

R

de
recherche

La recherche clinique du CHU de Nantes

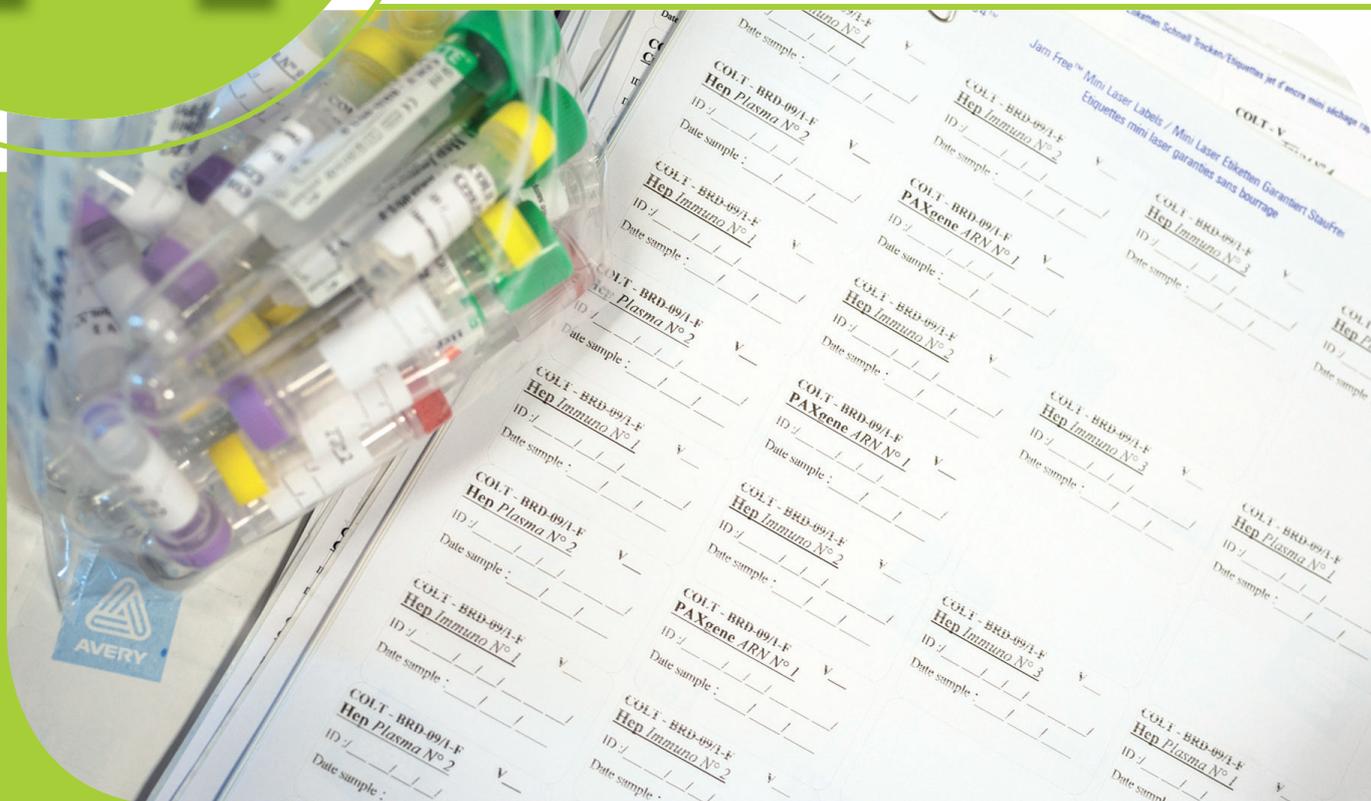


Photo : © Inserm, Patrice Latron

« Bienvenue à 2014 ! »

L'implantation d'un cœur artificiel a été une grande première, venue couronner l'année 2013. Une première « made in France » à laquelle le CHU de Nantes n'est pas étranger et il se murmure dans la presse (Le Monde, 23/12/2013) que le prochain patient à bénéficier de cette technologie pourrait être nantais.

Au-delà de la prouesse, cette aventure démontre que la recherche se bâtit dans la durée, qu'il faut persévérer avant que les idées ne se concrétisent. En 2013, plusieurs projets nantais ont été retenus dans les différents appels d'offres. Vous en trouverez la liste complète dans ce numéro. Souhaitons-leur autant de succès. A l'inverse, certains projets n'ont pas passé le cap des sélections : 2014 vous offrira de nouvelles opportunités à saisir, il faut persévérer. La DRCI est là pour faire émerger vos projets, les structurer, les accompagner et les défendre avec comme seul objectif celui de franchir tous les obstacles (dont celui du financement !) qui mènent de l'idée à la publication. Une bonne idée réaliste avec un bon financement demeurera toujours la clef de voute. Pour un maximum de chances de succès, être bien accompagné est indispensable. Je vous encourage à prendre contact précocement avec la DRCI pour l'élaboration de vos projets de recherche.

2014 sera aussi une année charnière pour la structuration de la recherche nantaise ; le CHU de Nantes devra trouver les orientations qui lui permettront de demeurer demain une place d'excellence en recherche médicale comme dans le soin et l'enseignement. Puisque nous sommes dans une période propice aux vœux, permettez-moi d'en faire un. Je fais le vœu de voir toutes les générations s'impliquer ensemble dans les décisions qui façonneront le CHU de 2020. Le paysage de la recherche nantaise de 2020 se dessine aujourd'hui et comment le bâtir sans unir les acteurs d'aujourd'hui et de demain ?

L'année écoulée a été une bonne année en terme de recherche pour le CHU de Nantes mais 2013 est derrière nous : Bienvenue à 2014 !

Avec toute l'équipe de la DRCI, je vous souhaite une belle année pleine de succès et de bonheur.

Pr Steven Le Guill, DRCI.

Edito

Sommaire

Evolution des financements recherche par la DGOS	■ ■ ■ ■ ■ 2
L'unité d'épidémiologie clinique du CIC de Nantes	■ ■ ■ ■ ■ 3
Exemples de cohortes réussies	■ ■ ■ ■ ■ 5
Le CHU de Nantes acteur de la thérapie cellulaire	■ ■ ■ ■ ■ 8
Les bases de données du Cancéropôle Grand Ouest	■ ■ ■ ■ ■ 8
L'interdisciplinarité : le virage des 20 prochaines années	■ ■ ■ ■ ■ 9
EFFIMUNE : une biotech innovante issue de la recherche nantaise	■ ■ ■ ■ ■ 11
L'évaluation médico-économique	■ ■ ■ ■ ■ 13
Actualités	■ ■ ■ ■ ■ 15
- signature de la convention CHU-Université	
- résultats des appels d'offres	

Evolution des financements recherche par la DGOS

En 2013, la DGOS a modifié les modalités de versement des tranches budgétaires des projets retenus aux appels d'offres nationaux. Historiquement les fonds alloués au PHRC étaient versés chaque année, quel que soit l'état d'avancement du projet.

Dorénavant, pour les PHRC obtenus à partir de 2010, les tranches ne sont plus versées automatiquement. La DGOS conditionne le financement des projets à leur niveau d'avancement. Le suivi des projets s'appuie sur un découpage en 5 phases associées à 5 tranches de financement, traduisant le niveau d'avancement des projets.

La première tranche de financement est versée à la sélection du projet. Les jalons des tranches de financement suivantes sont :

- l'obtention des autorisations (CPP, avis éthique, ANSM, CNIL, n° Clinicaltrials) ;
- la moitié des inclusions et/ou de recueil des données et/ou des tâches du projet ;
- la fin des inclusions ;
- un rapport scientifique, technique et réglementaire et un manuscrit de la première soumission à une revue (conditionnant le versement de la 5ème et dernière tranche).

La publication princeps incluant la mention du financement du projet dans le cadre des appels à projets de la DGOS est demandée mais ne donne pas lieu à versement de crédits.

Le montant de chacune des tranches est différent selon l'année d'obtention de l'appel à projets mais les jalons à atteindre sont identiques. Il n'y a pas de calendrier imposé pour la communication des éléments de suivi par les porteurs de projets à la DGOS. Dès lors que les éléments transmis sont validés par la DGOS, le versement de la tranche de financement correspondante sera effectué dans le cadre de la circulaire

budgétaire subséquente (4 circulaires budgétaires par an). Les CHU pourront être dans l'obligation de réaliser des avances de fonds dans l'attente des versements par circulaire budgétaire.

Il est donc essentiel pour les prochains projets déposés aux appels à projets de la DGOS de bien évaluer le **planning prévisionnel de l'étude**, pièce constitutive du dossier complet à déposer.

Toute l'équipe de la DRCI est à votre disposition pour vous aider dans cette gestion.

Nouvelles modalités de calcul du score SIGREC (indicateur d'activités « Recherche clinique ») :

Le calcul du score SIGREC a été modifié pour les MERRI 2013 (export réalisé en 2012 reflétant l'activité 2011) :

- **scores « inclusions promoteur » et « inclusions investigateur »** : la pondération à partir de 200 inclusions a été supprimée. Le calcul des inclusions est réalisé en suivant la formule du logarithme népérien + 1 ($\ln(x+1)$) ;

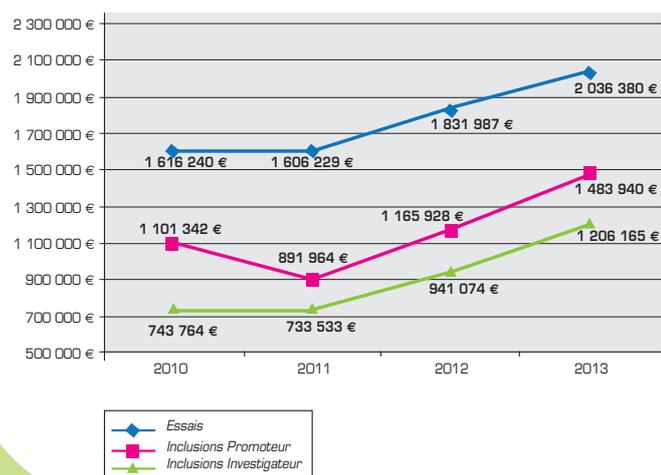
Exemple : pour une étude ayant inclus 28 patients, le score « inclusions » sera égal à : $\ln(28+1) = 3,367$.

