostique potentiellement préjudiciable. L'objectif de cette étude prospective interrégionale est de repérer les parcours de soins sub-optimaux (notamment les occasions diagnostiques manquées) afin de proposer des pistes d'amélioration et d'espérer ainsi diminuer la morbi-mortalité de ces enfants.

Contrat d'interface hospitalier : un levier pour la recherche translationnelle et un lien privilégié avec les chercheurs en santé

Le CHU de Nantes a poursuivi en 2019 sa politique de développement de la recherche translationnelle par le renforcement des liens entre recherche fondamentale et recherche clinique, thérapeutique et santé publique en lançant un nouvel appel à candidatures pour des contrats locaux d'interface ou d'expertise. Après instruction, ce sont au total neuf contrats locaux d'interface et d'expertise qui ont été sélectionnés et sont en cours au CHU de Nantes. Très apprécié, ce dispositif permet de tisser des liens extrêmement forts entre les chercheurs des laboratoires en santé du site et le CHU de Nantes et ses équipes cliniques, favorisant les interactions et le développement de la recherche translationnelle.

Cinquième édition de cet appel à candidatures, l'édition 2019 confirme les liens historiques entre le CHU et les unités mixtes de recherche en santé de Nantes et s'inscrit dans la dynamique de site portée par l'ambition de l'I-SITE NExT entre les fondateurs INSERM, Université de Nantes, l'École Centrale de Nantes et CHU de Nantes.



Sophie BROUARD

**Inserm UMR 1064 / CRTI
KTD-innov**

Et s'il était possible de mieux connaître les mécanismes immunologiques autour du greffon rénal et d'améliorer le diagnostic de

rejet de greffe ?

C'est le point de départ du projet KTD-innov sur lequel collaborent des équipes de recherche, des centres cliniques et des partenaires industriels. L'objectif est d'associer des paramètres cliniques et biologiques dans le but de créer des algorithmes pour aider les cliniciens dans leur diagnostic du rejet et de réponse au traitement. Une fois validés sur une première cohorte de 900 patients, une deuxième étude clinique menée par le CHU de Nantes permettra de valider la faisabilité de cet outil en routine clinique et de démontrer son efficacité auprès des cliniciens.

Madame Sophie Brouard s'est vu décerner la médaille de l'innovation 2020 du CNRS le 25 juin dernier, récompensant son engagement et ses travaux de recherche.



Yohann FOUCHER

**Inserm UMR 1246 / SPHERE
Émulation d'essais cliniques
grâce à l'intelligence artificielle.**

Mon projet de recherche en Biostatistique est de proposer de nouvelles approches permettant de réunir causalité et prédiction. Il s'agit plus particulièrement d'utiliser des méthodes d'apprentissage (réseaux de neurones, etc.) pour émuler des essais cliniques à partir de données de cohortes. Ces développements s'inscrivent dans la continuité des travaux d'épidémiologie clinique initiés avec les investigateurs des cohortes hospitalières DIVAT, EKITE, OFSEP, et ATLANREA.



Jérôme GUICHEUX

**Inserm U1229 / RMeS
ReJOINT : médecine régénératrice
des articulations**

Les maladies dégénératives des articulations périphériques (genoux, hanches..) et rachidiennes (disque intervertébral) affectent une part croissante de nos populations vieillissantes (65% des > 65 ans) et sont la première cause de douleur et de handicap chez l'adulte. Afin de répondre aux attentes des patients, nous développons en lien étroit avec de nombreux services du CHU de Nantes (rhumatologie, orthopédie, chirurgie infantile, neurochirurgie, médecine physique et de réadaptation, pharmacie centrale) et en collaboration avec les cliniciens vétérinaires d'ONIRIS, un programme de recherche basé sur l'utilisation des cellules souches et des biomatériaux. deux programmes européens du H2020, quatre projets ANRS, un essai clinique humain européen multicentrique et deux essais cliniques mono et multi-centrique canins sont en cours et visent à démontrer l'efficacité de ces approches notamment dans la discarthrose et la gonarthrose.



