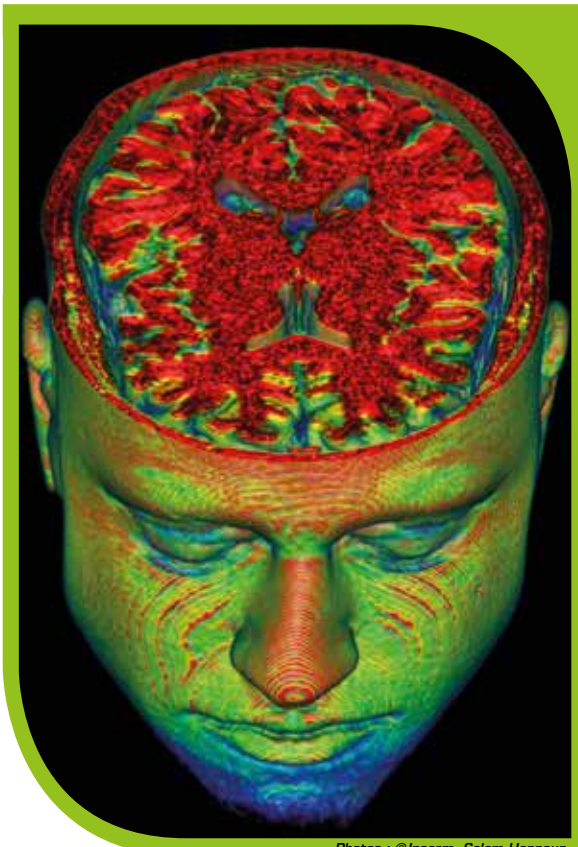
N° 16 - décembre 2014

R de recherche

La recherche clinique du CHU de Nantes

Edito



Photos : ©Inserm, Salem Hannoun

La recherche, un axe stratégique du CHU de Nantes

Identifiée comme axe stratégique dans un contexte concurrentiel et en pleine mutation, la recherche fait désormais l'objet d'une coordination institutionnelle forte : le comité stratégique recherche, complémentaire au CRBSP, coordonne et impulse la politique recherche depuis six mois au travers de trois chantiers :

Chantier 1 – régulation et organisation des ressources internes

Le comité stratégique a pris des engagements pour soutenir le CIC et l'investigation clinique. Dès 2015, des moyens complé-mentaires seront mobilisés pour renforcer le temps médical dédié à la recherche. Deux postes ont été fléchés pour le PHU 1 et le PHU2 sur le critère des indicateurs de recherche et sur la base d'un contrat d'objectifs. C'est une expérience pilote qui pourra être étendue aux autres pôles.

Un sujet d'actualité particulièrement suivi : le contrat unique, rendu obligatoire depuis juin 2014. La Direction de la recherche s'est organisée pour proposer ce contrat aux industriels, et reste à la disposition des investigateurs pour finaliser les premiers contrats.

Chantier 2 – les partenariats recherche avec les établissements du territoire

En 2014 le CHU et le centre hospitalier de La Roche-sur-Yon ont réalisé un appel d'offres commun afin d'approfondir le partenariat existant. Quant au centre hospitalier de Saint-Nazaire, une démarche d'accompagnement est en cours de montage.

Chantier 3 – projets structurants et appels d'offres nationaux

En partenariat avec l'Université et l'Inserm, le CHU se prépare à répondre au volet Santé de l'appel à projets IDEX pour le 15 janvier 2015. Fin octobre le CHU et l'ICO ont répondu ensemble à l'appel à projets CLIP 2 de l'Inca.

Enfin, la première pierre de l'IRS 2 et de l'IRS Campus a été posée en octobre 2014. D'ici 2016, ces deux bâtiments accueilleront dans le nouveau quartier hospitalo-universitaire les équipes dédiées aux maladies infectieuses, aux bio statistiques et à la thérapie génique. Ces projets sont le fruit d'une collaboration étroite et d'objectifs partagés avec l'Université et les collectivités locales.

Ce n'est en effet que par une stratégie ambitieuse et construite que nous pourrons maintenir notre statut de CHU fort chercheur.

Sandrine Delage
Directrice des affaires médicales et de la recherche

Sommaire

Fonds de dotation du CHU de Nantes une structure dédiée au mécénat 2

Le CHU de Nantes dans le paysage SIGAPS national 3-5

La stimulation magnétique transcrânienne, un nouveau traitement pour les addictions 6

Promouvoir et développer la recherche translationnelle 7-8

Le contrat unique 9

Appels d'offres internes du CHU de Nantes 10

Fiche d'économie de la santé : l'analyse coût-utilité 11-12

Fonds de dotation du CHU de Nantes : une structure dédiée au mécénat

La création du fonds de dotation du CHU de Nantes est officielle depuis sa publication au JO du 2 août 2014. Il a pour objet de soutenir la réalisation des missions de service public du CHU de Nantes. Il intervient dans un cadre précis :

- L'intérêt général
- La non lucrativité
- Le domaine de la santé
  - Soin et achats d'équipement
  - Enseignement et formation
  - Recherche

Notre établissement a souhaité créer une structure **dédiée au mécénat,** dotée de la personnalité juridique, disposant d'un budget propre et soumise aux règles de gestion privée[1].

Le budget du Fonds, étant uniquement constitué de dons (voir l'article R de recherche n° 15 « différencier le mécénat et la collaboration »), le mécène ne peut imposer des conditions d'utilisation spécifiques des sommes qu'il verse. Toutefois, **afin de faciliter la gestion des fonds, une organisation comptable interne souple permet d'attribuer les dons à des comptes individualisés créés pour un programme ou un projet spécifique à l'initiative des personnels du CHU qui en sont les porteurs.**

En pratique :

- Les demandes d'ouverture de compte sont adressées à la Cellule d'Appui aux Réseaux et Associations (CARA), qui se chargera de leur validation par les instances du Fonds (Comité d'attribution thématique, Bureau, CA) ;
- Pour l'utilisation des fonds, la démarche est très simple si l'utilisation prévue est conforme au budget prévisionnel transmis lors de l'ouverture du compte individualisé. Dans le cas contraire, la CARA se charge de transmettre la demande au Comité d'Attribution compétent.

Un flow chart et des formulaires simplifiés seront mis à votre disposition très prochainement via l'Intranet du CHU de Nantes.

Enfin, la CARA et la Cellule valorisation et affaires juridiques de la Direction des Affaires médicales et de la Recherche sont à votre disposition pour vous aider dans vos démarches auprès des mécènes et pour répondre à vos questions.

Contacts

- **Par mail :** fondsdedotation@chu-nantes.fr
- **Par courrier Interne :**
  Fonds de dotation du CHU de Nantes
  Direction des Affaires médicales et de la recherche
  CARA (Cellule d'Appui aux Réseaux et Associations)
  CAP OUEST

CARA (Cellule d'Appui aux Réseaux et Associations)
Responsable : Mme Annaïg Bouligand,
annaig.bouligand@chu-nantes.fr
Secrétariat : Mme Noémie Valin,
noemie.valin@chu-nantes.fr
Tél n° 02 53 48 28 88 - Poste n° 82 888

Cellule Valorisation et Affaires juridiques
Hélène Guimiot-Bréaud,
helene.guimiotbreaud@chu-nantes.fr, Poste n° 82 885

[1] *La loi N° 2008-776 du 4 août 2008 de modernisation de l'économie et le décret N° 2009-158 du 11 février 2009 relatif aux fonds de dotation fixent les modalités de création et le régime juridique des fonds de dotation.*

Hélène Guimiot-Bréaud

En BREF

Projet Ulysse

Un groupe de projet travaille depuis septembre sur le volet recherche du projet Ulysse.