- **pluri-annualisation dans le calcul des scores** : le score SIGREC a été calculé en effectuant la moyenne entre les scores 2012 (inclusions 2010) et les scores 2013 (inclusions 2011).

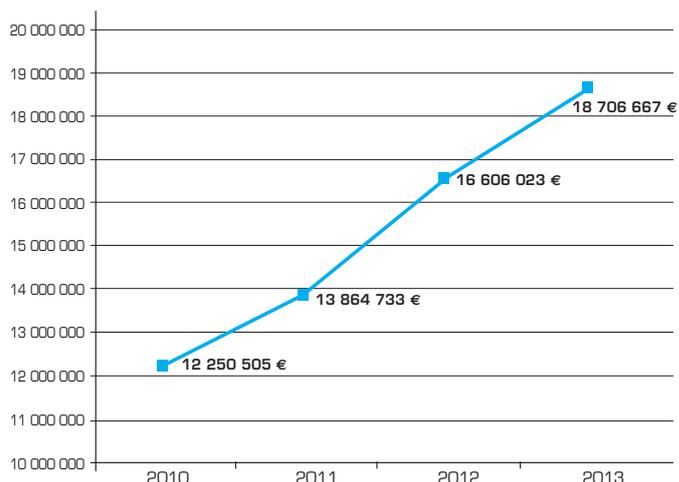
Pour les MERRI 2014 (export réalisé en 2013 reflétant l'activité 2012) : il est prévu une pluri-annualisation sur 3 années consécutives. De plus, la pondération multicentrique ne sera plus appliquée lorsque le nombre de centres avec inclusions est inférieur à 2. Pour rappel, à ce jour, un essai multicentrique vaut 10 points et un essai monocentrique vaut 5 points.

Evolution des scores SIGAPS et SIGREC du CHU de Nantes

Evolution des MERRI issus de SIGREC



Evolution des MERRI issus de SIGAPS



L'Unité d'Epidémiologie Clinique du Centre d'Investigation Clinique de Nantes : un soutien méthodologique pour les investigateurs « cohorte/registre »

La journée consacrée aux cohortes et registres (voir définition encadré 1) nantais du 20 mars 2012, a permis de révéler de réelles forces et opportunités en épidémiologie clinique à Nantes et le besoin d'un renforcement de l'appui aux porteurs de projets, tant dans la constitution et le suivi des cohortes et registres que dans l'initiation d'études issues de ces outils. L'unité d'épidémiologie clinique du Centre d'Investigation Clinique de Nantes a été créée début 2013 pour répondre à cette demande. Cette dernière intègre à ce jour, en plus du coordinateur principal (Pr Jean-Christophe Rozé), un chef de projet épidémiologiste (Matthieu Hanf), ainsi qu'une responsable systèmes d'information métier (Sophie de Visme) [voir encadrés 2 et 3].

Le rôle de cette unité EC-CIC est de dynamiser la recherche clinique autour des cohortes et des registres portés par les équipes du CHU de Nantes. Cet objectif passe par la mise à disposition d'une structure d'interface entre chercheurs/cliniciens. Plus spécifiquement, les missions de l'unité EC-CIC sont :

- d'offrir un soutien méthodologique et logistique aux équipes de recherches clinique et fondamentale ;
- de permettre des collaborations en épidémiologie entre les équipes de recherche ;
- d'aider à la recherche de financements pour permettre la mise en place des cohortes et registres ;
- de participer à la formation des personnels en épidémiologie ;
- d'aider à l'amélioration de la qualité des données ;
- de valoriser des axes originaux de recherche en épidémiologie clinique et/ou génétique.

Ces missions de l'unité EC-CIC s'inscrivent dans un environnement hospitalier de soutien méthodologie/biostatistiques/datamanagement pour les travaux de recherche clinique avec les plateformes de Biométrie (V. Sébille) et de data management (T. Roman) du département promotion de la recherche clinique (A. Omnès) ainsi qu'avec la plateforme de génomique combinant un service de génomique et de bioinformatique (R. Redon). De même, dans le cadre de la mise en place de ces cohortes et registres, l'unité EC-CIC travaille en collaboration avec la cellule dédiée aux recherches non interventionnelles (RNI – S. Le Bouter) et la cellule juridique (A. Le Louarn) de la direction de la recherche du CHU (pour les aspects logistiques, réglementaires, contractuels, de gestion financière, de valorisation) ainsi qu'avec la DSIT (A. Goasampis).

Dans ce contexte, l'originalité de l'unité EC-CIC est de proposer en plus des missions précédemment décrites, un soutien méthodologique grâce à un transfert des outils développés au sein de l'UMR 1087 et/ou de l'EA 4275. Ainsi, deux grands axes d'expertise ont été créés au sein de l'unité EC-CIC :

- l'axe « Epidémiologie Génétique » coordonné par Christian Dina (Institut du Thorax). Dans cet axe les méthodes statistiques et informatiques spécifiques à l'Epidémiologie Génétique sont mises en application afin de mettre en évidence des variants génétiques responsables de la survenue de pathologies étudiées par les cliniciens ;
- l'axe « Modélisation des Maladies Chroniques » coordonné par Yohann Foucher (EA 4275). L'objectif de cet axe est l'analyse de l'évolution des patients en utilisant des modèles originaux permettant de mieux comprendre la dynamique de la maladie, de diminuer les biais des études observationnelles et donc d'améliorer les chances de publication des résultats.

De par la nature même de ces missions, l'unité EC-CIC a obtenu un accueil très favorable des tutelles du CIC et reçoit un soutien majeur du CHU qui participe activement au renfort de la cellule de coordination de l'unité EC-CIC. Les retombées attendues de la création d'une unité d'épidémiologie clinique sont le développement d'une culture nantaise en épidémiologie clinique, par la participation mais également la coordination de grands projets nationaux, voire internationaux d'épidémiologie clinique.

Encadré 1 : Qu'est ce qu'une cohorte ? un registre ?

Les cohortes sont des ensembles d'individus (malades ou non-malades) suivis au cours du temps et dont les données sont collectées régulièrement. On parle aussi d'études observationnelles ou non interventionnelles. Elles permettent, entre autre, d'initier des travaux de recherches épidémiologiques et de mieux comprendre l'étiologie et/ou l'évolution de certaines pathologies chroniques. Les registres sont, quant à eux, constitués par l'enregistrement permanent et exhaustif à partir d'une date donnée, de tous les cas d'une maladie survenant dans une population définie et une zone géographique donnée. Ces derniers sont particulièrement utiles pour quantifier les incidences et prévalences des maladies étudiées ainsi que leur évolution dans le temps.

Les retombées de ces différents types d'études peuvent être de plusieurs ordres : soulever certaines hypothèses cliniques pouvant justifier d'autres études interventionnelles, attirer des industriels pour initier des essais cliniques, permettre des études observationnelles post-AMM, améliorer les connaissances scientifiques sur les facteurs influençant les niveaux d'incidence et de prévalence, évaluer les actions entreprises pour lutter contre les maladies, ou encore permettre d'évaluer les besoins liés aux activités de diagnostic et de soins.

Outre les données cliniques informatisées, les échantillons biologiques peuvent aussi être conservés pour constituer une biocollection (centre de ressource biologique, CRB), ouvrant la voie à une recherche plus approfondie des facteurs de risques pathologiques, particulièrement pour les biomarqueurs.

Encadré 2 : Matthieu HANF, Chef de projet épidémiologiste EC-CIC Nantes



Je viens d'intégrer depuis juin 2013 la nouvelle unité d'épidémiologie du CIC Nantes en tant que chef de projet épidémiologiste. Mes missions consistent à renforcer l'appui aux porteurs de projets cohortes et registres du CHU de Nantes, à travers la coordination des différents intervenants impliqués en épidémiologie, la valorisation d'axes originaux de recherche et l'amélioration de la qualité des données en épidémiologie. De l'idée à la valorisation des résultats, en passant par la soumission aux appels d'offres, je fournis une expertise méthodologique et propose des axes originaux de recherche pour un développement et déroulement optimal du projet.

Un diplôme d'ingénieur en sciences de la vie, un master en statistiques, ainsi qu'une thèse de science en épidémiologie m'ont donné les bases de ce métier. Mes différentes expériences au sein de structures de recherche INSERM ou hospitalières ont affiné mon expertise scientifique en épidémiologie clinique tout en m'apportant de bonnes connaissances sur les aspects méthodologiques de la recherche clinique.

Cette expertise combinée aux multiples interactions que j'ai pu avoir dans le passé avec des cliniciens épidémiologistes, statisticiens, institutions, chercheurs ou personnels de recherche va m'être utile pour aider l'EC-CIC de Nantes à se positionner en tant que réelle structure d'interface entre le personnel médical et la recherche en épidémiologie clinique à Nantes.