Jérôme JULLIEN

**Inserm UMR 1064 / CRTI
Composante épigénétique
des pathologies de la reproduction**

En collaboration avec le Pr Thomas Fréour chef du service d'aide médicale à la procréation au CHU de Nantes, Jérôme Jullien étudie les mécanismes par lesquels les marques épigénétiques présentes dans le spermatozoïde sont impliquées dans le contrôle du développement embryonnaire précoce. Il vise à évaluer si des altérations de la constitution épigénétique du spermatozoïde pourraient (i) contribuer à des cas d'infertilité masculine et (ii) transmettre l'effet de l'environnement paternel à l'embryon.



Jean-Jacques SCHOTT

Institut du thorax, Inserm UMR 1087 / CNRS

Génétique cardiovasculaire et métabolique : approche translationnelle pour une médecine personnalisée

Ce projet a pour objectif d'étendre notre compréhension des bases génétiques à l'origine de cardiopathies de l'adulte et de l'enfant, ainsi que des hypercholestérolémies familiales, afin d'améliorer la prise en charge des patients en proposant une meilleure stratification du risque par des approches de diagnostic de génétique moléculaire.

Cette approche translationnelle vise à renforcer les liens entre la structure de recherche Inserm UMR 1087 CNRS 6291 de l'Institut du Thorax avec le centre de référence des troubles du rythme cardiaque héréditaires et le service de génétique médicale du CHU de Nantes dirigés par les Prs Vincent Probst et Stéphane Bézieau. Enfin ce projet s'inscrit également en lien direct avec les deux projets de recherche Hospitalo-Universitaires du site Nantais ; RHU-CHOPIN, « CHOLEsterol Personalized Innovation » et RHU-SUCCESS « Synergy for a UnivErsal Skin Substitute » dirigés par les Prs Bertrand Cariou et Brigitte Dréno.



Gervaise LOIRAND

Institut du thorax, Inserm UMR 1087 / CNRS

Physiopathologie des anévrismes intracrâniens

© Stéphane Bellanger

Ce projet a pour objectif de comprendre les mécanismes responsables de la formation des anévrismes intracrâniens à partir de l'identification des gènes de prédisposition, en lien avec les décisions du CHU de Nantes.



Michel NEUNLIST

Inserm UMR 1235 / Neuropathies du système nerveux entérique et pathologies digestives - TENS

Etude et ciblage de l'axe microbiote intestin cerveau dans les maladies chroniques

Mon contrat vise à coordonner et structurer le développement d'une recherche translationnelle entre notre UMR Inserm TENS de l'IMAD et différents services du CHU de Nantes. Ces travaux ont pour objectif de mieux appréhender les interactions entre le microbiote intestinal, l'intestin et le cerveau au cours de pathologies chroniques afin d'identifier de nouveaux biomarqueurs et cibles thérapeutiques.



Catherine PELLAT

Inserm UMR 1232 / CRCINA

Ciblage des néo-vulnérabilités thérapeutiques liées à la résistance dans les hémopathies B matures

La thématique de recherche de notre équipe porte sur le ciblage du réseau Bcl2 et de la voie p53 dont les dérégulations sont à l'origine, tant dans le myélome multiple que dans le lymphome à cellules du manteau, de la résistance tumorale. Nous avons choisi de centrer notre projet sur le ciblage de ces résistances, et pour cela de rechercher 1) comment contourner ces résistances en identifiant des voies non modifiées par ces anomalies et non engagées par les thérapies actuelles et, à l'inverse, et de façon complémentaire 2) d'identifier des néo-vulnérabilités associées à ces anomalies afin d'en faire de nouvelles cibles thérapeutiques (projets développés avec l'HeMA-NExT et le SIRIC ILIAD), avec les services d'hématologie clinique du CHU de Nantes.



Richard REDON

Inserm UMR 1087 / CNRS

SysMics, pour une médecine de précision basée sur la génomique et la bioinformatique

Richard Redon développe depuis près de 10 ans les infrastructures technologiques nantaises nécessaires à la recherche translationnelle en génomique biomédicale. Dans ce contexte, il coordonne le Cluster de Recherche Intégrée SysMics* de l'I-SITE NExT, qui accompagne la communauté scientifique et médicale nantaise vers une médecine de précision basée sur la génomique et la bioinformatique.

* <https://next-isite.fr/sysmics/>

Interview : Dr Simon Stute, chercheur en médecine nucléaire



Quel est votre profil, votre domaine d'expertise ?

Je suis un physicien, chercheur dans le service de médecine nucléaire.

Quel est votre parcours ?