Pour rappel, le projet Ulysse vise à réinformatiser le CHU de Nantes avec le déploiement d'un dossier informatique patient, le remplacement de Q Planner etc…

Les équipes de soin seront concernées dès le printemps prochain avec les premiers déploiements du nouvel outil du dossier patient, de prescription et de gestion des rendez-vous notamment.

Le groupe recherche a pour mission d'intégrer les besoins de la recherche à ce nouveau système d'information.

Il est constitué :

- d'un groupe restreint opérationnel : Charlène Duchesne pour l'investigation et Marie Lebigre pour la Direction Recherche, supervisées par les Pr Giral, Le Gouill et Trochu.
- et d'un groupe plus large, comprenant une vingtaine de représentants de la recherche.

Agenda

- Les 2es journées francophones de la recherche en soins (JFRS) 9 et 10 avril 2015 – CHU Angers
- 9ème Conférence Francophone d'EPIdémiologie CLINique : EPICLIN 2015
  20-21-22 mai 2015 - Montpellier
- 5ème Journée de la Recherche Clinique des ARCs et des TECs
  19 mars 2015 - CNIT Paris - La Défense
- 2ème Conférence Européenne pour la Recherche Clinique 2-4 février 2015 - Paris

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANTES

Directeur de publication : Philippe SUDREAU
Responsables de publication : Sandrine DELAGE, Pr S. LE GOUILL
Rédacteur en chef : Anne OMNES
Comité de rédaction : Annick COULON, Céline MEROUZE, Hélène GUIMIOT-BREAUD

R de Recherche remercie pour leur précieuse collaboration :
A. Bouligand, I. Brisson, S. Deblois, C. Duchêne, M. Grall-Bronnec, H. Guimiot-Bréaud, M. Lebigre, V.-P. Riche, A. Royer-Moës, A. Sauvaget

Crédits photos : 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

Le CHU de Nantes dans le paysage SIGAPS national

Isabelle Brisson [1]

[1] CHU de Nantes, Département partenariats et innovations, Direction de la recherche, F-44000, Nantes

L'outil bibliométrique SIGAPS est utilisé par le Ministère en charge de la Santé depuis 2007 pour évaluer l'activité de publication scientifique des établissements de santé français. Leur score SIGAPS détermine leur dotation sur la sous-enveloppe budgétaire ministérielle MERRI-publications*.

Le score SIGAPS de l'établissement est établi à partir des scores des publications de ses agents recensées par SIGAPS sur une période donnée et ayant été validées. Seules les publications répertoriées sur PubMed peuvent être recensées par SIGAPS. Ce recensement n'est donc pas exhaustif puisque PubMed ne sélectionne que les journaux rattachés aux disciplines biologiques et médicales et ayant un lectorat important, favorisant de ce fait plutôt les revues de langue anglaise. Le score SIGAPS de l'établissement reflète néanmoins le dynamisme d'un établissement de santé en matière de recherche et s'avère une méthode de répartition de la dotation MERRI plus équitable que l'ancienne méthode, basée sur la taille de l'établissement et le nombre de HU.

SIGAPS permet ainsi la constitution d'un corpus validé des publications des agents de l'établissement. Il permet d'éviter les biais introduits par la saisie manuelle et les méthodes de recensement de type déclaratif. Le corpus de publication ainsi obtenu peut être étudié grâce aux différentes analyses proposées par l'outil, permettant à l'établissement, à ses pôles, ses services et à ses agents de l'utiliser à des fins stratégiques.

Plusieurs paramètres ont évolué depuis le premier export SIGAPS (2007). La valeur du point SIGAPS a varié au gré de la croissance de la sous-enveloppe MERRI-publications nationale, de la croissance du nombre d'établissements participant à l'export SIGAPS et se partageant cette sous-enveloppe MERRI et au gré également des changements apportés au mode de calcul du score des publications. Le mode de calcul du score SIGAPS, d'abord additif, est devenu multiplicatif (Score = Catégorie + Position >> Score = Catégorie x Position). La valorisation des catégories des revues (A, B, C, D, E, NC) et celle de la position des auteurs ont également changé au cours des années. Les publications où les agents de l'établissement étaient collaborateurs (et non pas auteurs) n'ont été prises en compte qu'à partir de 2013. La « règle des attachés » (prise en compte de leurs publications uniquement lorsque ceux-ci sont co-auteurs avec un autre agent de l'établissement) a été quelque peu modifiée en 2013 et concerne désormais les praticiens contractuels ayant un temps de travail inférieur à 50%. Enfin, le score des établissements initialement calculé en additionnant les scores de toutes les publications produites par leurs agents sur une période de 5 ans, est progressivement passé à un score sur 4 ans. Plus récemment, d'autres subtilités mathématiques se sont ajoutées au calcul du score des établissements. En pratique, il est donc impossible de comparer les scores des établissements d'une année sur l'autre.

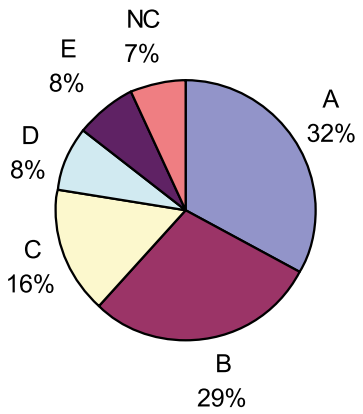
Un extrait du dernier classement national du score SIGAPS montrant les premiers établissements nous permet d'analyser la place du CHU de Nantes dans le paysage SIGAPS national :

Extrait du classement national, export d'octobre 2013 (sous-enveloppe MERRI-publications 2014)