Encadré 3 : Sophie DE VISME, responsable systèmes d'information Métier EC-CIC Nantes

J'ai intégré la nouvelle unité d'épidémiologie clinique du CIC de Nantes en juillet 2013. En tant que responsable des systèmes d'information métier « cohortes et registres », mes missions consistent à assister les investigateurs pour exprimer leurs besoins en termes de traitement de l'information : collecte, classification, traitement et diffusion des données. J'apporte également une aide méthodologique pour organiser ce traitement et le contrôle qualité des données. Je réalise la conception, du point de vue fonctionnel, des systèmes informatiques nécessaires au traitement des données dans un esprit de mutualisation et en tenant compte des contraintes réglementaires et de sécurité. Pour cela, j'assure l'interface entre les investigateurs et les différents services du CHU : DSIT, cellule de data-management, cellule RNI.

Diplômée d'une maîtrise de biologie cellulaire et physiologie et avec plus de 10 ans d'expérience en gestion de projets informatiques à l'INSERM, cette double compétence me permet de comprendre les besoins et contraintes des parties prenantes et ainsi assurer l'interface. J'ai travaillé pendant 3 ans au sein de la cohorte ELFE en tant que responsable qualité et sécurité des systèmes d'information. Cette expérience m'a permis de bien appréhender les méthodologies relatives au traitement des données des cohortes et à développer de nouveaux modèles de systèmes d'information que je peux donc partager avec les investigateurs dans le cadre des missions de l'EC-CIC.



Encadré 4 : Comment solliciter l'EC-CIC ?

Pour solliciter l'aide de l'EC-CIC, il suffit de faire une simple demande à l'EC-CIC (mail, téléphone, courrier). Suite à ce premier contact, il sera demandé à l'investigateur de remplir une fiche d'intervention résumant les grandes caractéristiques de l'étude ainsi que les potentielles aides de l'EC-CIC souhaitées. Après renvoi, l'Unité EC-CIC recontactera le plus rapidement possible l'investigateur pour approfondir et discuter avec lui de son projet ainsi que des potentielles interventions souhaitées.

Localisation : CHU Nantes. Maison de la recherche en santé. 63 quai magellan.Nantes cedex 01

Contact(s) : Matthieu Hanf (Chef de projet épidémiologiste)

Tél : +33 (0)2 53 48 28 77 - Mail : matthieu.hanf@chu-nantes.fr

Nom cohorte

DIVAT (Données Informatisées et VALIDées en Transplantation)

Nom investigateur-Coordinateur

Pr Magali Giral
DHU ONCOGREFFE

Année de création

1994

Description de la cohorte

DIVAT est une cohorte prospective, multicentrique avec un accord de consortium en cours de signatures par les directions des CHU du réseau (8 centres : Nantes, Nancy, Montpellier, Toulouse, Necker (Paris), Lyon, Saint-Louis (Paris) et Nice). Les données cliniques et celles adossées à la biocollection DIVAT Biocol (CRB Nantes, Lyon, Paris Necker) sont codées et stockées sur la base IDBC/A2Com.

DIVAT a bénéficié de financements institutionnels et privés (CHU/Inserm/Laboratoires pharmaceutiques)

Actuellement 15000 patients transplantés d'un rein ou d'un rein/pancréas sont inclus dans DIVAT.

La coordination de DIVAT s'appuie sur le réseau DIVAT et sur le RTRS CENTAURE.

Objectifs scientifiques de la cohorte

Nous avons créé en 1994 à l'ITUN (Institut de Transplantation-Urologie-Néphrologie), la banque de données DIVAT (www.divat.fr), qui permet le recueil en temps réel de plus de 300 paramètres biologiques et médicaux des patients greffés depuis 1990 d'un rein ou d'une greffe combinée rein/pancréas. La base a dans un premier temps été installée localement au CHU de Nantes. Puis très rapidement, nous avons organisé un réseau français, avec les centres de transplantation des CHU de Paris Necker (Pr C. Legendre), Nancy (Pr M. Kessler), Montpellier (Pr G. Mourad), Toulouse (P. Rostaing) et plus récemment Lyon (Pr E. Morelon). Environ 750 greffes par an sont enregistrées dans la base de données DIVAT, l'ensemble des centres représentant près de 30% des greffes en France. Le réseau DIVAT s'est étendu en 2012 et 2013 aux centres de transplantation des CHU de Paris Saint-Louis et Nice. La qualité des données de la banque DIVAT est validée par la pratique annuelle d'un « cross audit » des données informatiques par rapport aux données sources. La banque de données DIVAT est devenue un outil épidémiologique majeur en transplantation rénale. Depuis 2007, la cohorte DIVAT représente un des 7 projets multicentriques du Réseau Thématique de Recherche et de Soins CENTAURE regroupant les CHU de Nantes, Paris Necker et Lyon (www.centaure.fr). Plus récemment, une cellule d'informatique, de biostatistique et d'épidémiologie a progressivement été mise en place au sein de cette organisation. Elle est composée du Pr M. Giral (coordinatrice du réseau DIVAT), des Dr Y. Foucher et E. Dantan (MCU en Biostatistique dans l'équipe EA 4275 « Biostatistique, Recherche Clinique & Mesures Subjectives en Santé ») du Pr V. Sébille de l'Université de Nantes), du Dr K. Trébern-Launay (épidémiologiste) et de Mr P. Daguin (ingénieur en informatique responsable de DIVAT). Cette cellule accueille actuellement 4 étudiants en thèse de biostatistique et d'épidémiologie qui travaillent tous sur les données de la cohorte et le développement de modèles originaux pour une meilleure compréhension de l'évolution des patients.

La cohorte DIVAT est complétée depuis 2004 d'échantillons sanguins et urinaires (PBMC, sérums, plasma, ARN, ADN, urines) qui constituent une des biocollections historiques du CRB du CHU de Nantes et permettent de mener des études translationnelles avec l'UMR 1064 et des collaborations internationales sur l'identification de profils de risque immunologique en transplantation.

La recherche clinique en transplantation de l'ITUN qui constitue l'un des 3 piliers du DHU ONCOGREFFE (immuno-transplantation, cancérologie et pôle nucléaire) est organisée autour de cet outil.

Retombées scientifiques attendues à court et moyen termes

Les retombées scientifiques attendues de la cohorte DIVAT se situent à 4 niveaux principaux :

- développements épidémiologiques avec contribution à l'étude de la dysfonction des greffons en allo-transplantation dont notamment la mise en évidence de facteurs dits « non immunologiques » de perte des greffons ;
- développements biostatistiques avec pour objectifs principaux l'amélioration des pratiques méthodologiques en recherche clinique et le développement d'outils prédictifs d'événements cliniques au cours du suivi longitudinal de patients transplantés rénaux pour une aide à la prise de décisions médicales ;
- recherches translationnelles en rapport avec l'identification de biomarqueurs du risque immunologique à partir des échantillons de la biocollection DIVAT et intégration des biomarqueurs dans les scores de risques cliniques après validation en collaboration avec l'UMR 1064 dans le cadre de l'IHU CESTI, du labex IGO et du labex Transplantex ;
- études cliniques en réseau pour une application des outils de prédictions issus de la recherche épidémiologique, dans le cadre de protocoles cliniques étendus à l'ensemble des centres participant au réseau DIVAT (8 PHRC nationaux, 2 DGOS, 1 ANR).

Valorisation de la cohorte

Publications : 51

Brevets : 7 (5 biomarqueurs, 2 scores biostatistiques)

PHRC : nationaux réseau DIVAT = 2003, 2005, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2013(2)

DGOS RT : 2008, 2009

ANR JCJC 2011

Nom cohorte

COLT (Cohort in Lung Transplantation)

Nom investigateur-CoordinateurPr Antoine Magnan
DHU 2020**Année de création**

2009

Description de la cohorte

COLT est une cohorte prospective, multicentrique, encadrée par un accord de consortium.

Elle a bénéficié de financements institutionnels et privés. Les données cliniques ainsi que celles relatives à la biocollection alimentant la cohorte sont codées et actuellement stockées sur la base IDBC/A2Com.

1200 patients dont 858 greffés pulmonaires (les autres patients inclus sont en attente de greffe) sont actuellement inclus dans COLT.

Objectifs scientifiques de la cohorte

COLT est la plus large cohorte mondiale de transplantés pulmonaires adossée à une large biocollection, avec des prélèvements pré-greffe, le jour de la transplantation, à un mois, puis tous les 6 mois pendant 5 ans. Son but est de donner aux équipes de recherche les moyens de décrire les processus de dysfonction chronique du greffon (CLAD pour chronic lung allograft dysfunction) à cause duquel on déplore environ 50 % de décès à 5 ans. Ce processus fibrosant est actuellement diagnostiqué sur la baisse de la fonction respiratoire, à une date où il est illusoire de mettre en place des stratégies thérapeutiques efficaces, hormis la re-transplantation. Des biomarqueurs sont donc nécessaires, que les projets scientifiques liés à COLT (génétique, génomique, protéomique, immunologie) se proposent de découvrir dans une approche systémique.

Les 12 centres de transplantation pulmonaire français participent à cette aventure, rejoints depuis 2013 par le centre de Bruxelles. Depuis 2013 également, COLT a permis le développement du projet Européen SysCLAD qui combine à celles de COLT les données de la cohorte de transplantés Suisse dans le but de modéliser la dysfonction chronique du greffon.

COLT a d'ores et déjà permis de fédérer les acteurs de la transplantation pulmonaire en France et d'attirer à la greffe pulmonaire de nouvelles équipes de recherche. De jeunes pneumologues, chirurgiens thoraciques, chercheurs ont pu grâce à ce projet monter un réseau informel en France et se sont appropriés le projet avec enthousiasme, montrant ainsi que COLT sera poursuivie sur le long terme. Son financement repose essentiellement sur les associations Vaincre La Mucoviscidose et Grégory Lemarchal, sur le PHRC national et l'aide de la région Pays de La Loire.