J'ai suivi un parcours universitaire entre physique et informatique à Rennes. Suite au stage de master en 2007, j'ai effectué ma thèse de science à l'université Paris XI dans un laboratoire pluridisciplinaire de l'IN2P3. Après avoir soutenu en 2010, j'ai effectué un post-doctorat de trois ans dans le service hospitalier Frédéric Joliot du CEA à Orsay où j'ai été recruté comme chercheur. J'y suis resté six ans avant de venir au CHU de Nantes en septembre 2019.

Qu'est ce qui vous plaît dans le métier de chercheur ?

Ce qui me plaît, c'est d'essayer de comprendre des phénomènes dans le but de faire avancer la connaissance et de l'appliquer à une situation d'intérêt général. L'aspect pluridisciplinaire du domaine de l'imagerie nucléaire médicale est le moteur. Il réunit entre autres, des physiciens, des médecins, des biologistes, des chimistes, poussés par des objectifs communs. J'aime cet aspect collaboratif essentiel au monde de la recherche et de la santé.

Quelles sont les principales thématiques de recherche ?

Mes recherches s'articulent autour de la reconstruction d'images en Tomographie par Émission de Positons (TEP). Un radio-traceur injecté au patient émet des particules.

Celles-ci sont détectées par le scanner TEP et transformées en image. Le faible nombre de détectations rend le problème complexe. L'enjeu sera de créer des images optimales en fonction du contexte et du but de l'examen.

Quels sont les axes de développement potentiels au sein de l'unité ?

Ils sont nombreux. Pour n'en citer qu'un seul : contribuer à la mise en place de protocoles d'acquisition dynamique, où l'évolution du radio-traceur est suivie dans le temps. Le développement de méthodes de reconstruction adaptées joue un rôle prépondérant dans l'exploitation de ce type d'acquisition en clinique.

Quelles sont les interactions directes avec le CHU et les plateformes du territoire Nantais ?

Au sein du SIRIC ILIAD, je participe au projet sur l'injection simultanée de deux traceurs TEP avec l'équipe 13 du CRCINA pour lequel nous exploitons la plateforme d'imagerie préclinique CIMA. Je suis impliqué dans le projet IMRAM qui accueillera le scanner TEP-IRM et le TEP-TDM numérique. J'ai de fortes interactions avec l'Ecole Centrale sur les aspects plus théoriques.

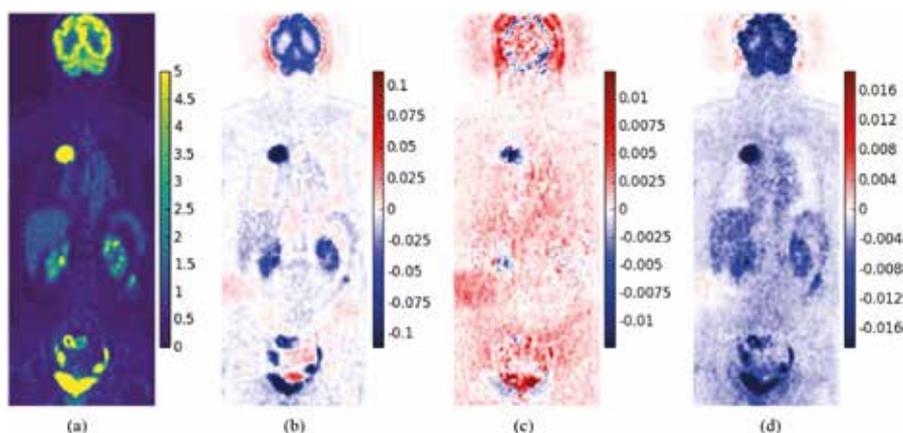


Image TEP au $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ et images de différences. (a) Image de référence (b-d) Différence entre l'image de référence et des images reconstruites avec diverses approximations usuelles. Figure issue de l'article en accès libre par Filipovic, Comtat et Stute dans *Physics in Medicine and Biology*, volume 64, numéro 23, 2019.

Interview croisée : Arc moniteur, un métier alliant rigueur et diplomatie !

Rencontre avec trois attachés de recherche clinique de monitoring

Ils sont trois attachés de recherche clinique (ARC) de monitoring et ils ont des parcours aussi différents qu'inspirants. Marion Gautier, Julie Jaulin et Aziz Ouach se sont prêtés au jeu de l'interview croisée pour nous livrer leur vision de leur métier !

