

R

de recherche

APPELS D'OFFRES 2016
Excellents résultats pour
le CHU de Nantes

CIMA : Un centre d'imagerie innovant

Edito

3

Actualités

4

Résultats des appels d'offres 2016

8

CRRH

15

ULYSSE Recherche

16

Les nouvelles démarches réglementaires en fonction de la typologie de la recherche

17

UIC de Gérontologie clinique

18

Fiche d'économie de la santé n° 7

19



Directeur de publication : Philippe SUDREAU
Responsables de publication : A.C. de REBOUL, Pr S. LE GOUILL
Rédacteur en chef : A. OMNES

R de Recherche remercie pour leur précieuse collaboration :
Pr K. Asehnoune, Pr S. Bézieau, A. Brethet, Dr G. Birgand, B. Cougot, S. Deblois,
Pr L. de Decker, C. Dibon, Pr B. Dréno, Pr P. Guérin, Dr B. Guillon, B. Hérisse, Dr S. Kürty,
Dr G. Lamirault, M. Lebigre, Pr S. Le Guill, K. Lescop, Dr S. Raoul, A. Royer-Moës,
Dr S. Sacher-Huvelin, E. Scotet-Cérato, Dr C. Trang-Poisson

Crédits photos : Shutterstock®, Inserm®
Tiré à 1 770 exemplaires sur papier recyclé PEFC et avec des encres végétales
Maquette, mise en page et impression : MAYA Imprimerie, Tél. 02 28 21 02 02



Pr Steven LE GOUILL

La lecture de ce nouveau numéro de R recherche finira de convaincre ceux qui doutent encore de l'importance majeure de la recherche au sein de notre établissement et à la question : existe-t-il encore des «ZAR» (zones anti-recherche) au CHU de Nantes ? On peut répondre sans aucune ambiguïté qu'au CHU de Nantes tout le monde cherche.

La dynamique recherche a ainsi progressivement gagné toutes les équipes et tous les PHU comme le prouve la diversité des projets retenus aux différents appels de la DGOS (PHRC interrégional, PHRC national, PREPS, PHRIP). Toutes les spécialités médicales comme chirurgicales se sont pris au jeu de la recherche et le succès est au rendez-vous avec l'exemple de la découverte par les équipes nantaises d'un nouveau gène impliqué dans la déficience intellectuelle.

Pour accompagner et soutenir vos projets, la direction de la recherche poursuit son parcours vers plus de qualité avec l'optention d'une certification inédite conjointe à deux départements (promotion et investigation). Une exigence de professionnalisme devenue incontournable afin de garder une longueur d'avance et demeurer attractif pour nos partenaires, notamment industriels. La modification de la loi Jardé dont la typologie vous est présentée dans ce numéro illustre aussi l'impérieuse nécessité de toujours s'adapter aux modifications du paysage mouvant de la recherche.

La recherche est multiple mais les différents articles de R de Recherche montrent un moteur commun qui nous poussent tous et toutes à conduire des programmes de recherche. Au-delà de la satisfaction de faire avancer sa discipline, la connaissance et le soin, la recherche apporte aussi un plaisir plus rare et encore plus précieux : le plaisir du travail et du succès en équipe.

Alors, bravo aux équipes qui ont obtenu des succès et pour celles à qui le succès n'a pas encore souri, ce n'est que partie remise, n'en doutez pas.

*Pr Steven Le Gouill, MD, PhD
Service d'hématologie
Délégué DRCI*

C.I.M.A. (Centre d'Imagerie Multimodale Appliquée)



Les travaux réalisés par le CHU de Nantes afin d'héberger le projet **C.I.M.A.** prennent fin. Ce centre d'imagerie multimodale s'organise autour d'une composante préclinique et d'une composante clinique.

Le **C.I.M.A. dédié à l'imagerie préclinique** sera localisé au Rez-de-jardin de l'Immeuble Jean Monnet. Il sera coordonné par le Professeur Michel Chérel et le Professeur Eric Frampas en lien avec un comité de pilotage.

Ce projet d'envergure porté par l'équipe de recherche en Oncologie Nucléaire UMR 1232 ERL CNRS 6001 voit le jour, grâce au financement des travaux par le CHU de Nantes et à un financement obtenu dans le cadre du Contrat de Plan Etat-Région (CPER) soutenu par l'Université de Nantes. Un travail collaboratif a été lancé entre le CHU et l'Université de Nantes pour le bon déroulement du projet.

C.I.M.A. préclinique accueillera 3 équipements :

- une micro-TEP/micro-CT actuellement localisée dans les laboratoires d'ONIRIS qui sera transférée dans les locaux de **C.I.M.A.**,
- un prototype micro TEP- IRM qui va être acquis en 2017/2018 grâce au financement CPER,
- une caméra prototype XEMIS 2 (Xenon Medical Imaging System).

Ce dernier équipement a été développé par Le laboratoire Subatech de l'Institut Mines-Télécom. C'est une technologie de détection TEP entièrement novatrice sur la base d'un milieu de détection au xénon liquide. Les résultats encourageants du premier prototype ouvrent la porte à la construction d'un micro-TEP utilisant cette nouvelle technologie (XEMIS2). Le laboratoire installera entièrement le prototype dans les locaux de **C.I.M.A.** à proximité des utilisateurs afin qu'il puisse y avoir une interaction réciproque entre développeurs et utilisateurs.