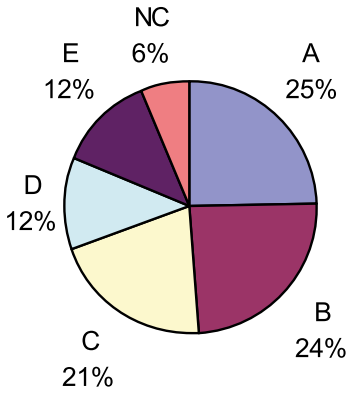
				2009-2011								2012								Indicateur PUBLICATION
FINESS	Etablissement	Région	Cat	NbPub	A	B	C	D	E	NC	Score	NbPub	A	B	C	D	E	NC	Score	
750712184	ASSISTANCE PUBLIQUE AP-HP	Ile-de-France	CHRU	21 253	5 229	4 567	3 608	2 474	3 792	1 583	314 401	8 281	2 086	1 871	1 491	969	1 087	777	118 185	30,71
690781810	HOSPICES CIVILS DE LYON	Rhône-Alpes	CHRU	4 578	951	992	834	629	849	323	57 291	1 903	453	439	369	236	264	142	22 830	5,67
130786049	APHM	Provence-Alpes-Côte	CHRU	3 269	578	768	577	418	683	245	43 271	1 472	299	324	316	189	245	99	18 471	4,36
590780193	CHRU LILLE	Nord-Pas-de-Calais	CHRU	3 024	592	631	509	448	604	240	35 260	1 252	314	278	235	161	177	87	14 117	3,50
330781196	CHRU HOPITAUX DE BORDEAUX	Aquitaine	CHRU	2 684	627	592	527	330	456	152	34 890	1 095	300	284	209	110	123	69	13 805	3,45
340780477	CHRU MONTPELLIER	Languedoc-Roussillon	CHRU	2 468	533	572	435	323	451	154	31 468	1 080	259	286	184	109	148	94	12 504	3,11
310781406	CHRU DE TOULOUSE	Midi-Pyrénées	CHRU	2 435	523	551	433	296	481	151	30 014	1 253	335	270	236	144	180	88	13 921	3,09
440000289	CHRU DE NANTES	Pays de la Loire	CHRU	2 068	448	481	366	240	405	128	26 182	854	211	206	177	102	104	54	10 426	2,59
940000664	INSTITUT GUSTAVE ROUSSY	Ile-de-France	CLCC	1 808	528	518	310	161	229	62	25 928	786	258	227	125	63	59	54	10 510	2,58
670780055	HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOUR	Alsace	CHRU	1 993	450	411	345	263	406	118	24 345	838	218	202	131	113	107	67	9 821	2,42
750160012	INSTITUT CURIE Paris Saint-Cloud	Ile-de-France	CLCC	1 575	473	487	245	124	162	84	23 343	611	179	186	79	68	52	47	8 333	2,25
540002078	CHRU DE NANCY	Lorraine	CHRU	1 659	324	367	304	180	371	113	19 501	746	175	176	141	103	96	55	8 658	1,98
380780080	CHRU GRENOBLE	Rhône-Alpes	CHRU	1 503	312	316	277	203	296	99	17 912	722	194	156	146	89	88	49	8 404	1,85
350005179	CHRU DE RENNES	Bretagne	CHRU	1 335	284	287	241	173	244	106	16 086	607	152	143	114	79	80	39	7 073	1,63
060785011-060	CHRU DE NICE - HOPITAL LENVAL	Provence-Alpes-Côte	CHRU	1 306	280	326	229	118	296	57	16 468	594	139	152	95	77	84	47	6 475	1,63
370000481	CHRU DE TOURS	Centre	CHRU	1 301	228	271	244	244	242	72	14 503	669	178	152	125	74	93	47	6 798	1,50
760780239	CHRU ROUEN	Normandie-Haute	CHRU	1 284	226	238	214	168	350	88	14 535	507	125	92	105	74	85	26	5 685	1,43
210780581	CHRU DIJON	Bourgogne	CHRU	1 101	251	260	170	185	171	64	13 884	499	123	123	105	58	66	24	5 670	1,38
490000031	CHRU D'ANGERS	Pays de la Loire	CHRU	1 138	250	226	197	143	260	62	14 044	499	112	118	104	53	87	25	5 281	1,37
300780038	CHRU NIMES	Languedoc-Roussillon	CHRU	1 032	188	198	193	125	255	73	11 474	553	128	127	87	75	96	40	6 416	1,25
750821092	SERVICE DE SANTE DES ARMEES	Ile-de-France	SSA	1 064	84	110	131	181	390	168	10 539	495	66	116	82	71	111	49	5 529	1,12
630780989	CHRU DE CLERMONT-FERRAND	Auvergne	CHRU	936	185	166	153	132	248	52	11 135	441	102	89	76	61	78	35	4 654	1,12
800000044	CHRU AMIENS	Picardie	CHRU	945	156	179	161	135	260	54	11 036	383	77	83	83	51	50	39	4 228	1,08
250000015	CHRU BESANCON	Franche-Comté	CHRU	918	152	174	161	153	222	56	10 474	471	110	96	82	63	77	43	4 627	1,06
290000017	CHRU DE BREST	Bretagne	CHRU	883	180	184	140	131	168	80	10 558	379	90	77	69	46	63	34	4 227	1,05
420784878	CHRU SAINT-ETIENNE	Rhône-Alpes	CHRU	811	161	143	144	120	180	63	9 476	443	91	99	97	59	66	31	5 002	1,01
140000100	CHRU COTE DE NACRE - CAEN	Normandie-Basse	CHRU	825	163	164	157	113	170	58	9 283	388	93	79	73	60	49	34	4 032	0,94
860780980	CHRU DE POITIERS	Poitou-Charentes	CHRU	729	132	192	111	83	187	24	8 509	372	75	85	64	45	85	18	4 116	0,89
870000015	CHRU DE LIMOGES	Limousin	CHRU	737	121	158	165	84	158	51	8 122	354	82	76	61	44	67	24	3 657	0,83
510000029	ADMINISTRATION GENERALE DU CHR DE RE	Champagne-Ardenne	CHRU	700	124	125	135	86	195	35	7 603	361	89	84	69	43	58	18	4 054	0,81

La sous-enveloppe MERRI-publications 2014 du CHU de Nantes issue de cet export 2013 était de 21,7 M€ ; 134 établissements participaient à l'export des données au Ministère. Le CHU de Nantes était classé 8ème au niveau national et 1er dans l'inter-région Grand-Ouest. Cette position dans le classement national se maintient depuis 2008 et ce, malgré le fait que le nombre de personnels hospitalo-universitaires titulaires au CHU de Nantes (134 personnels HU de rangs A et B sur l'année 2012-2013) soit inférieur à celui des 10 premiers établissements du classement SIGAPS**. On peut donc saluer et encourager l'effort et la performance de l'ensemble des praticiens de l'établissement.

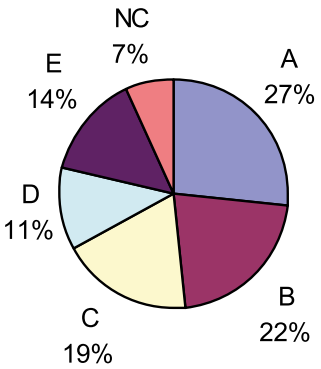
Institut Gustave Roussy 2012



CHU de Nantes 2012



CHU de Toulouse 2012



S'agissant du score SIGAPS, le CHU de Nantes est au coude à coude avec l'Institut Gustave Roussy, qui produit moins d'articles mais de qualité supérieure. Pour rejoindre le score du CHU de Toulouse, il faudrait augmenter le nombre de publications de plus d'une centaine d'articles par an et augmenter également le taux de publications de rang A. SIGAPS répertorie entre 800 et 900 publications par an pour le CHU de Nantes.

En 2012 et 2013, les chercheurs du CHU de Nantes ont, respectivement, contribué à 76 et 65 articles parus dans des journaux de rang A ayant un facteur d'impact > 10.