Retombées scientifiques attendues à court et moyen termes

A court terme, nous attendons la mise en évidence de biomarqueurs prédictifs du CLAD qui permettront de définir des stratégies de traitement et de prise en charge de façon précoce, alors que l'inflammation en cause dans le CLAD est encore réversible. Ces biomarqueurs devront être validés de façon prospective.

A plus long terme, nous attendons que certains de ces biomarqueurs puissent éventuellement devenir des cibles thérapeutiques potentielles et que des médicaments ciblés soient développés dans une approche personnalisée.

COLT va, de plus, permettre :

- de décrire différents phénotypes du CLAD, recouvrant vraisemblablement une grande hétérogénéité des mécanismes en cause ;
- d'identifier des biomarqueurs non seulement pertinents pour le CLAD et la transplantation pulmonaire mais aussi pour les autres pathologies bronchiques inflammatoires chroniques rares comme la mucoviscidose ou fréquentes comme l'asthme et la BPCO ;
- de suivre les biomarqueurs spécifiques de maladies pulmonaires ayant conduit à la greffe, telles que la fibrose pulmonaire primitive, l'HTAP, la BPCO, ou l'asthme sévère.

Valorisation de la cohorte

Publication : 1

Brevet : 0

PHRC 2009

FP7 SysCLAD

Autre : Ce n'est qu'en 2014 que nous allons voir arriver dans le suivi de la cohorte suffisamment de CLAD pour mener à leur terme les projets de recherche et les valoriser en termes de publications. Plusieurs biomarqueurs candidats ont déjà été identifiés.

Nom cohorte

EVALADD (EVALuation systématique des ADDictions comportementales)

Nom investigateur-Coordinateur

Dr Marie Grall-Bronnec
 Institut Fédératif des Addictions Comportementales

Année de création

2009

Description de la cohorte

EVALADD est une cohorte prospective, monocentrique, utilisant des données codées. Elle a reçu des financements institutionnels et privés. Les données cliniques et celles issues des entretiens/questionnaires alimentant la cohorte sont actuellement stockées sur Clinsight.

Au 25/11/2013, 426 patients ont été inclus dont :

- 5 pour achats compulsifs ;
- 7 pour une autre forme d'addiction comportementale (activité de trading excessive, addiction au travail) ;
- 34 pour utilisation excessive de jeux vidéo ;
- 51 pour addiction sexuelle ;
- 141 pour troubles du comportement alimentaire ;
- 188 pour jeu pathologique.

Objectifs scientifiques de la cohorte

Chaque patient débutant des soins dans le service d'Addictologie du CHU de Nantes en raison d'une addiction comportementale (jeu pathologique, addiction sexuelle, troubles du comportement alimentaire, etc.) est évalué de façon systématique, lors d'un entretien clinique semi-structuré et à partir d'auto-questionnaires, afin d'aider le clinicien dans son appréciation de la situation globale.

Le patient se voit aussi proposer de participer à la recherche EVALADD. S'il accepte, les données issues de cette évaluation systématique sont enregistrées dans une base de données après codage.

L'évaluation standardisée est répétée au bout de six mois, puis tous les ans, tant que le patient l'accepte.

Les objectifs de cette cohorte sont de suivre l'évolution des patients en fonction des soins proposés, d'identifier des facteurs de risque intervenant dans l'initiation puis le maintien de l'addiction comportementale, d'identifier les facteurs protecteurs favorisant la résolution du trouble, de comparer des sous-groupes de patients en fonction de leur addiction ou de leurs caractéristiques cliniques, etc.

Ce type de cohorte est unique en France.

Retombées scientifiques attendues à court et moyen termes

Les retombées sont multiples :

- en premier lieu, cette cohorte permettra d'acquérir des connaissances sur les addictions comportementales. Il est rare de trouver des données provenant d'études longitudinales dans la littérature internationale. Cette meilleure connaissance contribuera à améliorer la compréhension de la psychopathologie et d'offrir des soins plus adaptés tenant compte des spécificités individuelles ;
- en second lieu, nous pouvons espérer valoriser ce travail de recherche par des communications et des publications. Cette cohorte est en effet inédite en France, mais aussi à l'étranger, à notre connaissance ;
- en troisième lieu, la richesse des données issues de la cohorte fait de l'unité investigation clinique, un terrain de stage très recherché par des étudiants en L3, M1 ou M2 recherche en psychologie et biostatistiques majoritairement ;
- enfin, les publications déjà issues de ce travail ont permis d'asseoir la notoriété de notre équipe et d'engager des collaborations à l'échelon européen.

Valorisation de la cohorte

Publications : 5 dans des revues internationales.

Brevet : 0

PHRC 2011

Autre : Plusieurs communications dans des congrès nationaux et internationaux.

Le CHU de Nantes acteur de la thérapie cellulaire

Le CHU de Nantes est partie prenante dans le Consortium C4C (CellforCure) qui a pour **objectif la création d'une nouvelle filière industrielle de thérapie cellulaire** pour la production en grand nombre et la distribution de produits de thérapie cellulaire autologues et allogéniques innovants (Médicaments de Thérapie Innovante : MTI).

C4C est un projet d'envergure, retenu dans le cadre des investissements d'avenir en 2011, d'un montant global d'investissement de 80 millions d'euros répartis entre les partenaires et les aides publiques (BPI-OSEO) qui s'élèvent à près de 30 millions d'euros.

L'Unité de Thérapie Cellulaire et Génique (UTCG) du CHU de Nantes, dirigée par le Pr Brigitte Dréno, est un des acteurs principaux de la première plateforme française de production à grande échelle de médicaments d'origine cellulaire inaugurée le 10 septembre 2013 aux Ulis dans l'Essonne.

En effet, l'un des cinq MTI en cours de développement au sein de la plateforme est un produit d'immunothérapie cellulaire anticancéreuse visant à traiter le mélanome au stade d'envahissement loco-régional, développé par l'équipe du Pr Dréno.

Chaque année, dans le monde, environ 130 000 mélanomes sont diagnostiqués et approximativement 37 000 personnes en décèdent. Avec environ 9 780 nouveaux cas estimés en France en 2011, le mélanome se situe au 9ème rang des cancers. Les données de mortalité de 2011 montrent 1 620 cas de décès dus au mélanome. 30% des mélanomes primitifs présentant un score d'évolution supérieur à 1,5 mm

développent une atteinte ganglionnaire. Or, à l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement validé au stade ganglionnaire en Europe.

Un traitement par TILs (Lymphocytes T spécifiques des cellules tumorales) associé à de l'interleukine 2 pourrait avoir un effet préventif sur l'apparition d'une récurrence métastatique et sur la survie globale dans les mélanomes de stade III après un curage ganglionnaire avec un seul ganglion envahi.

Le Consortium réunit ainsi les grands acteurs de la thérapie cellulaire en France sous l'égide de la Société CellforCure (filière du LFB soutenue par l'Etat) en charge d'animer le **plateau technique industriel des Ulis. Cinq CHU dits « forts chercheurs » sont ainsi réunis** aux côtés de l'EFS et des sociétés Clean Cells et Celogis : le CHU de Nantes, le CHU de Bordeaux, le CHU de Toulouse, le CHU de Lille et les Hospices Civils de Lyon.

Le CHU de Nantes, en apportant sa technique sous forme de connaissances propres appartenant au Pr Dréno et à son équipe, participe notamment au management du projet, au développement industriel des procédés de fabrication (production des lots thérapeutiques) et au potentiel dépôt d'AMM favorisant ainsi l'ouverture de la voie industrielle à la médecine personnalisée par la collaboration étroite du secteur industriel et de la recherche clinique hospitalière.

*Anne LE LOUARN
Chargée de valorisation et des Affaires juridiques
Cellule juridique – Département Partenariats-innovation –
Direction de la Recherche.*

Les bases de données du Cancéropôle Grand Ouest sont mises à votre disposition

Depuis 2010, le Cancéropôle Grand Ouest (CGO) a mis en place, par l'intermédiaire de sa plate-forme de recherche clinique (PFRC) labellisée par la Ligue nationale contre le cancer, trois bases de données (BDD) interrégionales de spécialités. Dans l'ordre chronologique ont été créées :

- la base de données des cancers colorectaux ;
- la base de données du glioblastome multiforme, une tumeur primitive du système nerveux particulièrement agressive ;
- la base de données du poumon, réalisée à l'instigation des cliniciens nantais (oncologues et pneumologues) autour du projet sur le « suivi longitudinal des patients atteints de carcinome bronchique non à petites cellules ».

A ce jour, une autre base concernant l'œsophage est en cours de constitution.

A travers ces bases, le Cancéropôle Grand Ouest met à disposition des cliniciens et chercheurs, des « masses critiques » de données cliniques pertinentes afin d'isoler des populations-cibles pouvant faire l'objet d'études interrégionales, en relation notamment avec le réseau des tumorothèques.

Pour chacune des bases, un comité de pilotage multidisciplinaire est chargé de vérifier la pertinence et la cohérence des items choisis. Les ébauches des bases validées circulent d'abord entre les experts, puis le CRF papier est réalisé et testé sur plusieurs dossiers de patients afin d'évaluer l'ergonomie de la base avant de procéder à sa réalisation informatique, en collaboration avec l'équipe de data-management de la DRCI du CHU de Nantes.