L'originalité de **C.I.M.A.** est d'utiliser l'imagerie dans toutes ses modalités. Les développements s'orientent en effet vers une collaboration de plus en plus étroite entre l'imagerie morphologique et

fonctionnelle - imagerie dite Hybride ou multimodale - et la recherche de nouveaux biomarqueurs. L'imagerie fonctionnelle obtenue après l'administration d'une molécule radioactive (radiopharmaceutique) permet d'avoir des informations sur l'expression d'une molécule, d'un récepteur ou sur le métabolisme et le fonctionnement de l'organe mais pas sur l'anatomie précise de cet organe. Les autres modalités d'imagerie médicale comme la radiographie, l'IRM, le scanner ou l'échographie donnent des indications anatomiques et morphologiques précises. Il est alors intéressant de coupler 2 modalités d'imagerie : la scintigraphie ou la tomographie par émission de positons (TEP), obtenues par les caméras utilisées en médecine nucléaire, avec l'imagerie de scanner par exemple ou l'IRM. On obtient ainsi une TEP-CT ou une TEP-MR.

Les enjeux du projet **C.I.M.A. pour la recherche préclinique** sont de permettre le développement et la structuration de l'imagerie médicale multimodale au niveau régional en s'appuyant sur un environnement d'excellence (Labex IRON, Labex IGO, Equipex ARRONAXPLUS, DHU ONCOGREFFE) et un ensemble de compétences pluridisciplinaires.

Le projet **C.I.M.A.** bénéficiera des radionucléides innovants développés par le cyclotron ARRONAX ainsi que d'un réseau d'expertise unique et reconnu internationalement afin de développer et évaluer de nouveaux radiopharmaceutiques pour l'imagerie TEP. Il sera alors possible de capitaliser et de développer une filière complète autour du nucléaire pour la santé.

Le regroupement de caméras destinées à l'imagerie des petits animaux sur un site unique dans l'enceinte du CHU de Nantes et à proximité immédiate des structures de recherche représente un atout majeur et apporte de nombreux avantages :

- créer une synergie clinicien/chercheur pour accélérer le transfert en clinique des innovations grâce à un accès simplifié aux équipements, aux modèles des animaux et aux radiopharmaceutiques,

- créer un centre attractif pour des chercheurs ou des médecins extérieurs et étrangers,
- créer un centre attractif pour les partenariats avec les industriels,
- proposer un centre de formation original.

Le développement du C.I.M.A. préclinique sera conjoint à celui du volet clinique. **Le C.I.M.A. clinique** situé sur le Plateau technique interventionnel de l'Hôtel Dieu constitue une interface entre la radiologie notamment dans son versant interventionnel et la médecine nucléaire. L'étape ultérieure consistera en un projet d'implantation de caméra TEP IRM clinique. L'association de ces deux technologies (TEP et IRM) sous la forme d'une seule machine combinée (TEP-IRM) offrira des avantages

en termes d'irradiation (examens itératifs dans le cadre des suivis oncologiques, pédiatriques) et surtout de possibilités d'explorations morphologiques et fonctionnelles synchrones dans de nombreux domaines (oncologie, neurologie, cardiologie).

Ce projet **C.I.M.A.** qui résulte d'une coopération entre le CHU, l'université de Nantes, l'INSERM (CRCINA, Equipe 13 Oncologie Nucléaire), le CNRS et les grandes écoles (ONIRIS, Institut Mines Télécom) s'inscrit dans le périmètre du projet Nantais **NEXT** (Nantes Excellence Trajectory).

*Evelyne Scotet-Cérato
Chef de projet Médecine Nucléaire*

Fonds de dotation du CHU de Nantes

Ensemble, imaginons un hôpital innovant et proche de vous



1 million d'euros collectés depuis sa création en septembre 2014

Présentation

Le fonds de dotation a été créé en 2014 à l'initiative du CHU de Nantes afin de favoriser et de faciliter les démarches de soutien et d'aide en faveur de l'hôpital pour porter des projets d'intérêt général. Cette structure indépendante qui bénéficie d'une gestion de droit privé a pour mission principale la collecte de dons en faveur de la qualité d'accueil et de l'attention portées aux patients et à leurs proches, la recherche et l'innovation médicale, l'acquisition d'équipements performants et novateurs, ainsi que des projets d'architecture au service des progrès médicaux pour imaginer l'hôpital de demain. En 3 ans d'existence, le fonds de dotation a pu récolter des dons de façon croissante.

Une équipe dédiée au Mécénat au sein de la Direction de la recherche a par ailleurs permis de structurer et de développer les actions de fundraising au sein de l'hôpital grâce à l'accompagnement des porteurs de projets dans le financement de leurs actions et de s'inscrire dans une démarche prospective.

La mise en place d'outils de collecte de dons en ligne (crowdfunding) devrait également permettre de développer les actes de dons à court et moyen terme.

Temps fort

Le fonds de dotation a organisé une soirée MECENAT sur le don au coeur de l'hôpital, le jeudi 15 juin à Nantes.

Ce temps fort avait pour but de présenter le fonds de dotation et ses missions, ainsi que des témoignages de cliniciens et de mécènes sur leurs intérêts croisés, et de mettre en exergue des exemples de collaborations fructueuses et de projets réalisés. Tous les porteurs de projets ainsi que les mécènes du CHU de Nantes ont été conviés à cette soirée.