Journaux	nombre de publication en 2012	Facteur d'impact 2012
Leukemia	13	10,164
N Engl J Med	**10**	**51,658**
Nat Genet	**9**	**35,209**
J Clin Oncol	**9**	**18,038**
Lancet Neurol	**4**	**23,917**
Circulation	**3**	**15,202**
Am J Hum Genet	**3**	**11,202**
Lancet	**2**	**39,06**
Nature	**2**	**38,597**
Immunity	**2**	**19,795**
J Am Coll Cardiol	**2**	**14,086**
Gastroenterology	**2**	**12,821**
Am J Respir Crit Care Med	**2**	**11,041**
Gut	2	10,732
Nat Immunol	1	26,199
Cancer Cell	1	24,755
Lancet Infect Dis	**1**	**19,966**
BMJ	**1**	**17,215**
PLoS Med	**1**	**15,253**
Nat Rev Clin Oncol	1	15,031
Mol Psychiatry	1	14,897
Eur Heart J	1	14,097
J Allergy Clin Immunol	1	12,047
Hepatology	**1**	**12,003**
Eur Urol	1	10,476

Journaux	nombre de publication en 2013	Facteur d'impact 2013
N Engl J Med	**11**	**54,420**
J Clin Oncol	**8**	**17,879**
Nat Genet	**6**	**29,648**
Lancet Infect Dis	**4**	19,446
Lancet Oncol	3	24,725
Eur Heart J	3	14,723
Gastroenterology	**3**	**13,926**
Am J Respir Crit Care Med	**3**	**11,986**
Immunity	**2**	**19,748**
Circulation	**2**	**14,948**
Hepatology	**2**	**11,190**
Am J Hum Genet	**2**	**10,987**
Brain	2	10,226
Nature	**1**	**42,351**
Lancet	**1**	**39,207**
Physiol Rev	1	29,041
Lancet Neurol	**1**	**21,823**
Cell Metab	1	16,747
BMJ	**1**	**16,378**
J Am Coll Cardiol	**1**	**15,343**
Sci Transl Med	1	14,414
PLoS Med	**1**	**14,000**
J Clin Invest	1	13,765
Ann Neurol	1	11,910
Circ Res	1	11,089
Nat Rev Gastroenterol Hepatol	1	10,807
J Hepatol	1	10,401

Des informations publiées par l'AP-HP sur l'année 2012 permettent de comparer le CHU de Nantes et l'AP-HP pour leurs participations respectives à des publications parues dans certains journaux d'excellence.

	Nombre de publications en 2012		
	Ensemble des équipes françaises	AP-HP	CHU de Nantes
Lancet	44	15	2
New England Journal of Medicine	34	15	10
Nature Genetics	49	25	9
Nature Immunology	7	2	1
Nature	38	6	2

A quand un accès pour tous aux données nationales ?

L'équipe de coordination SIGAPS :
Isabelle Brisson : tél. 02 53 48 28 30 - isabelle.brisson@chu-nantes.fr
Anne Royer-Moës : tél. 02 53 48 28 47 - anne.royermoes@chu-nantes.fr

** MERRI : Missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovations.*
*** source :Jjournal Officiel*

La stimulation magnétique transcrânienne, un nouveau traitement pour les addictions

Histoire d'une collaboration

Comment en vient-on à proposer la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) à des patients joueurs pathologiques dans le cadre d'une recherche ? C'est l'aboutissement d'un véritable travail d'équipe de recherche en addictologie et en psychiatrie, celle de l'UIC 18 BALANCED « BehaviorAL AddictioNs and Complex mood Disorders » du CHU de Nantes, en collaboration avec l'EA 4275 - SPHERE « bioStatistics, Pharmacoepidemiology and Human sciEnces Research tEam» de l'Université de Nantes. En 2006, le Dr Marie Grall-Bronnec, addictologue et par ailleurs responsable de l'UIC 18, experte en jeu pathologique (côté soins et recherche il va sans dire) obtient un appel d'offre interne du CHU de Nantes pour une cohorte sur des patients joueurs pathologiques. En 2010, l'unité d'ECT (électronconvulsivothérapie) du Pr Vanelle développe son offre de soins de neurostimulation en psychiatrie en proposant la rTMS à des patients dépressifs. La rTMS est un dispositif médical, apparu depuis plus de 20 ans. Via une bobine appliquée sur le scalp, dispensant un champ magnétique, la rTMS entraîne des modifications de l'excitabilité corticale et donc de l'activité cérébrale. Initialement utilisée à des fins neurophysiologiques, la rTMS a eu ensuite des applications thérapeutiques dans des pathologies neurologiques, rééducatives et psychiatriques (dépressions, hallucinations, troubles anxieux). Le traitement par rTMS se déroule en ambulatoire, sans anesthésie générale, sur plusieurs jours. Sa contre-indication absolue est la présence de matériel ferromagnétique intra-crânien. La rTMS est généralement bien tolérée avec des effets secondaires bénins transitoires (céphalées, sensation d'inconfort), mis à part le risque comitial, très rare.

Les traitements du jeu pathologique, addiction comportementale d'origine multifactorielle, reposent essentiellement sur des approches psychothérapiques, appelant ainsi d'autres alternatives. La constitution d'une expertise sur les addictions comportementales (Dr Marie Grall-Bronnec, Pr Vénisse), sur la neurostimulation en psychiatrie (Dr Anne Sauvaget, Pr Vanelle), l'émergence d'une littérature scientifique sur rTMS et addictions aux substances, d'une culture de recherche via des staffs recherche mensuels, des rapports collégiaux entre les parties addictologique et psychiatrique de l'UIC 18 ont mené naturellement à l'idée d'une recherche sur l'efficacité de la rTMS sur le craving (envie irrépressible de jouer) des joueurs pathologiques. Ce projet s'appellera « STIMJEU ».

Les débuts de STIMJEU

La recherche bibliographique sur « rTMS et addictions » nous a montré que les 18 études sur le sujet, se résumaient surtout aux addictions avec substances (tabac, alcool) et aux troubles du comportement alimentaire (anorexie et boulimie). La rédaction du protocole s'est répartie entre Le Dr Grall-Bronnec (partie clinique), le Dr Anne Sauvaget (partie technique), et le Pr Sébille (partie méthodologique). Le protocole a nécessité plusieurs staffs recherche, et de nombreux essais techniques pour déterminer les paramètres de stimulation, avec l'aide précieuse et pragmatique des infirmiers d'ECT-TMS. L'idée d'écrire, parallèlement au projet de recherche STIMJEU, une revue critique de la littérature est venue du fait que les études et les revues sur le sujet ne discutaient pas ou fort peu les aspects méthodologiques et techniques de leur protocole.

Les concrétisations de STIMJEU

Comment mettre sa bobine sous la bobine de la rTMS !

STIMJEU a été retenu à l'appel d'offres interne du CHU de Nantes en 2011 et devrait prendre fin en 2014. Actuellement, 32 sujets ont été inclus, sur 42 prévus. STIMJEU se déroule dans les locaux de l'IFAC (Institut Fédératif des Addictions Comportementales) à l'hôpital St Jacques pour l'évaluation des patients et au CAPPA Jacques Prévert à l'Hôtel Dieu pour la stimulation. L'organisation pratique de STIMJEU a été soigneusement étudiée en amont pour favoriser son succès. Des reportages ont été réalisés dans les médias locaux et nationaux.

Concernant notre revue critique de la littérature, elle a finalement été acceptée dans la revue « Neuroscience & Biobehavioral Reviews » (impact factor de 10.284), après 10 mois de soumission et 4 révisions. Plusieurs difficultés sont apparues au cours de la publication. Il y a un évident parti pris contre les auteurs « français », auxquels nombre de reviewers reprochent l'incorrection de langue, malgré une traduction professionnelle avant la soumission. La parade que nous avons trouvée est d'envoyer à l'Editeur la facture de la traduction, pour couper court à toute remarque. Le prix des traductions et de « l'open access » de l'article est élevé, et nécessite pour cela le soutien de l'institution. Heureusement, la Direction de la Recherche du CHU de Nantes a été très soutenante pour notre travail, permettant ainsi une meilleure diffusion de nos travaux. Ce soutien et la publication de notre article nous incite à poursuivre nos travaux sur cette thématique. STIMJEU donnera également lieu à des publications, et d'autres projets de recherche sur « neurostimulation et addictions » sont prévus, notamment à une échelle internationale, avec une équipe de Barcelone spécialisée dans les addictions. De quoi devenir addict à la stimulation non ?