Les sources de données étant multicentriques, les BDD du CGO sont soumises à autorisation préalable de la CNIL. Une demande générique, selon l'article 65 de la loi du 6/1/78 modifiée a été obtenue pour ces trois premières bases. Une note d'information au patient ainsi qu'une charte d'utilisation a également été rédigée pour l'utilisation de ces bases et la circulation des données.

Initiée en 2011 par le Pr Philippe Menei, alors responsable du réseau structurant de recherche « Gliome Grand Ouest », la BDD Glioblastome a été financée par le CGO et la Ligue nationale contre le cancer. Impliquant sept hôpitaux du grand Ouest, elle avait pour objectif de recenser à titre prospectif, les patients de l'inter-région porteurs de cette pathologie et d'intégrer les données les concernant dans la base alors exploitable par le réseau Gliome Grand Ouest. En 2012, la réussite à l'appel d'offres national « Bases clinico-biologiques » de l'INCa, a permis à cette BDD interrégionale de devenir la « base clinico-biologique nationale de glioblastomes » et rassembler 22 centres partenaires faisant autorité dans la pathologie.

*Jean-Luc CAILLOT
Chargé de mission - Cellule de coordination
Cancéropôle Grand Ouest
canceropole.go@inserm.fr*

L'interdisciplinarité : le virage des 20 prochaines années

Nous rentrons dans l'ère de la numérisation de la médecine qui va entraîner de profonds changements dans la prise en charge des soins. Cette révolution médicale se fera grâce à la mise en place d'approches interdisciplinaires.

L'approche interdisciplinaire est, en effet, un enjeu clé des 20 prochaines années et sans doute une refondation majeure de la conception de la recherche biomédicale.

Il s'agit non seulement d'analyser des questions de recherche en croisant des regards thématiques, mais surtout d'intégrer les approches pour aller plus loin dans la compréhension, la modélisation et la conception de solutions technologiques innovantes, et en parallèle répondre aux enjeux éthiques, juridiques et sociologiques de ces changements.

L'interdisciplinarité est une clé pour :

- lever des verrous scientifiques ;
- faire face aux enjeux sociétaux.

Les exemples en recherche médicale sont nombreux : bioinformatique, biomécanique, bioéthique, robotique, biomatériaux, imagerie, les sciences humaines et sociales en santé...

Les atouts pour le secteur de la santé à Nantes : la chance d'être dans un CHU fort chercheur et au cœur d'une grande université pluridisciplinaire depuis plus d'un demi-siècle.

Deux exemples de collaborations interdisciplinaires sur le site hospitalo-universitaire :

1. Collaboration SHS/SANTE dans le cadre du DHU 2020 : réflexions croisées sur la médecine personnalisée

Collaboration de l'équipe CNRS 6297 laboratoire « Droit et changement social » de Anne-Chantal HARDY et des équipes du DHU 2020 (Institut du Thorax & Institut des maladies de l'appareil digestif).

L'UMR CNRS 6297 Droit et changement social est rattachée à la faculté de droit de l'Université de Nantes ; c'est un laboratoire de 51 enseignants-chercheurs, 6 chercheurs CNRS, des post-doctorants, et plus de 100 doctorants. Ces dernières années, un nouvel axe a émergé dans ce laboratoire « normes, maladies et sociétés » visant à favoriser les collaborations intersectorielles autour des normes et des pratiques dans le champ de la santé. Cet axe est l'occasion d'interroger les transformations du système. Il permet d'étudier les transformations liées aux évolutions de la recherche, du soin, des besoins de santé et de politiques publiques de santé. Cette petite équipe rassemble des sociologues et des soignants formés aux sciences sociales (médecins, infirmiers et sages-femmes) et travaille étroitement avec les juristes du laboratoire.

Cette pluridisciplinarité conduit à produire une réflexion interdisciplinaire, en prenant en compte la diversité des approches épistémologiques des uns et des autres. Chacun dans son propre domaine de recherche et/ou de pratiques, parlent de « santé », de « maladie », de « thérapeutiques » etc., mais sans pour autant parler de la « même » chose, ni utiliser de la même façon ces notions. Il n'y a pas

de réalité de la maladie et de la santé, autrement que celle que chaque discipline élabore, qui est aussi toujours différente de celle des patients.

- Ainsi, le concept de la maladie est interrogé : Qui est habilité à dire « la maladie » ? le médecin, le patient, le biologiste, le politicien ? Pour les sociologues il n'y a pas de « vérité » de la maladie mais le résultat de conventions sans cesse remaniées et redéfinies dans un contexte, une culture, une époque et toujours en fonction des usages, des modes de vies.
- Cet axe permet aussi de s'interroger sur les innovations médicales qui apportent de nouveaux concepts comme la médecine personnalisée : à qui s'adresse-t-elle ? À quelle « personne » ? Vise-t-elle à « personnaliser » les maladies ? Le patient a-t-il encore quelque chose à en dire ? Est-ce une médecine socialement et économiquement discriminante ?
- Quels liens cette médecine personnalisée peut-elle tisser entre recherche et soins ? Quels sont les apports réciproques. Autant de questions auxquelles l'équipe de SHS d'AC Hardy tente de répondre avec les chercheurs et cliniciens du DHU 2020 dans la confrontation des points de vues, des métiers, des relations (cliniciens-chercheurs, chercheurs-malade, médecin-malade).

Le projet du DHU 2020 introduit ainsi un questionnement interdisciplinaire sur les pratiques afin d'intégrer, à terme et de façon constructive, les connaissances issues du terrain dans les problématiques de recherche fondamentale.

Une post-doctorante en sociologie a engagé un travail dans le cadre du DHU 2020 en vue d'explorer des pistes de réflexion croisée autour de la médecine personnalisée.

En conclusion, les sciences sociales appréhendent les aspects sociétaux des innovations qui ne peuvent plus se penser d'un point de vue strictement médical, mais au regard de leurs implications sociologiques, juridiques, politiques et économiques. Elles visent à alimenter la réflexion et le débat, avec l'ensemble des acteurs de la recherche et du soin, pour mieux échanger avec la société civile.



l'institut du thorax



Droit et Changement Social



L'Institut des Maladies de l'Appareil Digestif du CHU de Nantes



2. Collaboration en bioinformatique : un pari réussi dans le cadre du projet GRIOTE financé par la région Pays de la Loire.

Collaboration du LINA (Laboratoire d'Informatique de Nantes Atlantique) UMR CNRS 6241 et l'équipe de génomique de l'UMR 1087 Institut du Thorax.

Bien que les premiers développements informatiques pour la gestion et l'analyse de séquences d'ADN et de protéines remontent aux années 1980, la bioinformatique est encore considérée comme une discipline jeune. Dans les Pays de la Loire, son développement a réellement commencé dans les années 2000. Depuis cette date, on peut noter la création de manière continue de postes pérennes – environ une vingtaine - que ce soit dans les instituts ou les laboratoires de l'Université. Le rôle de cette discipline s'est très fortement accru tout au long des trois dernières décennies en relation avec les progrès spectaculaires des techniques omiques - génomique, transcriptomique, protéomique, métabolomique, etc...

En effet, expliquer l'origine d'un phénotype particulier observé chez un individu à partir des informations portées par son génome est un enjeu majeur des sciences du vivant. Dans le domaine de la santé, cela peut permettre de comprendre les mécanismes qui contribuent à l'apparition de maladies à facteur génétique.

Cependant, la relation entre les caractères observés d'un individu et l'ensemble de ses gènes, ce que l'on désigne par la relation phénotype/génotype, s'avère très complexe. Pour expliquer la plupart des phénotypes, il est nécessaire non seulement de rechercher tous les acteurs moléculaires impliqués mais également de comprendre leurs relations à différentes échelles d'organisation.

Pour répondre à cette problématique complexe, les biologistes disposent désormais d'outils permettant d'analyser les variations du génome, du transcriptome et du protéome.

Le rythme de production des données s'est fortement accéléré très récemment avec l'arrivée de nouveaux appareillages qui génèrent de très fortes volumétries de données. Dans la région, l'Institut du thorax a fait l'acquisition de deux séquenceurs NGS (NGS pour Next Generation Sequencing) qui peuvent produire plus d'un To de données par semaine. Ces instruments permettent non seulement de séquencer des génomes entiers, mais également de caractériser la totalité des transcrits exprimés par une population cellulaire donnée.

Ces données dites « omics » représentent des vues partielles mais bruitées des systèmes cellulaires étudiés. La gestion, l'analyse et l'intégration de ces données hétérogènes et à très forte volumétrie est donc un enjeu majeur en bioinformatique.

C'est dans cet objectif que le laboratoire du LINA et plus particulièrement l'équipe COMBI et COD du Dr BOURDON et l'équipe de génomique de l'institut du Thorax dirigé par le Dr REDON ont établi une collaboration dont les objectifs scientifiques sont de développer des méthodes originales de traitement d'intégration des données générées par les plateformes régionales permettant d'accompagner les programmes de recherche en biologie.

Pour répondre aux enjeux, la bioinformatique doit mobiliser les capacités créatrices des sciences de l'information et des mathématiques appliquées. Les approches algorithmiques qui relèvent de la combinatoire, de l'intelligence artificielle sont particulièrement adaptées. La bioinformatique doit également accompagner les biologistes à mieux formaliser leurs problématiques pour trouver les modélisations les mieux adaptées qui permettront de répondre à leurs questionnements.

C'est ainsi que ces 2 équipes avec d'autres ont monté plusieurs projets de recherche, dont GRIOTE (Groupe de Recherche en Intégration de données Omics à Très grande Echelle) financé par la région Pays de la Loire pour accompagner le développement et le rayonnement de la bioinformatique en Pays de la Loire en participant à l'élaboration d'un schéma directeur et à l'enrichissement de l'offre de formation dans ce domaine.