Infos pratiques

Pour toute information complémentaire, vous pouvez vous rendre sur l'espace dédié au Fonds de dotation sur le site web du CHU (<http://www.chu-nantes.fr/fondsdotation>) ou contacter Bénédicte Hérisse, Chargée de Mission Mécénat :
benedicte.herisse@chu-nantes.fr
Tél. : 02 53 48 28 39



Easydore : lancement du nouveau modèle de gouvernance

La communauté Easydore, constituée à ce jour de 21 établissements de santé, s'est réunie le 9 mars dernier. L'équipe du nouveau tiers-mainteneur, GFI informatique, était présente et a ainsi pu présenter son organisation, sa vision du logiciel, et les nouvelles modalités tarifaires et organisationnelles du nouveau marché, conclu en novembre 2016.

La journée a également permis d'exposer en détail la charte du Club Utilisateur, véritable règlement intérieur de cette future instance décisionnaire.

Chaque établissement a pu s'exprimer et apporter ses modifications au texte, qui a été largement approuvé dans ses grands principes.

Tout est désormais en place pour une gouvernance collégiale et nationale du logiciel Easydore.

Contact : marie.lebigre@chu-nantes.fr

I-Site : le dossier nantais NExt récompensé pour son excellence



Nantes a désormais toutes les cartes en main pour devenir un site universitaire reconnu au plan international. Le projet nantais NEXt (Nantes Excellence Trajectory) a été retenu, vendredi 24 février 2017, par un jury international et décroche ainsi la labellisation I-Site (initiatives science, innovation, territoires, économie) du programme investissement d'avenir.

Porté par l'Université de Nantes, l'École Centrale de Nantes, le CHU de Nantes et l'Inserm, le projet NEXt a pour ambition de faire de Nantes un site universitaire de renommée internationale, reconnu pour son expertise en recherche, formation et innovation sur deux questions sociétales majeures et interdisciplinaires : la santé du futur (biothérapies innovantes, médecine nucléaire et cancer, médecine de précision,...) et l'industrie du futur (technologies avancées de production, ingénierie océanique,...).

Philippe Sudreau, directeur général du CHU de Nantes se félicite : « Ce succès est le reflet de la cohésion qui existe entre les acteurs hospitaliers, universitaires et scientifiques nantais en matière d'innovation, de recherche et d'enseignement. En tant que CHU «fort chercheur», il nous est apparu très rapidement évident que le CHU participe à ce projet ambitieux. La présence d'un axe santé est d'ailleurs l'une des spécificités du projet NEXt tout comme l'association du CHU à la gouvernance de la nouvelle université. Cette dynamique renforce encore davantage la réflexion partagée que nous conduisons autour du futur quartier «santé» sur l'île de Nantes.

Partenaires du projet, l'Institut Mines Télécom (IMT), Oniris, l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO), l'INRA et l'Ifsttar contribueront également à la mise en œuvre et à la gouvernance du projet NEXt.

Les 3 thématiques santé du programme NEXt :
- biothérapies innovantes,
- médecine nucléaire et cancer,
- médecine de précision.

Plus d'informations : <http://next-isite.fr>



Le Master 2 Recherche Clinique élargit l'offre de formation en santé à Nantes



L'année universitaire 2017-2018 voit la création d'un Master 2 consacré à la recherche clinique.

Cette formation accueille aussi bien des étudiants des filières scientifiques que des professionnels de santé (médecin, pharmacien, chirurgien-dentiste, sage-femme, ostéopathe, vétérinaire) confirmés ou en formation, comme les internes.

Elle prépare les professionnels de santé à exercer efficacement les missions d'investigateur dans leurs projets de recherche clinique académiques ou en collaboration avec l'industrie.

Suite à la validation de ce Master 2, les étudiants des filières scientifiques pourront exercer des fonctions d'attaché de recherche clinique, de coordonnateur d'étude clinique ou de chef de projet au sein de la recherche clinique institutionnelle et privée.

De nombreux acteurs de la recherche clinique nantaise participent aux enseignements théoriques et pratiques. Les étudiants réaliseront un stage de 6 mois au sein des structures institutionnelles nantaises

de la recherche clinique (CIC, DRCl, CHU, ICO) ou dans le secteur privé en partenariat avec la société QuintilesIMS, leader mondial des sociétés prestataires dans ce domaine.

S'appuyant sur l'excellence nantaise dans le domaine, le Master 2 Recherche Clinique est porté par l'UFR Médecine au sein de la mention de master Biologie-Santé coordonnée par Chantal Gauthier. Le responsable de ce nouveau parcours est Guillaume Lamirault, MCU-PH, praticien hospitalier en cardiologie, enseignant en biologie cellulaire à la faculté de médecine et chercheur au sein de l'équipe Ila de l'institut du thorax.

Plus de renseignements sont disponibles sur la page web de la mention Biologie-Santé (<http://www.formation.univ-nantes.fr/master-biologie-sante-2022263.kjsp>), ou en contactant la scolarité de l'UFR Médecine (margot.douard@univ-nantes.fr) ou Guillaume Lamirault (guillaume.lamirault@univ-nantes.fr)

Un nouveau gène impliqué dans la déficience intellectuelle identifié au CHU de Nantes

Depuis 2014, le CHU de Nantes coordonne une recherche pour l'identification de nouveaux gènes impliqués dans la déficience intellectuelle.



Le Dr Sébastien Küry (à droite) a identifié au CHU de Nantes un nouveau gène responsable de déficience intellectuelle dans un projet de recherche coordonné par le Pr Stéphane Bézieau (à gauche).

Les généticiens des 6 CHU, membres d'HUGO* ont mis leurs compétences en commun pour ce travail qui concerne 2% de la population générale. Il est possible aujourd'hui, par ce que l'on appelle la technique de séquençage, haut-débit de tester les 21.000 gènes de

notre génome pour trouver la mutation responsable de la maladie génétique étudiée.