Dr Anne Sauvaget
Dr Marie Bronnec

Références et liens utiles

Grall-Bronnec M., Sauvaget A. The use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for modulating craving and addictive behaviours: a critical literature review of efficacy, technical and methodological considerations. Neurosciences & Biobehavioral Reviews. Volume 47, November 2014, Pages 592–613.

www.ifac-addictions.fr

http://www.chu-nantes.fr/addictologie-centre-ambulatoire-pluridisciplinaire-de-psychiatrie-et-d-addictologie-cappa-jacques-prevert-46478.kjsp

Promouvoir et développer la recherche translationnelle

contrats d'interface hospitaliers locaux

Le CHU de Nantes poursuit depuis plusieurs années sa politique de développement de la recherche translationnelle en renforçant les liens entre la recherche fondamentale et la recherche clinique.

Pour la troisième fois depuis 2012, il a mis en place un appel à candidatures pour des contrats locaux d'interface hospitalier.

Cet appel à candidatures s'adresse aux chargés de recherche, aux directeurs de recherche, aux maîtres de conférences des unités mixtes de recherche, des équipes d'accueil et des plateformes, localisées sur le site hospitalo-universitaire de Nantes.

Les candidats doivent présenter un projet de recherche translationnelle impliquant leur laboratoire et des cliniciens des services cliniques du CHU.

Les critères de sélection des candidats sont les suivants :

- Qualité et aspect translationnel du projet de recherche,
- Niveau de collaboration avec les cliniciens,
- Niveau de publications, niveau de responsabilité et d'encadrement,
- Retombées médico-scientifiques attendues à 5 ans,
- Impact pour le CHU dans le cadre du développement de ses axes d'excellence.

La sélection est réalisée par un comité d'évaluation présidé par le Président du CRBSP qui propose un classement au Directeur général.

Le contrat d'interface consiste en un complément salarial à temps partiel pour le lauréat pendant une durée déterminée. Ceci s'inscrit dans le cadre stricte des cumuls de rémunérations autorisés par les EPST.

Depuis la première édition de cet appel à candidatures, ce sont au total 19 chercheurs et enseignants-chercheurs qui ont pu en bénéficier.

L'évaluation de la première vague à mi-parcours est prévue pour 2015.

Lauréats 2012	Organisme	Intitulé du projet	Laboratoire
COSTET Philippe	INSERM	Investigations Moléculaires des Dyslipidémies	Institut du Thorax/UMR 1087
DINA Christian	CNRS	Identification de variations génétiques prédisposant aux pathologies cardio-vasculaires et thoraciques	Institut du Thorax/UMR 1087
DEGAUQUE Nicolas	INSERM	Immuno-transplantation	ITUN/UMR 1064
GUICHEUX Jérôme	INSERM	Physiopathologie et ingénierie des tissus squelettiques	LIOAD/UMR 791
NEUNLIST Michel	INSERM	Neurogastroentérologie	Institut des Maladies de l'Appareil Digestif/UMR 913
PELLAT Catherine	CNRS	Bases moléculaires des thérapies ciblées du Myélome Multiple et du Lymphome du Manteau	CRCNA/UMR 892/ CNRS 6299
REDINI Françoise	INSERM	Physiopathologie de la résorption osseuse et thérapie des tumeurs osseuses et primitives	Faculté de Médecine/ UMR 957
SAUZEAU Vincent	INSERM	Signalisation et Hypertension	Institut du Thorax/ UMR 1087

Lauréats 2013	Organisme	Intitulé du projet	Laboratoire
AMIOT Martine	CNRS	Etude des altérations des voies d'apoptose (famille Bc1-2) et de leurs régulations par le métabolisme dans le myélome multiple et le lymphome à cellules du manteau : implications thérapeutiques	CRCNA/UMR 892/ CNRS 6299
BROUARD Sophie	CNRS	Compréhension des mécanismes de tolérance et de rejet en transplantation d'organe (rein, rein-pancréas), la mise au point et la validation de marqueurs biologiques comme outils de prédiction précoce du devenir à long terme des allogreffes chez l'homme	ITUN/UMR 1064
GUILLONNEAU Carole	CNRS	Effet des lymphocytes T CD8 suppresseurs en transplantation	ITUN/UMR 1064
GREGOIRE Marc	INSERM	Plate-forme de développement et transfert clinique	CRCNA/UMR 892/ CNRS 6299
LABARRIERE Nathalie	INSERM	Réponses T anti-tumorales et immunothérapie du mélanome	CRCNA/UMR 892/ CNRS 6299
LOIRAND Gervaise	INSERM	Etude de la maladie de Reynaud	Institut du Thorax/UMR 1087
REDON Richard	INSERM	Développement des infrastructures technologiques nécessaires à la mise en œuvre de projets de recherche en génomique humaine, ainsi qu'au développement de nouvelles méthodes de diagnostic moléculaire en génétique	Institut du Thorax/UMR 1087
Lauréats 2014	**Organisme**	**Intitulé du projet**	**Laboratoire**
CUTURI Maria-Cristina	INSERM	Mise en place d'un protocole clinique de thérapie cellulaire tolérogénique en transplantation	ITUN/UMR 1064
SCHOTT Jean-Jacques	INSERM	Génétique cardiovasculaire : approche translationnelle pour la prise en charge des valvulopathies mitrales	Institut du Thorax/UMR 1087
CHARPENTIER Flavien	INSERM	Troubles progressifs de la conduction cardiaque	Institut du Thorax/UMR 1087
FOUCHER Yoann	Université de Nantes	Mise en place d'un groupe de travail, DIVAT-SPHERE	EA 4275 (SPHERE : bioStatistics, Pharmaco-epidemiology and Human SciEnces REsearch)