EFFIMUNE : une biotech innovante issue de la recherche nantaise

Entretien avec Madame Maryvonne Hiance, Présidente d'Effimune

« Ne Jamais se couper de sa science et de son cœur »

1. Qui est EFFIMUNE ?

Effimune est une société de biotechnologie entièrement dédiée à la découverte et au développement de médicaments régulateurs du système immunitaire en auto-immunité et en transplantation.

Effimune est une spin-off (ou start-up) du centre de transplantation de Nantes puisqu'une partie des fondateurs proviennent du CHU de Nantes et de l'INSERM et d'autre part les cibles thérapeutiques et les molécules développées par Effimune en sont majoritairement issues.

2. Quelle émergence d'idées a provoqué la création d'EFFIMUNE ?

De quel type d'aide avez-vous bénéficié pour monter votre start-up ?

Nous sommes partis d'un besoin médical important, identifié par les médecins de l'Institut de Transplantation-Urologie-Néphrologie (ITUN) qui, forts de leur expérience, ont constaté des effets secondaires considérables avec les immunosuppresseurs utilisés en transplantation. De ce constat et de la volonté de créer une nouvelle génération de médicament, est née la société en décembre 2007.

Effimune est membre du pôle de compétitivité d'Atlanpole Biothérapies et a pu démarrer son activité grâce à l'aide pour la création d'entreprises.

3. Qui sont les fondateurs ?

Quelles ont été les étapes marquantes de la création d'EFFIMUNE ?

Effimune est issue de la société TcLand, fondée en 2002 par le Pr Jean-Paul Souillou, Mme Sophie Brouard, Mr Bernard Vanhove, le Pr Gilles Blancho, Mme Marina Guillet, Mr Alain Huriez et moi-même.

TcLand avait pour objectif principal, dans le domaine de la transplantation et des maladies auto-immunes, de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques mais aussi de nouveaux systèmes de monitoring et de diagnostic. Le premier produit développé par la société est le TcLandscape, système breveté par l'INSERM et qui avait pour objectif de caractériser des lymphocytes T en transplantation et dans les maladies auto-immunes (monitoring).

Ensuite la société a évolué vers le développement de biomarqueurs.



En 2007, la société s'est donc naturellement scindée en deux nouvelles sociétés sœurs et indépendantes avec chacune son propre management, son propre conseil d'administration et ses propres équipes mais en gardant les mêmes actionnaires : TcLand expression spécialisée dans les biomarqueurs et TcLand Pharma (= EFFIMUNE) dédiée au développement thérapeutique.

4. Quel est votre domaine d'activité ?

Quelles sont les compétences réunies au sein de votre équipe ?

L'expertise de la société comprend les différentes étapes du développement d'un médicament, incluant la caractérisation des cibles thérapeutiques, la découverte des candidats médicaments, la preuve de concept expérimentale, la fabrication de lots pilotes, les développements précliniques réglementaires et les essais cliniques de phases I et II.

5. Quels sont vos partenaires ?

Quel type de collaboration entretenez-vous avec le CHU ?

Il y a différents types de partenariats : industriels et académiques.

Nantes est notre principal partenaire ; notre environnement de collaboration s'étend aux équipes du CHU de Nantes, les équipes INSERM et le Centre Européen des Sciences de la Transplantation et d'Immunothérapie (IHU-CESTI).

Nous avons également un partenariat académique avec l'université d'Angers et avec des universités américaines, et plus récemment un partenariat industriel

avec Janssen Biotech, Inc. (Janssen) dans le cadre d'un accord de licence mondiale pour le développement et la commercialisation de FR104.

Effimune est en charge de deux consortiums :

- le premier, TRIAD (consortium international-FP7) qui repose sur un concept innovant pour le traitement des maladies auto-immunes. Il est composé du CHU de Nantes, de l'INSERM, de l'Université d'Oxford et l'Université calédonienne de Glasgow (Royaume-Uni), du Centre de Recherche Biomédicale sur les Primates (Pays-Bas) et de l'Institut israélien d'Enseignement et de Recherche Albert Einstein (Brésil).
- Le deuxième consortium Effimab est français ; il s'est créé dans le cadre de l'obtention du programme d'aide aux projets d'innovation stratégique industrielle (ISI) de la BPI-France et repose sur le développement d'une molécule ayant des applications dans les rectocolites hémorragiques et dans les leucémies aiguës lymphoblastiques. Ce consortium est composé en plus de Nantes, du CHRU de Lille, de l'hôpital Saint-Louis et de la société de production PXTherapeutics localisée à Grenoble.

6. Comment envisager dans le futur ce partenariat public-privé ?

Le partenariat public-privé reste essentiel aux yeux de la société tout en gardant la culture de l'innovation. Il est important de faire comprendre aux académiques qu'il y a des enjeux commerciaux de leur innovation et faire comprendre aux investisseurs que le foisonnement d'idées et les nouvelles technologies viennent des laboratoires de recherches et que les relations croisées enrichissent les deux.

Le partenariat avec le CHU de Nantes est un partenariat très enrichissant que ce soit pour les académiques ou pour EFFIMUNE ; nous tenons à continuer nos collaborations et pourquoi pas envisager un laboratoire mixte.

7. L'année 2013 a été une année décisive dans le développement de votre société, du fait de votre partenariat avec Janssen Biotech. Votre projet FR104, comment évolue t-il ?

Quelles populations/maladies sont ciblées ?

FR104 est un produit innovant dans le domaine de la transplantation et dans certaines maladies immunes avec un mécanisme d'action très original. L'avantage du médicament que nous avons élaboré est son action immunosuppressive sélective. On touche le récepteur qui va bloquer le rejet mais qui va laisser libre tous les effets régulateurs. C'est la même chose pour les maladies auto-immunes que sont la sclérose en plaque, la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis. Tous les essais ont démontré leur efficacité sur les primates.

Les premiers leviers de financement ont permis de faire les preuves de concept (efficacité préclinique) de ce médicament. La collaboration avec Janssen va permettre à EFFIMUNE de démarrer les essais cliniques (phase 1) en 2014 et le patient devrait pouvoir bénéficier de cette nouvelle molécule d'ici 5 ans.

8. Quelles sont les grandes étapes pour passer d'une idée, d'un concept dans un laboratoire au développement d'un médicament ?

Avant le développement d'un médicament, il y a les tests in vitro, in vivo, la rédaction, la soumission des brevets, la protection de la propriété intellectuelle, etc. Ensuite intervient l'étape de la production qui est une étape qui demande beaucoup de travail et présente des risques d'échec.

A) L'étape de financement est une étape clef

Les fonds provenant par exemple de l'ANR, de Bpi France permettent de réaliser les preuves de concept, les études précliniques qui sont primordiales pour démontrer que la molécule répond aux attentes souhaitées. Cette première étape permet de produire quelques mg dans son laboratoire, mais produire des centaines de grammes, voir 1 kg de produit final demande de passer par une étape de développement industriel qui est une étape très importante et très coûteuse. Le développement initial d'un médicament coûte près de 5 millions d'euros.

B) La production

Il existe des producteurs en France ou en Europe qui sont capables de répondre aux critères imposés par la réglementation des organismes de santé du pays de commercialisation. Dans le cadre du projet FR104 (LONZA- Suisse), cette étape a duré 3 ans en raison de quelques aléas de production.

Après trois années de travail, le process industriel a été finalisé et nous permet aujourd'hui d'avoir une molécule stable avec une longue demi-vie, une affinité optimale et un bon rendement.

9. Quelles sont vos plus grandes fiertés ?

Le développement d'Effimune à Nantes et sa pérennité dans le pôle nantais.

10. Quels sont vos prochains challenges ? Quels sont vos objectifs à 5 ans ?

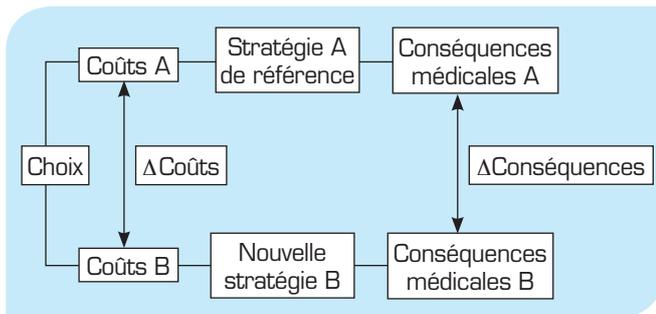
Réussir la phase 1 de FR104 et ensuite avoir une gamme de produits dans la régulation du système immunitaire. S'appuyer sur un environnement fort qui est le pôle de Nantes.

Les critères de succès des sociétés sont celles qui ont un environnement scientifique fort.

L'évaluation médico-économique

Définition et objectif de l'évaluation médico-économique

L'évaluation médico-économique ou EME est l'évaluation économique (EE) appliquée au domaine de la santé. Elle 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'EME a pour but la recherche de l'efficacité en aidant à déterminer quelles sont les stratégies qui produisent les meilleurs bénéfices de santé par unité monétaire investie.



Où se situe l'EME ?

L'EME apporte de l'information sur l'innovation en termes d'efficacité **en pratique courante** après que l'innovation ait été **cliniquement validée**. Elle se situe donc **après** la phase de recherche clinique visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'innovation.

Objectif scientifique	Identification du concept innovant	Transposabilité clinique du concept innovant	Efficacité Sécurité	Efficience Impact Budgétaire
Type de recherche	Recherche fondamentale	Recherche translationnelle	Recherche clinique	Recherche médico-économique

L'EME en France

En octobre 2011, la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié son guide méthodologique sur l'EME : « Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS » précisant qu'une analyse de référence, au sens de la HAS, se conforme à **20 recommandations méthodologiques** présentées dans le document.