La puissance de cette technique a permis de tester au CHU de Nantes 75 enfants atteints de déficience intellectuelle et de trouver la cause de leur maladie pour plus de 60% d'entre eux contre 14 % par des techniques classiques. Cette approche permet également de découvrir l'association de nouveaux gènes impliqués dans la déficience intellectuelle comme le gène PSMD12 publié ce mois-ci dans

une revue internationale (Küry et al, *The American Journal of Human Genetics* 100, 1–12, février 2, 2017).

Ce travail a donné lieu à une collaboration internationale qui a permis d'identifier 9 autres enfants dans le monde porteurs d'une mutation dans ce gène. Des travaux sont en cours pour mieux comprendre le mécanisme responsable de la déficience intellectuelle lié à l'inactivation de ce gène. En attendant ces résultats, on peut proposer aux parents qui ont un enfant avec une mutation dans ce gène un diagnostic prénatal dans le cadre d'une éventuelle nouvelle grossesse.

Ce projet précurseur prépare l'avenir proche d'un diagnostic de routine basé sur cette technique pour ce type de maladies. Il s'agit du projet [France Génomique 2025](#) dont l'enjeu est la création de plateformes nationales qui permettront la réalisation de ces techniques en routine.

* groupement de coopération sanitaire des Hôpitaux Universitaires du Grand Ouest qui réunit les CHU d'Angers, Brest, Nantes, Poitiers, Rennes et Tours et le CH du Mans

Résultats des appels d'offres 2016



L'année 2016 s'est terminée sous les meilleurs auspices : les résultats des appels d'offres financés par le ministère (DGOS) ont été rendus publics en décembre 2016 et le CHU de Nantes peut se féliciter d'avoir remporté 6 PHRC nationaux, 1 PHRIIP (sur 18 financés au niveau national), 2 PREPS (sur 34 financés) et 6 PHRC interrégionaux sur les 12 financés au niveau l'interrégion Grand Ouest.

La direction générale et la direction de la recherche tiennent à féliciter les lauréats.

Ci-dessous la liste des recherches sélectionnées aux appels d'offres ainsi qu'une présentation des projets retenus à l'appel d'offres national.

PHRC National			
Porteur du projet	Service/PHU	Titre	Montant alloué (€)
ASEHNOUNE Karim	Réanimation chirurgicale PHU 3	Effets periopératoires de l'administration de corticostéroïdes sur la morbi-mortalité après une chirurgie majeure. (Projet PACMAN)	813 976
DRENO Brigitte	Dermatologie PHU 1	Etude randomisée en double aveugle de l'intérêt de la spironolactone pour le traitement de l'acné de la femme adulte. (Projet FASCE)	380 894
GUERIN Patrice	Clinique Cardiologique et des Maladies Vasculaires PHU 2	Etude multicentrique randomisée du système de réparation percutané de valve mitrale MITRACLIP® dans la prise en charge des Insuffisances Mitrales primaires chez des patients éligibles à une chirurgie mitrale à Risque élevé. (Projet MITRA HR)	1 176 122
GUILLOIN Benoît	Neurologie PHU 2	Etude multicentrique randomisée en simple aveugle, double placebo de phase III évaluant l'efficacité et la sécurité de la THrombolysE par voie IV (altéplase) dans l'occlusion aiguë de l'Artère centrale de la rétine. (Projet THEIA)	490 800
TRANG-POISSON Caroline	Hépatogastroentérologie PHU 1	Etude prospective multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle évaluant la transplantation fécale en prévention de la rechute de pochite chronique récidivante chez des patients atteints de RCH avec anastomose iléoanale. (Projet POCA)	817 307
RAOUL Sylvie	Neurochirurgie PHU 4	Evaluation de la stimulation occipitale dans les névralgies occipitales réfractaires. (Projet STIMO)	556 358

PREPS			
Porteur du projet	Service/PHU	Titre	Montant alloué (€)
BIRGAND Gabriel	Hygiène hospitalière PHU 7	Amélioration des comportements peropératoires des personnels pour prévenir les complications postopératoires. (Projet ARIBO ²)	504 547
COUGOT Baptiste	Santé publique PHU 11	Projet de libération organisationnelle d'un pôle hospitalo-universitaire : étude contrôlée de l'impact à deux ans d'un programme d'intervention sur l'empowerment des équipes médico-soignantes. (Projet CHRYSALIDE)	498 180

PHRIIP			
Porteur du projet	Service/PHU	Titre	Montant alloué (€)
LESCOP Katia	Centre fédératif prévention dépistage PHU 3	Efficacité d'un dispositif ludique alliant froid et vibrations sur la prévention de la douleur induite par les soins chez l'enfant en centre de vaccinations : étude comparative, contrôlée, randomisée, multicentrique. (Projet DOLVAX)	186 875