Quel est votre parcours ?



Marion Gautier : Après avoir passé un bac scientifique en 2001 puis un master 2 en biochimie structurale, j'ai travaillé deux ans dans un laboratoire de recherche. Bien que le travail soit intéressant, j'étais frustrée de rester devant ma paillasse. Je me suis donc dirigée vers une formation rapide en recherche clinique. Après plus de cinq ans dans une CRO

(Contract Research Organization) à Paris en tant qu'ARC, je suis maintenant au CHU de Nantes depuis un peu plus de trois ans.



Julie Jaulin : Comme beaucoup, j'ai tenté le PCEM1 (Premier Cycle d'Etudes Médicales) (2005-2007), puis je me suis tournée vers une licence de biologie-biochimie suivi d'un master biologie biotechnologie et recherche thérapeutique (2012). Ensuite, j'ai obtenu un poste de technicienne de laboratoire au sein de l'UMR913 spécialisée en neurogastro-

entérologie. Ayant envie de découvrir la recherche clinique, en parallèle de mon poste, j'ai passé le DIUFARC (formation au métier d'ARC) en 2014 et je suis devenue ARC de monitoring au sein de la direction de la recherche en 2015.



Aziz Ouach : Après avoir décroché un doctorat en chimie médicinale en 2006, j'ai été chercheur en synthèse de molécules bioactives de 2007 à 2015. En 2016, j'ai décidé de faire une formation d'attaché de recherche clinique, ce qui m'a permis d'avoir un poste d'ARC au CERC (Centre Européen de Recherche Cardiovasculaire). Depuis mai 2017, j'ai rejoint

l'équipe d'attachés de recherche clinique de monitoring au CHU de Nantes.

Qu'est-ce qui vous a incité à faire ce métier ?

Marion Gautier : Je souhaitais avoir un rôle actif dans la recherche avec une vision plus clinique et appliquée.

Julie Jaulin : Après avoir travaillé dans le domaine de la recherche fondamentale, j'ai eu envie d'élargir mes horizons en découvrant la recherche clinique.

Aziz Ouach : Ce métier me permet de participer à l'amélioration des techniques thérapeutiques et de soins par le contrôle de la qualité des données tout en respectant l'intégrité de chaque patient. J'apprécie également la polyvalence et la grande diversité des missions confiées.

Qu'est-ce qui vous plaît dans le métier d'ARC ?

Marion Gautier : Se déplacer dans toute la France pour rencontrer les équipes médicales, connaître leur organisation, leur mode opératoire me plaît beaucoup. Nous travaillons sur plusieurs pathologies avec un lien souvent direct avec les investigateurs coordinateurs.

Julie Jaulin : J'aime la diversité dans ce travail, autant en ce qui concerne les tâches (mise en place, suivi et clôture des études) que les conditions de travail (au bureau ou en déplacement). De plus, en tant qu'ARC institutionnel, nous travaillons sur plusieurs thématiques.

Aziz Ouach : Ce qui me plaît dans ce métier, c'est qu'il allie à la fois relations humaines, esprit d'équipe et enrichissement des connaissances personnelles en travaillant dans une équipe pluridisciplinaire et dans divers domaines thérapeutiques.

Qu'est-ce que vous souhaitez mettre en avant ?

Marion Gautier : C'est un métier riche en rencontres où l'organisation et la rigueur sont indispensables ! C'est un métier où la communication est très importante : il faut savoir faire passer les messages importants, être ferme quant à nos demandes mais également se rendre disponible pour aider les équipes à conduire au mieux les projets.

Julie Jaulin : Le travail d'ARC de monitoring s'imbrique dans un travail d'équipe (ARC investigation, investigateurs, chefs de projet, data-managers, ...) qui a pour but d'assurer le bon déroulement d'un essai. De ce fait, l'ARC de monitoring doit avoir plusieurs qualités comme le sens de la communication et de l'organisation.

Aziz Ouach : L'écoute, l'autonomie, le sens de l'organisation sont des qualités indispensables pour être à l'aise dans ce métier. Il faut savoir s'adapter aux différentes situations qui se présentent afin de mener à bien nos missions. Une bonne maîtrise des BPC (Bonnes Pratiques Cliniques) est également un atout essentiel pour réussir dans ce domaine.