Les différentes méthodes d'EME

Dans toutes les méthodes d'EME présentées ci-dessous, les coûts sont mesurés et évalués selon une unité monétaire (€).

Analyse Coût-Efficacité ou ACE : l'ACE est une forme d'EME dans laquelle les conséquences des stratégies sont évaluées à l'aide d'un indicateur naturel exprimé en unités physiques. Il peut s'agir par exemple d'un nombre d'années de vie gagnées, d'un nombre de cas détectés ou encore d'un critère clinique (tension artérielle, taux de cholestérol...).

Analyse de Minimisation des Coûts ou AMC : L'AMC peut être employée uniquement lorsque l'équivalence des conséquences médicales des stratégies à comparer a été préalablement établie. Dans ce cas, et dans ce cas seule-

ment, la stratégie la plus efficace est celle qui minimise les coûts.

Analyse Coût-Utilité ou ACU : l'ACU est une forme d'EME dans laquelle les conséquences des stratégies sont évaluées sur la durée et sur la qualité de vie. L'unité de mesure la plus utilisée pour cela est le QALY (Quality-Adjusted Life-Year ou année de vie ajustée par sa qualité).

Analyse Coût-Bénéfices ou ACB : dans cette analyse, les conséquences des stratégies sont évaluées en termes monétaires, ce qui permet de les confronter directement aux coûts. Plus compliquée que les autres à mettre en œuvre, cette méthode d'analyse n'est pas recommandée par la HAS.

Les grandes étapes de l'EME

Selon le guide HAS, l'EME s'articule autour de 5 grandes étapes.

La première consiste à choisir les aspects **méthodologiques structurant de l'EE** c'est-à-dire :

- la **méthode d'évaluation** : ce choix dépend de la nature des conséquences à prendre en compte (qualité de vie, durée de vie...) et donc de l'indicateur de résultat retenu ;
- la **perspective ou point de vue à adopter** (patient, hôpital, assurance maladie, société...) qui permet de définir les coûts et leur étendue : un coût pour qui ?
- la **population à analyser** : ensemble des individus dont la santé est affectée par les interventions de manière directe ou induite ;
- les **interventions à comparer** : identifier toutes les interventions en concurrence avec l'innovation étudiée. Le choix du ou des comparateurs varie selon le contexte. Il s'agit le plus souvent de la méthode de référence, cependant l'option « ne rien faire » est envisageable ;
- l'**horizon temporel** : la durée de l'étude doit permettre d'englober les principaux effets des stratégies évaluées en termes de coûts et de conséquences. Les coûts et les conséquences sont étudiés sur la même période ;
- la **méthode d'actualisation** : permet de rendre les coûts et les conséquences intervenant durant différentes années comparables. Cela reflète le fait que les coûts et les conséquences n'auront pas la même valeur au présent et dans le futur ;
- mener une **revue systématique** des données de la littérature.

Le saviez-vous ?

Depuis la Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2012, tout produit de santé faisant l'objet d'une demande de remboursement :

- ayant une amélioration du service médical rendu ou attendu, majeure, importante ou modérée
 - et/ou étant susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie
- devra apporter la preuve de son efficacité et sécurité clinique mais aussi de son efficacité.*

L'efficacité est l'optimisation des outils mis en œuvre pour parvenir à un résultat, c'est le rapport entre les résultats obtenus et les ressources utilisées.

R

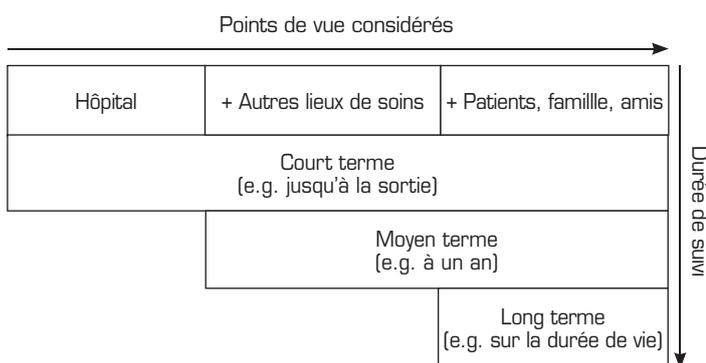
La deuxième étape porte sur les choix **méthodologiques pour l'évaluation des résultats**.

Il s'agit ici d'identifier toutes les conséquences sur la santé susceptibles de différer entre les stratégies comparées tout au long de l'horizon temporel retenu.

Le choix du critère de résultat principal détermine la méthode d'EME :

- ACU : s'il s'agit de QALY (à privilégier selon la HAS) ;
- ACE : de préférence la durée de vie, un critère de résultat clinique validé au plus proche du bénéfice pour le patient.

La troisième étape s'intéresse aux choix **méthodologiques pour l'évaluation des coûts**. Les différents postes de dépenses doivent être identifiés et listés compte-tenu du point de vue adopté pour l'étude.



Trois catégories de coûts sont distinguées :

- **coûts directs médicaux** : médicaments, consultations, examens de laboratoire, hospitalisation, ré-hospitalisation ;
- **coûts directs non médicaux** : frais de transport pour se rendre à l'hôpital, dépenses d'aménagement du domicile ;
- **coûts indirects** : aides-ménagères, perte de productivité liée à la maladie (arrêt de travail...).

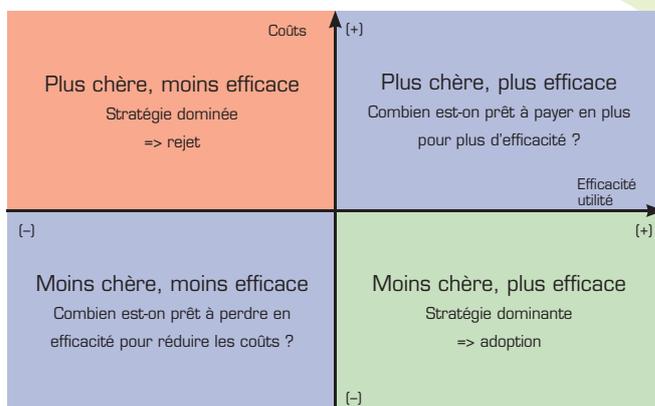
La quatrième étape porte sur les **choix méthodologiques pour la modélisation de l'EE**. La modélisation est une technique privilégiée pour l'EME. Elle permet de structurer les connaissances et de synthétiser les données disponibles. Elle tient compte des états de santé, de leur chronologie et de l'horizon temporel. Le modèle développé fait nécessairement l'objet d'une analyse de sensibilité (méthode de prise en compte de l'incertitude sur les paramètres, la structure du modèle et les choix méthodologiques).

Enfin, la cinquième partie traite de **la présentation et de l'interprétation des conclusions de l'EE**. Des ratios différentiels coût-résultat (RDCR ou ICER en anglais) représentant le surcoût d'une unité d'efficacité supplémentaire de la stratégie la plus efficace, sont calculés.

$$RDCR = \frac{\Delta \text{ Coûts}}{\Delta \text{ Conséquences}}$$

Ces analyses différentielles peuvent être représentées graphiquement par un diagramme à 4 quadrants appelés **plan coût-efficacité**.

La question posée aux organismes payeurs est alors de savoir s'ils sont disposés à accepter cette efficacité supplémentaire à ce prix ou une diminution de l'efficacité associée à une diminution de coût.



L'EME lors d'appels à projets au CHU de Nantes

Chaque année, la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) lance des appels à projets relatifs au Programme de Recherche Médico-Economique ou PRME (anciennement appelé Soutien aux Technologies Innovantes et Coûteuses ou non, STIC). Les PRME sont à visée nationale et s'articulent autour de 2 axes :

- l'innovation en santé : soutient la réalisation d'études comparatives dont l'objectif est la démonstration de l'utilité médico-économique d'innovations à l'efficacité clinique préalablement validée ;
- le parcours de soins : vise l'optimisation du parcours du soin. Au moyen d'études médico-économiques comparant les stratégies de prise en charge intégrant des technologies de santé, il a pour objectif l'identification des plus efficaces.

Cellule Innovation

Département partenariats et innovation (A.Royer)
Direction de la recherche (S.Delage)

Le CHU de Nantes est doté d'une cellule opérationnelle de soutien et d'accompagnement des équipes médicales qui souhaitent concrétiser et porter des projets autour de l'innovation.

La cellule Innovation a pour mission de promouvoir ces innovations au sein du CHU de Nantes, en facilitant l'élaboration de protocoles médico-économiques, en assurant une veille technologique ainsi que le suivi des évaluations médico-économiques au CHU de Nantes.