PHRC Interrégional			
Porteur du projet	Service/PHU	Titre	Montant alloué (€)
BRULE Noëlle	Réanimation Médicale PHU 3	Impact de l'hypothermie thérapeutique chez les donneurs d'organes en mort encéphalique à critères élargis sur la reprise fonctionnelle du greffon rénal chez le patient transplanté : essai clinique contrôlé randomisé multicentrique « HYPOREME ».	271 586
CHAILLOU Philippe	Chirurgie Vasculaire PHU 2	Etude prospective randomisée comparant l'efficacité des systèmes de fermeture artérielle Femosal® et Proglide® après traitement endovasculaire de l'arthériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI).	166 867
CORBILLE Anne-Gaëlle	Neurologie PHU 2	Activation microgliale cérébrale au stade précoce de la maladie de Parkinson : un biomarqueur prédictif de l'évolution ?	283 193
JENVRIN Joël	Urgences PHU 3	Kétamine versus morphine pour la prise en charge de la douleur aiguë en préhospitalier: essai randomisé contrôlé.	219 224
MEURETTE Guillaume	Clinique Chirurgicale Digestive et Endocrinienne PHU 1	Evaluation de l'intérêt de la prééducation périnéale par biofeedback dans la prévention des troubles fonctionnels défécatoires après résection rectale pour cancer.	266 469
ROQUILLY Antoine	Réanimation chirurgicale PHU 3	Effets de l'osmothérapie continue par sérum salé hypertonique sur le devenir des traumatisés crâniens - Etude multicentrique, prospective, contrôlée, randomisée, en simple aveugle avec évaluation en insu du critère principal.	263 263

Appel d'Offres Interne recherche clinique			
Porteur du projet	Service/PHU	Titre	Montant alloué (€)
CHEVALLIER Patrice	Hématologie PHU 1	Etude de Phase 2 testant la faisabilité d'une prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte par Cyclophosphamide forte dose post-greffe seul chez des patients éligibles pour une allogreffe à conditionnement atténué ayant un donneur compatible familial ou non familial. Etude Cy-RIC.	100 000
GOUEFFIC Yann	Chirurgie vasculaire PHU 2	Etude observationnelle, prospective, monocentrique du traitement par fibrinolyse in situ des thromboses aiguës des membres inférieurs au décours d'une procédure endovasculaire.	35 135
MAGNAN Antoine	Pneumologie PHU 2	Evaluation de l'expression et de l'activité de la protéine Rac1 dans les cellules musculaires lisses des bronches de patients asthmatiques.	98 331

Appel d'Offres Interne cohorte			
Porteur du projet	Service/PHU	Titre	Montant alloué (€)
DESAL Hubert	Neuroradiologie diagnostique et interventionnelle PHU 6	Understanding the pathophysiology of Intracranial Aneurysm (ICAN).	145 800

Appel d'Offres Interne analyse secondaire			
Porteur du projet	Service/PHU	Titre	Montant alloué (€)
LAPLAUD David	Neurologie PHU 2	COMP-R MS (Comparison of Oral Molecules Preventing Relapses in Multiple Sclerosis) Comparaison de l'efficacité relative des molécules orales dans la SEP en pratique clinique quotidienne à partir d'une cohorte observationnelle existante.	24 449
ROZE Jean-Christophe	Néonatalogie et réanimation pédiatrique PHU 5	LIFTCARE.	39 960

Appel d'Offres Commun Nantes/La Roche-sur-Yon			
Porteur du projet	Service/PHU	Titre	Montant alloué (€)
CORON Emmanuel ET FAROUX Roger	Hépto-Gastroentérologie PHU 1	Apport du Narrow Band Imaging (NBI) pour la caractérisation des Polypes Coliques Festonnés.	44 753

Projet PREPS CHRYSALIDE : vers l'empowerment des équipes médico-soignantes.



Depuis la loi de 1980, le système de santé français connaît une pression constante pour une maîtrise médicalisée des dépenses. A l'instar du CHU de Nantes, les résultats économiques de ces restructurations sont satisfaisants. Pour autant, des défis subsistent, relatifs en particulier à la santé au travail des professionnels, à l'absentéisme et à la qualité des soins, et l'on voit naître depuis quelques années des preuves empiriques et un questionnement managérial sur l'intrication entre qualité de vie au travail, qualité des soins et performance économique. En effet, il est frappant de noter comment les facteurs impliqués dans la santé et la qualité de vie au travail (QVT) des soignants sont également des prédicteurs pertinents de qualité des soins.

En somme, si le coût économique de la santé des soignants nous impose d'intégrer la prévention des risques au pilotage gestionnaire des établissements, l'intrication entre qualité des soins, santé des soignants et performance nous enjoint à aller plus loin vers un mode de pilotage intégré de tous ces enjeux. Dans cette perspective, piloter la performance par la QVT est aujourd'hui affiché par les tutelles. La Haute Autorité de Santé (HAS) définit la QVT comme un processus organisationnel participatif : « Elle fait valoir que la perception qu'ont les salariés de la qualité de vie au travail dépend de leur capacité à s'exprimer et à agir sur le contenu de leur travail. Elle met en avant le rôle des salariés et de leurs représentants en tant qu'acteurs de la construction des solutions proposées, notamment organisationnelles, aux côtés des directions, de l'encadrement et des experts. En cela, c'est un objet à part entière des relations sociales dans l'entreprise » (HAS, 2013, p 35).

Piloter la performance par la QVT revient donc à piloter dans et par la concertation, de manière à donner aux salariés un contrôle réel sur leur contexte de travail. L'idée au cœur de ce changement de paradigme gestionnaire prend sa source dans les années 1970 et les travaux de psychologie et de gestion sur la motivation et l'empowerment : dès lors que l'on donne plus de latitude et de support aux collectifs dans la définition de leur travail, on augmente le niveau d'identification et d'implication, au service de la performance et du bien-être. Une telle réorganisation hospitalière suppose un véritable virage structurel et culturel, tant elle interroge la distribution du pouvoir dans l'établissement et la représentation que chacun (directeur, cadre, médecin, soignant) se fait de son rôle.