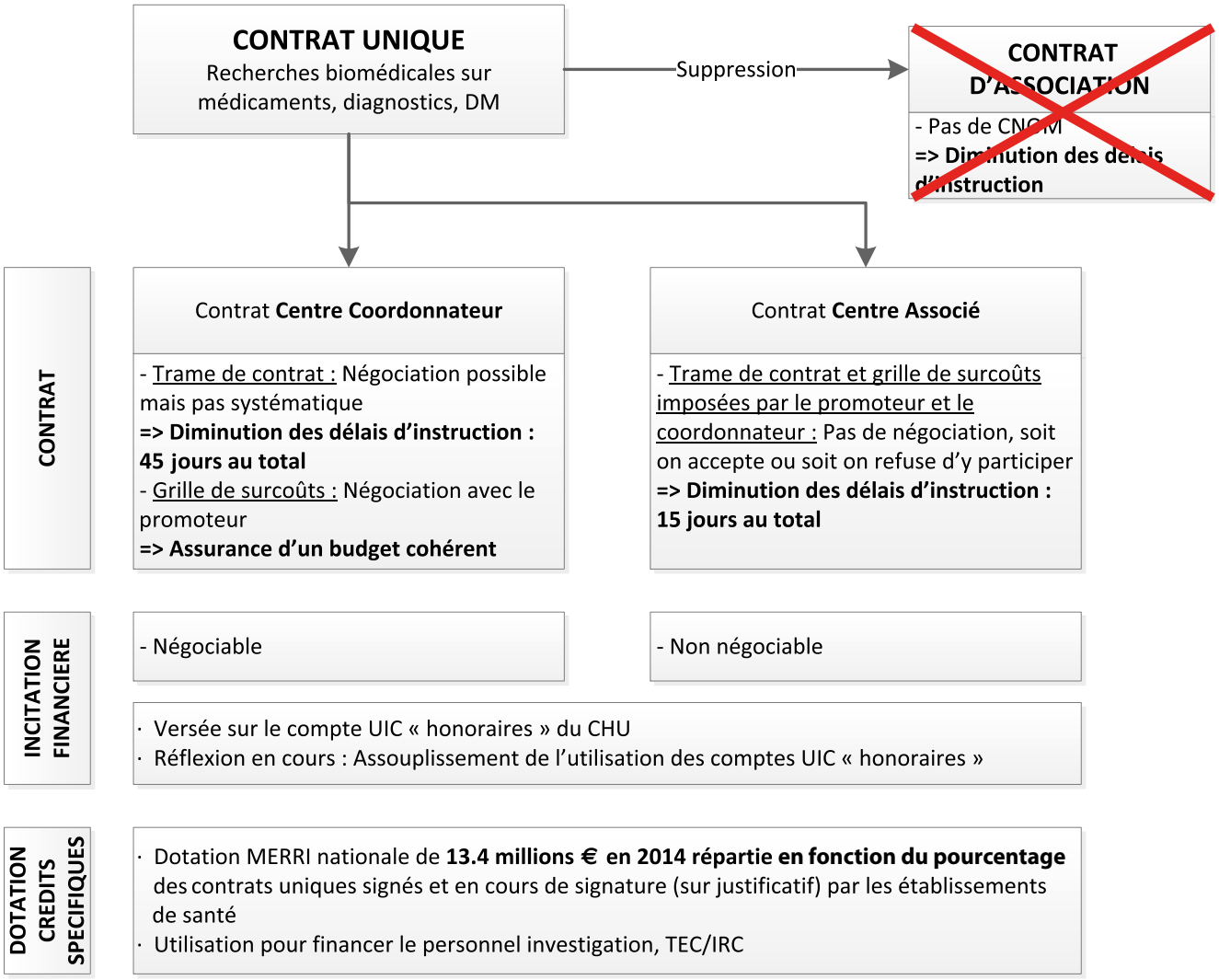
Anne Royer-Moës
anne.royermoes@chu-nantes.fr – Tél 02 53 48 28 47
Responsable du département Partenariats et Innovation
Direction de la Recherche

Contrat unique

Circulaire N° DGOS/PF4/2014/195 du 17 juin 2014 relative à la mise en place du contrat unique pour les recherches biomédicales à promotion industrielle dans les établissements publics de santé.

Mesure de simplification administrative

- Réduction des délais de signatures des conventions : 45 jours au total pour l'établissement coordonnateur et 15 jours pour les établissements associés.
- Suppression de la soumission CNOM – Pas de contrat d'association.
- Application à l'identique du contrat et de la grille de surcoûts établissement coordonnateur dans tous les établissements associés.



L'application du Contrat Unique (CU) est fortement conseillée par le Leem aux industriels pour renforcer l'attractivité de la France dans la recherche biomédicale de façon à favoriser la compétitivité des centres d'investigations français en accélérant les procédures administratives.

Toutefois, à ce jour une négociation est encore possible avec certains industriels le temps de la mise en place. Il est toujours possible de signer des contrats classiques (Hors contrat unique - HCU) et contrats avec les associations. Cependant, cela signifie souvent que les délais de mise en place sont plus longs (CNOM, signature des conventions) et cela diminue notre pourcentage de part financière sur la dotation de la MERRI spécifique CU calculée sur le nombre de CU signé par l'établissement.

Pour tout renseignement complémentaire sur le CU, vous pouvez contacter la cellule promotion externe (CPE) du département gestion de la Direction de la Recherche, Mme Sylvie Deblois au 02 53 48 28 41 ou sylvie.deblois@chu-nantes.fr

Sylvie Deblois
Responsable cellule promotion externe

Appels d'offres internes du CHU de Nantes

Le Conseil Scientifique (CS) de la DRCI s'est réuni le 25 Septembre dernier avec, au programme, une journée chargée.

Le Professeur Steven Le Gouill, DRCI et président de séance, a salué l'intégration au CS de représentants du Centre Hospitalier Vendée La Roche sur Yon, symbole fort de la collaboration entre les deux établissements travaillant au projet de DRCI commune.

Toute la matinée, les porteurs des projets soutenus au titre des AOI 2010 et 2011 ont été auditionnés afin d'évaluer la pertinence des choix faits à l'époque.

Cette séance a été très appréciée, autant du côté des membres du CS que des équipes de recherche. Certaines équipes ont ainsi pu bénéficier de conseils et d'appui pour finaliser leurs travaux et aboutir à publication.

Nombre de publications issues de ces travaux ouvrent des perspectives particulièrement intéressantes (infectiologie, immuno-TEP, rTMS etc), confortant cet AOI.

La deuxième partie de cette journée a permis d'évaluer les projets soumis à l'AOI 2014 ainsi qu'au nouvel AOI Cohorte. A noter que les dotations de cette année étaient très attractives (respectivement 500 et 150 K€).

Dix-sept projets d'études et dix-sept cohortes ont été déposés. Huit projets d'études et une cohorte ont été retenus pour financement.

Devant le succès et, ne le cachons pas, les frustrations liés à l'AOI cohorte, une réflexion a été engagée afin d'accroitre la dotation 2015 et élargir le périmètre.

Nom du porteur du projet	Service	Intitulé du projet
BERNIER Claire	Pneumologie	Etude de la fréquence et de la fonction régulatrice des lymphocytes T double positifs CD4CD8aa (DP8a) spécifiques d'une bactérie du microbiote intestinal (Faecalibacterium prausnitzii) dans la dermatite atopique, l'asthme et la rhinite allergique.
BODET-MILIN Caroline	Médecine Nucléaire	Apport de l'immuno-TEP préciblée avec l'anticorps bispécifique anti-ACE x anti-HSG TF2 et le peptide IMP-288 marqué au Gallium-68 pour l'imagerie des patients potentiellement candidats à une chirurgie d'exérèse d'une ou plusieurs métastases, au diagnostic ou lors de la rechute de cancers colo-rectaux (CCR) exprimant l'antigène carcino-embryonnaire (ACE): comparaison au bilan conventionnel.
BULTEAU Samuel	Psychiatrie	Stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) par ThetaBurst intermittente (iTBS) guidée par neuronavigation dans le traitement de la dépression unipolaire résistante (THETA-DEP).
CALDARI Dominique	Onco-Pédiatrie	Gustonco : Evaluation de l'impact des chimiothérapies sur les perceptions organoleptiques et le risque de dénutrition, en oncologie et hématologie pédiatrique.
CHEVALLIER Patrice	Hématologie	Etude de Phase I/II prospective ouverte et monocentrique testant la faisabilité d'un conditionnement à intensité réduite de type FB2A2 précédé d'une radioimmunothérapie (RIT) fractionnée par de l'epratuzumab marqué à l'Yttrium 90 avant allogreffe chez des patients porteurs de leucémies aigues lymphoblastiques de type B CD22 positives.
EVEILLARD Marion	Biologie/ Hémato	Identification de marqueurs prédictifs péjoratifs dans les Leucémies Aiguës Lymphoblastiques (LAL)-B de l'enfant par cytométrie en flux et caryotype moléculaire.
LE GOFF Benoît	Rhumatologie	Etude pilote évaluant l'efficacité et la tolérance du thiosulfate de sodium dans le traitement des tendinopathies calcifiantes de l'épaule.
ROZEC Bertrand	Anesthésie-Réanimation	Evaluation de la mesure échographique du diamètre antéro-postérieur du muscle quadriceps pour le dépistage et le suivi de la dénutrition chez les patients intubés-ventilés en secteur de réanimation : étude prospective, multicentrique.