Vos contacts :

- Cécile PIERRES - Responsable de la Cellule Innovation - Pharmacien - cecile.pierres@chu-nantes.fr - 82.839
- Cécile DERT - Chef de projet - cecile.dert@chu-nantes.fr - 82.852
- Fabienne PERCOT - Chef de projet - fabienne.percot@chu-nantes.fr - 82.895
- Philippe TESSIER - Economiste de la santé référent - philippe.tessier@univ-nantes.fr - 02 53 48 46 03
- Valéry-Pierre RICHE - Economiste de la santé junior - valerypierre.riche@chu-nantes.fr - 82.891
- Solène HOUDARD - Interne en santé publique - solene.houdard@chu-nantes.fr - 87.488

Sources :

HAS. Guide méthodologique : Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS, Octobre 2011. [http://www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr/Jaission-Hot%20I.,%20et%20al.%20Méthodes%20d'évaluation%20médico-économique%20:%20applications%20à%20la%20cancérologie.%20Bull%20Cancer%202003%20;%2090%20(11)%20:%20939-45)
Jaisson-Hot I., et al. Méthodes d'évaluation médico-économique : applications à la cancérologie. Bull Cancer 2003 ; 90 (11) : 939-45
Dummond F., et al. Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé 2ème édition. Economica 2003
DGOS. CIRCULAIRE N° DGOS/PF4/2013/105 du 18 mars 2013. http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2013/03/cir_36700.pdf

Le CHU et l'Université signent une nouvelle convention hospitalo-universitaire

Christiane Coudrier, directrice générale du CHU, et le président de l'Université de Nantes, Olivier Laboux, ont signé la nouvelle convention constitutive hospitalo-universitaire afin de réaffirmer leur volonté de regrouper plus étroitement leurs activités de soins, d'enseignement et de recherche.

La précédente convention datait de 1972 pour les soins dentaires et 1973 pour la médecine.

Un comité de pilotage avait été mis en place en décembre 2012 pour écrire un nouveau projet de convention afin d'élaborer notamment un projet commun pour les cinq prochaines années et déterminer des principes communs de fonctionnement.

L'Université regroupe 6 400 étudiants en médecine, pharmacie, odontologie, 240 professeurs, maîtres de conférences, professeurs des universités-praticiens

hospitaliers (PU-PH), maîtres de conférence des universités-praticiens hospitaliers (MCU-PH), 160 chercheurs, 20 laboratoires, unités et structures de recherche et neuf projets fédératifs issus des investissements d'avenir.

Le CHU de Nantes a formé 455 internes et 978 étudiants en 2012, et emploie 224 praticiens hospitalo-universitaires. Il fait partie des 10 premiers CHU chercheurs et plus de 10 000 m² de ses locaux sont affectés à la recherche.



Source : pôle direction générale et stratégie

Résultats des appels d'offres

Après une sélection sévère sur lettre d'intention, quasiment tous les dossiers soumis par le CHU de Nantes ont finalement été retenus (tous les PHRC, PRME, PHRIIP et 2 PREPS sur 3).

Ce succès ne peut que nous encourager à travailler plus en amont nos dossiers. Nous félicitons vivement les heureux élus et leur souhaitons pleine réussite dans la conduite de leur projet.

Le travail conduit autour de la structuration de la recherche en soins et paramédicale se voit récompensé puisque, pour la deuxième année consécutive, un projet est retenu.

Enfin, les efforts et la qualité du travail de la cellule innovation se voient une nouvelle fois récompensés par l'obtention d'un nouveau PRME, ce qui porte à 7 le nombre de projets coordonnés et mis en œuvre depuis 2010 (3 en 2010, 2 en 2011, 1 en 2012, 1 en 2013).

PHRC national hors cancer		
Porteur du projet	Titre du projet	PHU/UIC
Pr Giral Magali	Etude prospective randomisée, ouverte, en groupes parallèles visant à évaluer le bénéfice/risque d'un traitement d'induction par Anti-thymocyte Globulins (ATG) par rapport à une induction par Basiliximab chez les patients transplantés rénaux qui présentent un faible risque immunologique mais un fort risque de retard au démarrage du greffon.	PHU 1 UIC ITUN
Pr Sébille Véronique	Evaluation des bénéfices associés à une greffe rénale préemptive. Etude prospective observationnelle multicentrique et contrôlée de la qualité de vie, des processus d'adaptation psychologique et de l'évolution clinique de patients recevant une greffe préemptive par rapport à une population comparable de patients greffés après une période de dialyse inférieure à un an.	EA 4275 PHU 1 UIC ITUN
Pr Weber Michel	Etude prospective randomisée multicentrique contrôlée en simple insu, évaluant le rapport bénéfice/risque du pelage de la membrane limitante interne (MLI) lors de la chirurgie des membranes épimaculaires (MEM).	PHU 4 UIC ophtalmologie

PHRC national cancer		
Porteur du projet	Titre du projet	PHU/UIC
Dr Toucheffeu Yann	Etude de phase I/II de radioimmunothérapie préciblée du cancer colorectal métastatique avec la combinaison TF2-90-Yttrium-IMP288.	PHU 1 UIC IMAD

PHRC interrégional		
Porteur du projet	Titre du projet	PHU/UIC
Pr Bézieau Stéphane	Projet interrégional du Grand Ouest pour l'exploration par approche exome des causes moléculaires de déficience intellectuelle sévère isolée ou syndromique (HUGODIMS)	PHU 7 UIC biologie
Dr Lascarrou Jean-Baptiste	Hypothermie thérapeutique après arrêt cardiaque avec un rythme non choquable à l'arrivée des secours. Etude randomisée. Etude HYPERION	CHD Vendée réanimation polyvalente
Pr Planchon Bernard	Etude prospective multicentrique sur l'identification d'anomalies génétiques prédisposant au vasospasme à partir d'un modèle privilégié: le phénomène de Raynaud primaire Acronyme (RAY-GENE)	PHU 3 UIC médecine interne/ maladies rares et de système

PHRIP

Porteur du projet	Titre du projet	PHU/UIC
M. Baneton Serge	Utilisation de l'effet PEP en complément d'une kinésithérapie respiratoire manuelle en postopératoire de chirurgie cardiaque.	PHU 2 UIC thorax

PREPS

Porteur du projet	Titre du projet	PHU/UIC
Dr Garret-Gloaneac Nicole	Evaluation clinique des pratiques intégratives en unités de soins infanto-juvéniles pour des enfants présentant un autisme typique ou atypique	PHU 8 UIC addictions comportementales
Dr Gras-le-Guen Christèle	Validation d'indicateurs de prise en charge sub-optimale dans les infections bactériennes communautaires sévères de l'enfant (DIABACT IV)	PHU 5 UIC femme enfant adolescent

PRME

Porteur du projet	Titre du projet	PHU/UIC
Dr Audrain Marie Dr Thomas Caroline Dr Mirallié Sophie	Evaluation de l'utilité clinique et médico-économique du dépistage néonatal des Déficiences Immunitaires sévères (DICS) par quantification des TRECs sur cartes de Guthrie (DEPISTREC)	PHU 7 UIC biologie

Appel d'offres interne

Porteur du projet	Titre du projet	PHU/UIC
Dr Cuny-Houchmand Madline	Etude de dispositif médical prospective, monocentrique, contrôlée et randomisée, en double aveugle, visant à évaluer l'effet du laser diode sur la cinétique du déplacement dentaire en orthodontie. Protocole CINELASER	PHU 4 UIC odontologie
Dr Evain Sarah	Etude monocentrique transversale de validation d'une échelle clinique de dépistage des signes de pathologie de Lewy dans les troubles cognitifs débutants à modérés attribués à une maladie d'Alzheimer ou à une maladie à corps de Lewy. Protocole LeSCoD : Lewy body screening in Cognitive Disorders	PHU 2 UIC neurosciences
Dr Grall-Bronnec Marie	Etude monocentrique expérimentale contrôlée et randomisée menée auprès de joueurs de poker: étude des déficits d'habiletés cognitives et de la spécificité des problèmes de jeu au poker. Etude préliminaire en vue de la mise en place d'une procédure de remédiation cognitive spécifique. Protocole PERHAPS (PokER, HAbiletés et Problèmes aSsociés)	PHU 8 UIC addictions comportementales
M. Martin Jérôme	Etude de physiopathologie, non interventionnelle, monocentrique et rétrospective, du rôle de l'inhibiteur soluble de l'IL-22, l'IL-22 binding protein (IL-22BP), dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Protocole IL-22BP MICI	PHU 7 UIC biologie
Dr Orignac Isabelle	Evaluation de l'efficacité de l'UV thérapie augmentée par Riboflavine dans le traitement des kératites infectieuses non perforées : étude monocentrique, contrôlée, prospective randomisée du dispositif médical Ricrolin. Protocole CXL	PHU 4 UIC ophtalmologie
Dr Piriou Nicolas	Etude pilote monocentrique prospective non contrôlée du profil de fixation extra-cardiomyocytaire du 18-FDG en tomographie par émission de positons chez les patients présentant une cardiomyopathie dilatée. (Etude TEP-CMD)	PHU 2 UIC thorax
Dr Ploteau Stéphane	Etude du lien entre l'Exposition aux Retardateurs de Flammes Bromés (RFB) et l'Endométriose chez la Femme. Protocole Endotox	PHU 5 UIC femme enfant adolescent
Dr Raoul Sylvie	Evaluation du bénéfice apporté par l'analgésie acupunctureale avec électrostimulation comparée à l'anesthésie locale classique dans la chirurgie de stimulation cérébrale profonde pour les mouvements anormaux. Etude ACU plus	PHU 4 UIC neurotraumatologie/ neurochirurgie

Directeur de publication : Christiane COUDRIER

Responsables de publication : Sandrine DELAGE, Pr S. LE GOUILL

Rédacteur en chef : Anne OMNES

Comité de rédaction : Annick COULON, Céline MEROUZE

R de Recherche remercie pour leur précieuse collaboration :

J-L Caillot, V. Collet-Poirier, S. Gardes, M. Hiance, Pr M. Giral, Pr M. Grall-Bronnec, A. Le Louann, Pr A. Magnan, C. Piermes, A. Royer-Moes

Crédits photos : CHU de Nantes, Inserm

Tiré à 1 650 exemplaires sur papier recyclé PEFC et avec des encres végétales

Maquette, mise en page & impression : MAYA Imprimerie, Tél. 02 28 21 02 02