Deux questions se posent alors : (1) comment peut-on accompagner les organisations dans cette évolution voulue par la HAS qui sous-tend un changement structurel (horizontalité, agilité, participation, etc..) et culturel (représentation que les directeurs et les salariés se font de leurs rôles, et les pratiques sociales afférentes) ; et (2) comment mesurer l'impact d'un tel accompagnement.

L'ambition du projet PREPS CHRYSALIDE est de répondre à ces deux enjeux dans un design d'étude expérimentale. C'est-à-dire (1) de proposer une méthode pour la transition vers un « pilotage de la performance par la QVT » pensé à partir des sciences sociales (psychologie sociale, sociologie, gestion), et (2) de tester son effet contrôlé à 1 an et à 2 ans dans un PHU, notamment sur l'empowerment, les conditions de travail, la santé au travail, la qualité des soins, et le présentisme.

Notre équipe est structurée autour d'un comité scientifique associant des professionnels issus des sciences sociales (psychologie du travail, psychologie sociale, management), des sciences médicales (médecine du travail, santé publique) et des statistiques. Nous travaillons actuellement sur une série d'études pilotes, visant à préparer le lancement de CHRYSALIDE à l'horizon 2018.

Pour toute information complémentaire sur le projet et/ou pour accéder à la bibliographie, contactez l'équipe via l'adresse : jules.gauvin@chu-nantes.fr

Porteur du projet :

[M. Baptiste Cougot](#), psychologue social, service de Santé au Travail

Equipe :

[Nicolas Gillet](#), coordinateur en sciences sociales

[Jules Gauvin](#), coordinateur d'étude

[Ghozlane Fleury-Bahi](#), méthodologiste

[Leïla Moret](#), méthodologiste

[Dominique Tripodi](#), coordinateur médical



Randomized double-blind study on the benefit of spironolactone for treating acne of adult woman - FASCE

Le PHRC FASCE sur l'action de la spironolactone sur l'acné de la femme adulte comparée aux traitements actuels, n'était au départ qu'une RNI que l'un de nos jeunes internes-chercheurs avait réalisée sur des données rétrospectives de patientes acnéiques traitées par ce médicament au sein du service de dermatologie de notre CHU.

La spironolactone, un diurétique utilisé pour l'hypertension, montre une efficacité clinique sur l'acné de la femme adulte. Elle est utilisée hors AMM par de nombreux praticiens en Europe ou aux USA, mais à part quelques cas publiés, aucun essai clinique multicentrique randomisé n'a encore été réalisé.

L'étude RNI réalisée au sein du service du Pr Dréno, mise au point grâce à la collaboration étroite entre l'équipe de recherche clinique et les médecins du service de Dermatologie, la cellule de coordination du CIC et la cellule RNI du département Promotion, a permis de poser les fondations de ce PHRC, première étude randomisée au monde sur l'utilisation de la spironolactone dans l'acné de la femme.

Lors de la rédaction de la lettre d'intention, un point limitant envisagé était la vision des experts : en effet l'acné n'est pas une pathologie mettant en jeu le pronostic vital et n'est donc pas un problème de santé publique considéré prioritaire. Cependant l'acné a des conséquences importantes sur la vie sociale des patients atteints. De plus, le traitement habituel est basé sur l'utilisation d'antibiotiques qui entrent dans le cadre de l'alerte de l'OMS sur la résistance des bactéries du fait de l'utilisation fréquente de ces derniers.

Ce PHRC sera réalisé dans les centres hospitaliers appartenant à l'Institut de Dermatologie Grand Ouest (IDGO) dont le Pr Dréno est le coordonnateur.

L'objectif principal est de confirmer l'efficacité clinique de la spironolactone dans l'acné de la femme adulte en vue d'étendre son AMM et permettre son utilisation par l'ensemble des dermatologues.

Porteur du projet :

Pr Brigitte Dréno, service d'Onco-dermatologie

Contact : amir.khammari@chu-nantes.fr

Perioperative administration of corticosteroids on postoperative outcome after major surgery - PACMAN

Depuis des décennies, les glucocorticoïdes (GC) sont utilisés à forte dose pour leurs propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives. Pourtant, lorsqu'ils sont utilisés à faible dose, les GC améliorent le pronostic des patients en choc septique suggérant des effets immunomodulateurs favorables même en cas d'infections bactériennes. Nous avons étendu ce concept en émettant l'hypothèse que les GC administrés à faible dose pouvaient diminuer le nombre d'infections bactériennes qui représentent la complication la plus fréquente chez les patients présentant une agression aiguë nécessitant une hospitalisation en réanimation (traumatisme sévère, choc septique, chirurgie majeure). Ainsi, nous avons démontré, dans deux études multicentriques randomisées, publiées dans le JAMA et le Lancet Respiratory Medicine que les GC à faible dose diminuaient le nombre de pneumopathies bactériennes chez des patients polytraumatisés surtout si un traumatisme crânien grave était associé au polytraumatisme. Ces données ont montré pour la première fois que les GC à faible dose, en régulant l'inflammation exacerbée, peuvent prévenir les infections bactériennes secondaires à un traumatisme sévère. La réponse inflammatoire exacerbée survenant après une chirurgie majeure est responsable de défaillances d'organes et d'infections



secondaires compliquant l'évolution des patients chirurgicaux et pouvant même conduire à leur décès.

Grâce à l'obtention d'un PHRC national en 2016, nous allons donc tester l'hypothèse que les GC à faible dose peuvent diminuer le nombre de complications post-opératoires et d'infections secondaires, dans une étude nationale multicentrique randomisée, en double aveugle comprenant plus de 1000 patients. La question est importante : en effet, 25 services d'Anesthésie-Réanimation dans 22 CHU vont participer à ce travail en collaboration avec les services de chirurgie.