Fiche médico-économique n° 13

L'évaluation médico-économique dans les essais cliniques internationaux

Les essais cliniques internationaux

Les essais cliniques multicentriques internationaux sont réalisés dans plusieurs pays. Ils ont pour avantages :

- d'accélérer le recrutement de patients et ainsi de diminuer la durée des essais
- d'augmenter les capacités de recrutement, notamment dans le cas des maladies rares
- d'améliorer la validité externe des résultats de recherche

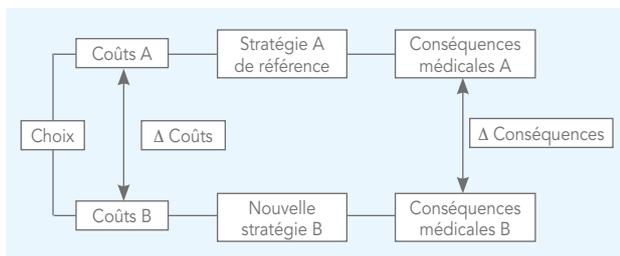
De plus, selon Ignacio et al, : « les essais cliniques dans lesquels des équipes de recherche de plusieurs pays sont impliqués peuvent être de meilleure qualité, et peuvent avoir des bénéfices secondaires sur la qualité des systèmes de soins des équipes impliquées. ».

Les essais cliniques internationaux font face à un certain nombre de facteurs pouvant limiter la généralisation des résultats cliniques comme des facteurs individuels, populationnels mais aussi des différences d'organisation et de financement du système de soins.

Tout comme pour les essais cliniques nationaux, des Evaluations Médico-Economiques (EME) peuvent être associées à des essais cliniques internationaux. Ces EME font faces aux mêmes facteurs pouvant limiter la généralisation des résultats cliniques. Mais ils soulèvent aussi des difficultés additionnelles sur le montage de l'essai et la méthodologie de l'évaluation médico-économique.

L'Évaluation Médico-Economique dans les essais cliniques internationaux

L'Évaluation Médico-Economique se définit comme une **analyse comparative** de différentes stratégies diagnostiques, thérapeutiques ou préventives, sur la base de leurs coûts et de leurs résultats de santé.



L'évaluation des coûts repose sur trois étapes :

- 1) Définition des consommations de soins à comptabiliser
- 2) Comptabilisation de ces consommations
- 3) Estimation des coûts totaux à l'aide des coûts unitaires de chaque soin consommé

La mesure de référence des résultats en santé est le QALY (Quality-Adjusted Life Year) estimé à partir des réponses à un questionnaire de qualité de vie.

Le critère de jugement principal est un ratio dit coût-efficacité ou coût-utilité (coût par QALY) correspondant à la différence de coûts divisée par la différence d'efficacité. La

principale difficulté que posent les essais internationaux est la méthode d'évaluation du numérateur de ce ratio (ie la différence de coûts) qui doit être spécifique à chaque pays.

L'évaluation des coûts dans les essais cliniques internationaux

• Les consommations de soins à comptabiliser

La nature des soins à comptabiliser dépend en partie de l'organisation des soins dans chaque pays et des recommandations de prises en charge par des autorités de santé locales. Par exemple, certaines tâches réalisées par un médecin, dans un pays peuvent être déléguées à une infirmière de pratique avancée dans un autre, ou une prise en charge par télémedecine peut avoir été mise en place dans un pays et pas dans l'autre.

• Comptabilisation des consommations de soins

Comme pour les EME nationales, le recueil des consommations de soins peut se faire par utilisation de questionnaires patients et/ou de bases de données médico-administratives. Les questionnaires doivent être adaptés aux spécificités des pays pour permettre un recueil exhaustif des consommations de soins. Les bases de données médico-administratives du type du Système National des Données de Santé (SNDS) en France ne sont pas disponibles dans tous les pays et lorsqu'elles existent, leur structure et leur contenu varient selon les pays (voir selon les régions d'un pays).