Nom du porteur du projet	Intitulé du projet
LE GOUILL Steven	Cohorte REFRACT-LyMa. Recherche des facteurs de résistence aux chimiothérapies et thérapies innovantes dans le lymphome à cellules du manteau.

L'analyse coût-utilité

Qu'est-ce qu'une analyse coût-utilité (ACU) ?

L'ACU est une méthode d'évaluation économique qui compare des programmes de santé sur la base de leurs coûts monétaires et de leurs résultats, ces derniers étant généralement exprimés en années de vie ajustées sur la qualité ou QALYs (Quality Adjusted Life Years). Le critère d'évaluation est alors le ratio coût-utilité incrémental : la différence de coûts divisée par la différence de QALYs entre le programme que l'on évalue et un programme de référence.

L'un des attraits de l'ACU provient du fait qu'elle emploie un indicateur de résultat – les QALYs – qui tient compte simultanément de l'impact d'un programme sur la durée de vie et sur la qualité de vie. Pour calculer les QALYs, on pondère les années de vie gagnées par un facteur de qualité de vie liée à la santé compris entre 0 (la mort) et 1 (le meilleur état de santé possible).

La méthode d'estimation des coûts dans l'ACU est la même que pour l'analyse coût-efficacité (cf Fiche d'économie de la santé N°2). C'est pourquoi nous ne nous intéresserons ici qu'à la dimension « utilité » de l'ACU qui fait référence au calcul des QALYs.

Les années de vie pondérées par la qualité (QALYs)

Les QALYs sont une mesure synthétique rendant compte de la durée de vie et de la qualité de vie. Si l'on note :

- T : l'espérance de vie des patients
- q_t : le poids de qualité de vie de l'année t compris entre 0 (mort) et 1 (parfaite santé)

On calcule les QALYs en posant : $QALYs = \sum_{t}^{T}=_{1} q_t$

Le nombre de QALYs obtenu exprime le résultat d'un programme de santé en équivalent d'années vécues en parfaite santé.

Un aspect essentiel du calcul des QALYs est l'obtention des poids de qualité de vie correspondant aux états de santé dans lesquels les années (ou d'autres périodes) sont vécues. Ces poids représentent les préférences des personnes (« l'utilité » selon l'expression employée par les économistes) pour les différents états de santé envisageables. Ils peuvent être obtenus soit directement, en mesurant les préférences des personnes, ce qui fait appel à des méthodes complexes et lourdes à mettre en œuvre, soit indirectement en soumettant aux patients des questionnaires de qualité de vie pré-scorés (dont les poids de qualité de vie ont été déterminés à l'avance).

Les QALY gagnés selon deux stratégies comparées sont égaux à la différence des aires sous les courbes *(Figure 1)*. Le nombre de QALYs gagnés du fait de l'amélioration de la qualité de vie se situe dans la partie A, alors que la partie B correspond au gain en QALYs du fait de l'amélioration de la durée de vie. *(Figure 1)*

La mesure directe des poids de qualité de vie

Il existe deux principales méthodes de révélation des préférences : la méthode de la loterie et la méthode de l'arbitrage temporel.

- La méthode de la loterie (standard gamble ou SG)

Le SG consiste à déterminer l'utilité d'un (mauvais) état de santé en estimant le risque qu'une personne serait prête à prendre pour quitter cet état et recouvrer une parfaite santé. Le risque en question peut par exemple correspondre à un risque de décès lors d'une opération.

On propose alors à la personne le choix illustré par la *Figure 2*, sur lequel un carré représente un choix et un rond un évènement aléatoire. La personne doit indiquer le risque maximum de décès opératoire qu'elle serait prête

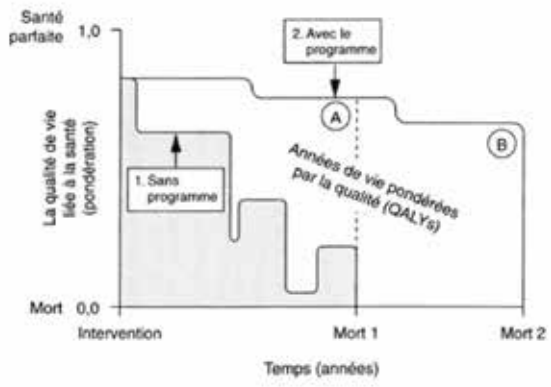


Figure 1 : Années de vie pondérées par la qualité gagnées grâce à une intervention (Torrance, 1996 et Gold et al, 1996)

à accepter pour être en parfaite santé en cas de réussite de l'opération plutôt que de rester dans un mauvais état de santé chronique (état *i* sur le graphique). L'idée sous-jacente est que plus l'état de santé i est pénible plus le prix qu'une personne est prête à accepter – ici le risque de décès opératoire – pour pouvoir en guérir est important.

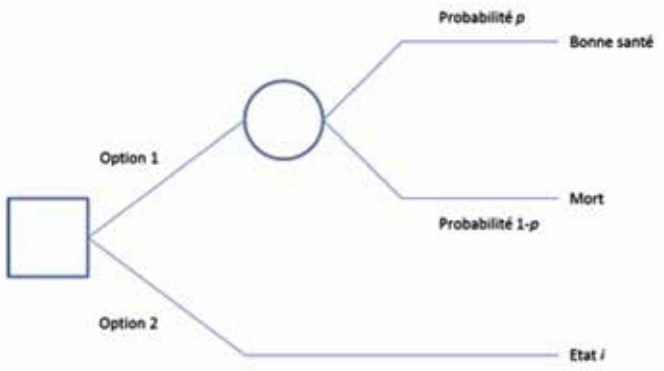


Figure 2 : Pari standard (standard gamble)

- Arbitrage temporel (Time Trade-Off ou TTO)

Cette méthode procède selon un schéma proche de celui de la méthode de la loterie, mais ici on demande à une personne d'indiquer quelle est la réduction maximum de durée de vie qu'elle accepterait en échange d'une amélioration de son état de santé. Si *T* représente la durée de vie de la personne et qu'elle est prête à sacrifier *x* années de vie pour être en parfaite santé plutôt que de vivre dans l'état *i* alors l'utilité de cet état est estimée à *(T – x) / T* sur une échelle allant de 0 (mort) à 1 (parfaite santé)

Les méthodes SG et TTO sont employées pour révéler les préférences sur les différents états de santé possibles. Mais plutôt que d'utiliser ces méthodes, l'approche la plus recommandée dans une évaluation médico-économique appliquée est de recourir à un questionnaire de qualité de vie pour lequel les scores d'utilité ont été établis antérieurement (HAS, 2011).