Trois CLCC (centres de lutte contre le cancer) et 4 établissements privés sont également impliqués. Si notre hypothèse est validée, les retombées peuvent être majeures au niveau mondial considérant

le coût très modique, la simplicité d'utilisation et le taux faible d'effets secondaires associé à l'utilisation des GC à faible dose.

Porteur du projet :

Pr Karim Asehnoune, chef du service d'Anesthésie, Réanimation chirurgicale, Hôtel Dieu/HME

Contact : karim.asehnoune@chu-nantes.fr

POCA

Etude prospective, multicentrique, randomisée, contrôlée en double aveugle sur la prophylaxie des pouchites récidivantes après une transplantation de microbiote fécal dans la rectocolite hémorragique avec anastomose iléo-anal.

La rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) traitée médicalement par des corticoïdes, des aminosalicylés, des immunosuppresseurs et des biothérapies. Cependant, près d'un tiers des patients atteints de RCH nécessiteront une chirurgie en raison d'une colite fulminante, de dysplasie ou cancer colique ou encore d'une maladie réfractaire aux traitements médicaux. La coloproctectomie avec anastomose iléo-anale est actuellement l'intervention chirurgicale standard. La complication la plus fréquente à long terme est la pouchite, qui est une inflammation d'étiologie indéterminée du réservoir iléal. Les symptômes de la pouchite sont l'augmentation de la fréquence des selles, des selles sanglantes, les urgences défécatoires, les épisodes d'incontinence anale, des douleurs abdominales, de la fatigue, et de la fièvre. La prévalence de la pouchite varie entre 23 à 46%, avec une incidence annuelle allant jusqu'à 40%. Bien que la majorité des cas initiaux de pouchite soit facilement gérée par de courte cure d'antibiotiques, dans environ 5 à 15% des cas, l'inflammation du réservoir devient chronique avec très peu de traitements alors disponibles.

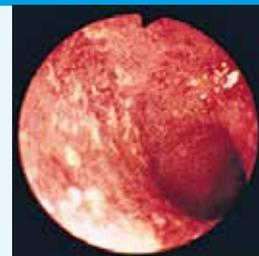
La transplantation de microbiote fécal (TMF) est une nouvelle approche thérapeutique qui consiste à transférer une flore intestinale normale provenant d'un donneur sain à un patient

ayant une maladie potentiellement en rapport avec une altération marquée du microbiote intestinal ou dysbiose. La TMF a été largement utilisée dans les colites récidivantes à *Clostridium difficile* et a récemment gagné en popularité pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Par ailleurs, des études antérieures ont confirmé que la modification de composition de la flore intestinale par des antibiotiques, des probiotiques et des prébiotiques permettait de traiter des épisodes aigus de pouchite chez des patients initialement atteints de RCH. Cependant, il n'existe actuellement aucun traitement efficace établi pour la pouchite chronique dépendante aux antibiotiques. Dans ce contexte, nous souhaitons avec l'étude POCA, randomisée en double aveugle, évaluer le délai moyen de rechute dans la pouchite chronique récidivante après TMF par voie basse par rapport à une transplantation placebo en incluant une quarantaine de patients sur une période de 3 ans issus de 10 CHU français. Nous espérons recruter nos premiers patients dès septembre 2017.

Porteur du projet :

Dr Caroline Trang-Poisson, service de Gastro-entérologie, Hôtel Dieu

Contact : caroline.trang@chu-nantes.fr



« A phase III randomized, blind, double dummy, multicenter study assessing the efficacy and safety of IV thrombolysis

(alteplase) in patients with acute central retinal artery occlusion »

THEIA : un PHRC national en neurologie vasculaire

Dans la mythologie grecque, l'attribut de la déesse THEIA est l'œil. Elle symbolise ainsi parfaitement l'objet de cette étude : sauver et restituer la vue.

THEIA est l'acronyme de « THrombolysis in acutE central retinal Artery occlusion », thrombolyse dans l'occlusion aiguë de l'artère centrale de la rétine (OACR). THEIA est une étude multicentrique, randomisée, évaluant l'efficacité et la sécurité de la thrombolyse par voie IV versus aspirine dans l'OACR.

Souvent dénommée AVC de l'œil, l'OACR est une cause rare de cécité, le plus souvent définitive. Il s'agit d'un accident vasculaire dans le territoire d'une des branches de l'artère carotide, artère destinée au cerveau.

L'originalité de l'étude THEIA est de proposer la recanalisation de l'artère centrale de la rétine dans les 4h30 qui suivent la perte de la vision, sur le modèle du traitement par thrombolyse des infarctus cérébraux, et en accord avec les données expérimentales sur la résistance à l'ischémie des cellules de la rétine. Cette étude ambitieuse, qui se déroulera dans 18 centres en France, va nécessiter la mise en place d'une filière d'urgence ainsi qu'une collaboration étroite entre ophtalmologistes pour le diagnostic en urgence et neurologues pour le traitement par thrombolyse dans les unités neuro-vasculaires. Elle permettra également de définir le parcours médical des patients victimes de cette cécité d'origine vasculaire.

L'ambition de l'étude THEIA est de démontrer l'efficacité sur l'acuité visuelle à un mois, et la sécurité de cette approche en urgence.

Ce PHRC n'aurait pu aboutir sans l'enthousiasme et le professionnalisme de l'équipe à mes côtés : Laetitia Barbin et Cécile Préterre, Julie Le Baron, Pierre Lebranchu, Mathieu Sévin et Solène de Gaalon.