L'EME dans les essais cliniques internationaux au CHU de Nantes : l'exemple d'HAP2

Le projet européen HAP2 (financement H2020), porté par le Pr Antoine Roquilly (service d'anesthésie et réanimation chirurgicale) vise à améliorer le traitement et la prévention des pneumonies acquises à l'hôpital, un enjeu majeur de santé publique en Europe. L'estimation des coûts sera réalisée en interrogeant les patients sur leurs utilisations des soins en ville et à l'hôpital, à l'aide de questionnaires adaptés à chaque système de santé (France, Espagne et Grèce). Les coûts des prises en charge comparées seront estimés en tenant compte des spécificités de chaque pays. Le critère de jugement, un ratio coût-utilité (coût/QALY), sera analysé pour l'essai dans son ensemble et en essayant de mettre en évidence l'hétérogénéité des résultats entre les pays participants.

• Estimation des coûts totaux

Pour valoriser monétairement les consommations de soins et les inclure dans le ratio coût-utilité, il faut au préalable exprimer les coûts de chaque pays en une monnaie unique. Il faut également ajuster les coûts des différences de niveau de vie entre pays. Même une fois ces ajustements réalisés, le coût unitaire d'une même consommation de soins est variable entre les pays. Ainsi, en Europe, bien qu'utilisant la même devise la fixation des prix des produits de santé

est décidée par chaque état membre, sans harmonisation centralisée entre les pays.

Il est par ailleurs important de souligner que la nature et la quantité de soins utilisée peut être induite en partie par le type de tarification des soins d'un pays : « plus le coût d'une ressource est élevé et moins la ressource en santé aura tendance à être consommée notamment dans un système de paiement forfaitaire. » (Le Jeune et al., 2018).

L'évaluation des résultats dans les essais cliniques internationaux

La définition des critères d'évaluation de résultats cliniques est assez standardisée au niveau international notamment par les recommandations des sociétés savantes internationales.

Lorsque la mesure d'évaluation des résultats en santé est le QALY, il convient d'utiliser un questionnaire de qualité de vie dont a minima la traduction a été validée dans chacun des pays concernés et, dans l'idéal, pour lequel des poids de qualité de vie normatifs ont été établis (Fiche EME n°3).

Typologie des EME dans les essais cliniques internationaux

Face aux défis que posent les EME internationales, il est possible de distinguer différents types d'étude selon le degré de spécificité pays qu'elles vont permettre de prendre en compte (Reed et al., 2005) :

- « fully pooled » : les résultats et les consommations de soins sont recueillies dans tous les pays ;
- « partially split » : les résultats sont recueillis dans tous les pays mais les consommations de soins ne le sont que dans un pays ou un échantillon de pays ;
- « fully split » : les résultats et les consommations de soins sont recueillies dans un seul pays ou un échantillon de pays

Cette typologie est ensuite complétée par le type d'approche qui va être suivie pour valoriser monétairement les consommations de soins : soit les coûts unitaires sont déterminés dans chaque pays participant (« multi-country costing ») soit ils le sont dans un seul pays (« one-country costing »). La diversité méthodologique en matière d'EME internationale est donc importante (tableau ci-dessous).

Recueil des résultats	Recueil des consommations de soins	Méthode d'analyse des données	Recueil des coûts unitaires	Recueil des coûts unitaires
Tous les pays participants	Tous les pays participants	Fully pooled	Tous les pays	Fully pooled with multicountry costing
			Un pays	Fully pooled with one-country costing
Tous les pays participants	Un seul pays ou un échantillon de pays	Partially split	Tous les pays	Partially split with multicountry costing
			Un pays	Partially split with one-country costing
Un seul pays ou un échantillon de pays participants	Un seul pays ou un échantillon de pays participants	Fully split	Tous les pays	Fully split with multicountry costing
			Un pays	Fully split with one-country costing

Sources :

- Boulafa Amel. Quels sont les enjeux financiers et éthiques encadrant la recherche clinique sur le traitement des maladies rares ? Mémoire de M2, 2018, Université de Lille
- Ignacio Atal. Cartographie globale des essais cliniques. Médecine humaine et pathologie. Université Sorbonne Paris Cité, 2017. Français. NNT : 2017USPCB071
- Reed SD et al. Conducting economic evaluations alongside multinational clinical trials: toward a research consensus. Am Heart J 2005;149(3):434-43.
- Lejeune C, Lueza B, Bonastre J. Analyse économique des essais cliniques internationaux en cancérologie. Bulletin du Cancer, février 2018;105(2):204 11.