Les grilles de qualité de vie pré-scorées

Le calcul des QALYs se fait à partir des réponses données à des questionnaires de qualité de vie pour lequel des scores de préférences sont disponibles. Les QALYs ne peuvent donc pas être estimés à partir de n'importe quel questionnaire de qualité de vie. En France, deux questionnaires compatibles avec les QALYs ont été validés : l'Euroqol EQ-5D (Chevalier, 2010) et le HUI3 (Costet, 1998 ; Le Gales, 2001).

L'utilisation de ces questionnaires se fait en deux étapes. La première consiste à faire passer le questionnaire aux patients afin d'évaluer leur état de santé. Une fois celui-ci connu, on peut, dans une seconde étape, aller rechercher le facteur de qualité de vie (l'utilité) correspondant tel qu'estimé lors d'études de validation (d'où l'appellation pré-scorées).

• EQ-5D

L'utilisation de l'EQ-5D nécessite une déclaration de son utilisation auprès du groupe EuroQol qui a développé cet outil. Il est composé d'un questionnaire portant sur 5 dimensions : mobilité, autonomie de la personne, activités courantes, douleurs/gêne, anxiété/dépression. Pour chacune de ces dimensions, 3 réponses sont possibles permettant ainsi 243 états de santé. Une version avec 5 réponses est aussi disponible, ainsi qu'une version à destination des enfants, cependant, elles ne sont pas validées en France.

Exemple d'ACU : Tosteson AN, Lurie JD, Tosteson TD, Skinner JS, Herkowitz H, Albert T, et al. Surgical Treatment of Spinal Stenosis with and without Degenerative Spondylolisthesis: Cost-Effectiveness after 2 Years. Ann Intern Med. 2008; 149:845-853.

Population : Patients souffrant de sténose spinale avec ou sans spondylodiscite. Les patients pouvant être enrôlés soit dans une cohorte randomisée soit dans une cohorte observationnelle.

Stratégies comparées : Prise en charge non chirurgicale versus chirurgicale (laminectomie décompressive primaire pour sténose et laminectomie décompressive avec fusion pour sténose associée à une spondylodiscite dégénérative)

Critère d'efficacité : Qualité de vie (grille EQ-5D)

Point de vue : Sociétal

Horizon temporel : 2 ans

Recueil des unités consommées :

- Coûts directs médicaux dont les hospitalisations, les consultations externes (chirurgiens, chiropracteurs, acupuncture), les examens diagnostiques du rachis (IRM, radio…), injections, matériels (bretelles, cannes…), médicaments et soins infirmiers à domicile.
- Coûts indirects dont les congés maladies, aide des conjoints.

Résultats :

—> « Pour gagner 1 QALY, il faut dépenser $77 600 en plus dans la stratégie de prise en charge chirurgicale et $115 600 si les patients ont en plus une spondylodiscite dégénérative »

Intervalle de confiance du ratio de coût par QALY : [$49 600 ; $120 000] en cas d'absence de spondylodiscite et [$90 800 ; 144 9000] dans le cas de spondylodiscite. Tous 2 ont été obtenus par bootstrap de 1000 itérations (1000 points représentés).

Analyse de sensibilité : Menée sur toutes les variables (Coûts et QALYs), le coût de l'intervention chirurgicale impacte le résultat.

Courbe d'acceptabilité (Figure 3) : La courbe d'acceptabilité représentée tient compte de certains paramètres testés lors de l'analyse de sensibilité.

• HUI3

L'HUI3 s'intéresse à un nombre plus important de dimensions : vue, ouïe, élocution, capacité à marcher, capacité à utiliser ses mains et ses doigts, état psychologique, mémoire et capacité à réfléchir, douleur. Pour chaque dimension, entre 5 et 6 réponses sont possibles.

Les résultats de l'ACU

Le résultat d'une ACU se présente sous la forme d'un ratio coût-utilité, c'est-à-dire du coût additionnel requis pour un gain d'un QALY en passant du programme de référence au programme que l'on évalue.

Dans la mesure où la disposition à payer (DAP) un QALY de la société n'est pas connue (c'est-à-dire le coût maximal acceptable d'une année de vie en parfaite santé supplémentaire) et qu'il existe aussi de l'incertitude sur divers paramètres d'une évaluation médico-économique, on peut représenter ce résultat sur une courbe d'acceptabilité qui indique la probabilité que le programme à évaluer soit coût-efficace (en ordonnée, *Figure 3)* compte tenu de la DAP de la société pour un QALY (en abscisse).

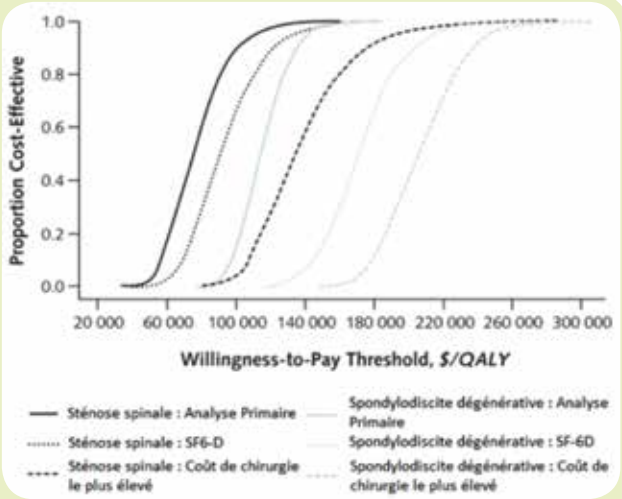


Figure 3 : Courbe d'acceptabilité

Cellule Innovation (V.-P. Riche),
Département Partenariats et Innovation,
Direction de la Recherche

La cellule Innovation est une cellule opérationnelle de soutien et d'accompagnement des équipes médicales qui souhaitent concrétiser et porter des projets d'évaluation d'innovations. Elle facilite l'élaboration de protocoles médico-économiques, assure une veille technologique et le suivi des projets médico-économiques au CHU de Nantes.

Vos contacts :

- *Valéry-Pierre RICHE - Référent de la Cellule Innovation*
  valerypierre.riche@chu-nantes.fr - 82.891
- *Cécile DERT - Chef de projet*
  cecile.dert@chu-nantes.fr - 82.852
- *Yann DONNIO - Chef de projet*
  yann.donnio@chu-nantes.fr - 87.488
- *Fabienne PERCOT - Chef de projet junior*
  fabienne.percot@chu-nantes.fr - 82.895
- *Cécile PIERRES - Pharmacien -*
  cecile.pierres@chu-nantes.fr - 82.839
- *Philippe TESSIER - Economiste de la santé senior*
  philippe.tessier@univ-nantes.fr - 02 53 48 46 03

Sources :
HAS. Guide méthodologique : Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Octobre 2011. http://www.has-sante.fr
Dummond F., et al. Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé 2ème édition. Economica 2003
Le Pen C. Un "Gold Standard" pour l'analyse économique des biens de santé ? Conférence CES. 10 mrs 2005
http://htaglossary.net/ http://www.europol.org/ http://www.healthutilities.com/hui3.htm