Interprétation des résultats des EME dans les essais cliniques internationaux

Une EME internationale repose sur le même critère de jugement qu'une EME nationale, à savoir le ratio d'une différence de coûts sur une différence d'efficacité : il s'agit d'estimer à quel coût supplémentaire peut être obtenu un gain d'une unité d'efficacité. Mais elle présente une particularité importante : la méthode statistique d'analyse des résultats pour tenir compte de l'hétérogénéité entre pays ne fait pas consensus. La sélection d'une méthode d'analyse est compliquée parce qu'elle peut dépendre du nombre de pays participants et parce que les différentes techniques utilisées ne reposent pas sur les mêmes hypothèses concernant la distribution des coûts par pays (Le Jeune et al., 2018). Par exemple, l'utilisation de modèles multi-niveaux tient compte de l'hétérogénéité entre pays et de la corrélation des coûts et des résultats entre les patients d'un même pays. Cependant, elle est peu recommandée si l'essai implique peu de pays.

En conclusion, l'évaluation médico-économique dans les essais internationaux soulève des questions méthodologiques importantes sur le recueil des données, l'estimation des coûts par pays et l'analyse statistique des résultats qui la distinguent des EME nationales.

SEEDePs (VP Riche),

Département partenariats et innovation

Le Service Evaluation Economique et Développement des Produits de Santé est un service opérationnel de soutien et d'accompagnement des équipes médicales pour porter des projets d'évaluation d'innovations et de prises en charge innovantes. Il facilite l'élaboration de protocoles de recherche avec critère(s) médico-économique(s), assure le suivi des projets médico-économiques et leur analyse pour le CHU de Nantes, ainsi qu'une veille technologique.

Vos contacts :

- Valéry-Pierre RICHE – Responsable du SEEDePs
Pharmacien/Économiste de la santé
valerypierre.riche@chu-nantes.fr – 82.891
- Cécile DERT – Chef de projet
cecile.dert@chu-nantes.fr – 82.852
- Ingrid BENARD – Chef de projet
ingrid.benard@chu-nantes.fr – 82.879
- Gérald-Réparate RETALI – Economiste de la santé
geraldreparate.retali@chu-nantes.fr – 87488
- Solène SCHIRR-BONNANS – Economiste de la santé
solene.schirrbonnans@chu-nantes.fr – 84.972
- Philippe TESSIER – Économiste de la santé
philippetessier@univ-nantes.fr – 02 53 48 46 03

4 questions sur le RGPD



1 **Le RGPD ?**

Le RGPD = Règlement Général sur la Protection des Données est :

- un texte européen
- la référence en matière de protection des données à caractère personnel

2 **En recherche, est-on concerné ?**

OUI, car de la collecte à l'archivage, toutes les étapes d'une étude constituent des traitements de données personnelles et doivent être sécurisées.

Les données de santé sont de plus des données SENSIBLES : une perte de confidentialité peut avoir un impact important sur la vie privée. Personne ne voudrait voir son dossier médical rendu public !

3 **Quid de la conformité RGPD à la DRI du CHU de Nantes ?**

- Obligation de registre (=liste des traitements) rempli via différents outils (Easydore etc..)
- Notes d'information patient adaptées
- Réalisation d'analyses de risque par catégorie d'études
- Une référente RGPD recherche (Marie Lebigre), en lien avec le DPO (Data Protection Officer) du CHU (Cédric Cartau)
- Pour les patients : un contact DPO : vosdonneespersonnelles@chu-nantes.fr
- Prise en compte de la sécurité des données dans l'élaboration des protocoles / dans le Système d'Information
- Clauses « RGPD » dans les contrats

4 **Que dois-je faire à mon niveau (investigateur) concernant les données recherche ?**

- Coder/pseudoanonymiser/anonymiser complètement les données si possible
- Conserver les données sur les serveurs sécurisés du CHU (et non sur les disques durs ou supports amovibles, ni sur Internet)
- Sécuriser les accès aux données (mots de passe)
- Attention aux transferts (des outils sécurisés existent)

Les outils à disposition

- MOOC en lignes : <https://atelier-rgpd.cnil.fr/>
<https://secnumacademie.gouv.fr/>
- Formations en ligne sur Lirego www.lirego.fr : « présentation du RGPD », « Flash RGPD »
- Documentation sur Ennov (bonnes pratiques, outils disponibles...)



À celles et ceux qui nous protègent
et nous relient les uns aux autres

MERCI!

**RESPECTONS ENCORE
LES GESTES BARRIÈRES**