Porteur du projet : Dr Benoit Guillon, service de Neurologie, responsable de l'Unité Neuro Vasculaire

Contact : benoit.guillon@chu-nantes.fr

- TDM de CTRL H24 : RAS
- Mise sous aspirine
- Bilan diagnostique : lésions athéromateuses carotidiennes
- Consultation OPH 36h : AV 1.6/10⁶ P28



Paleur de la papille. A claires, V foncées. A sont greles; 1 A du champ nasal occlus puis fine (flux laminaire). Aspect pommelé a disparu : blanc crémeux = oedeme. Centre préservé : para foveolaire



« Multicentre and randomized study of MITRACLIP® transcatheter mitral valve repair in patients with severe primary mitral regurgitation eligible for high-risk surgery » MITRA HR

L'insuffisance mitrale (IM) est une fuite de la valve mitrale qui entraîne un reflux anormal de sang du ventricule gauche vers l'oreillette gauche lorsque le ventricule se contracte. C'est la 2^e valvulopathie en fréquence et la chirurgie cardiaque demeure le traitement de référence. Depuis 2012, une technique alternative percutanée est apparue : la réparation bord à bord par le dispositif MitraClip® fabriqué par le groupe Abbott. Avec une centaine de patients traités, le CHU de Nantes s'est positionné depuis plusieurs années comme un leader français de cette technique.

Le remboursement en France depuis 2016 ne concerne que les patients contre-indiqués au traitement chirurgical conventionnel. Mais aucune place n'est actuellement donnée au MitraClip® chez les patients non contre-indiqués formellement mais à risque opératoire élevé. C'était donc devenu une urgence pour notre équipe constituée du Dr Piriou (échocardiographe), du Dr Al Habash (chirurgien cardio-thoracique) et de moi-même, cardiologue interventionnel, de démontrer que le Mitraclip pouvait être utilisé avec un bénéfice identique mais une meilleure sécurité chez

ces patients à haut risque opératoire. L'essai clinique devenait donc incontournable ! Notre trio s'est donc réuni pour travailler, entouré d'un groupe d'experts locaux et nationaux, sur le projet d'une étude clinique comparant dans cette population la chirurgie conventionnelle au Mitraclip.

Cette collaboration a permis d'obtenir en décembre 2016 un financement d'1,2 Million d'euros dans le cadre du PHRC National intitulé Mitra HR (High Risk) .

Actuellement, nous sommes dans les démarches administratives et espérons ouvrir les 20 centres et inclure le premier patient en octobre 2017. Nous avons hâte de commencer, notre objectif étant de démontrer la non-infériorité du Mitraclip par rapport à la chirurgie pour ces patients à haut risque opératoire et donc de changer les guidelines françaises et européennes de prise en charge de ces patients.

Porteur du projet :

Pr Patrice Guérin, Clinique cardiologique et des Maladies Vasculaires, Unité de Cardiologie interventionnelle
Contact : patrice.guerin@chu-nantes.fr

Amélioration des comportements peropératoires des personnels pour prévenir les complications post-opératoires : le projet ARIBO²



Le bloc opératoire (BO) apparaît comme le principal lieu d'événements indésirables graves à l'hôpital. L'étude interventionnelle ARIBO² a pour objectif général d'optimiser les mouvements et la discipline des professionnels des blocs opératoires (BO) en vue d'améliorer la qualité des soins, la sécurité du patients au BO et de prévenir les complications post-opératoires (CPO).

Le projet ARIBO² se base sur une approche pragmatique de prévention de l'origine exogène des CPO à l'aide de nouveaux outils connectés et de communication pour la sensibilisation des équipes. L'intervention menée grâce à des outils de nouvelles technologies permettra le monitoring des mouvements et du niveau sonore, et sera associé à des techniques de changement de comportements inspirées de celles utilisées en sciences humaines et sociales.

Sous l'impulsion du Dr G. Birgand, la technologie proposée a déjà fait l'objet d'un développement depuis Janvier 2016 et est d'ores et déjà opérationnelle. Le projet se fonde sur la collaboration d'experts dans les disciplines de la santé publique (L. Moret), de l'analyse des bases de données PMSI (L. Grammatico-Guillon, N. Mauduit), de la chirurgie (F. Gouin), de la méthodologie (B. Giraudeau), de l'ingénierie (E. Fleury) et de l'Hygiène Hospitalière (JC Lucet, D. Lepelletier et G. Birgand).

De par la méthodologie employée (essai randomisé en cluster) et la spécialité chirurgicale sélectionnée (chirurgie

orthopédique avec peu de CPO), les calculs d'effectifs estiment le nombre d'inclusions nécessaires à 17 760 patients. La très grande majorité du recueil de données et l'évaluation des critères de jugement seront effectués de manière automatisée par l'intermédiaire des bases PMSI grâce à des algorithmes de routines.

Le projet ARIBO² permettra de :

- mieux comprendre les comportements des personnels et l'organisation des blocs opératoires,
- construire des interventions/innovations permettant d'optimiser la discipline des personnels en accord avec le contexte et les contraintes de l'activité chirurgicale,
- établir un standard de bonnes pratiques comportementales au bloc opératoire,
- évaluer l'impact de mesures simples d'amélioration des comportements sur la sécurité du patient au bloc opératoire.

Une diminution ne serait-ce que modeste du taux de CPO comme les ISO aurait des conséquences importantes en termes de santé publique et financiers, et de nature à faire évoluer la perception et les mesures de prévention des risques peropératoires.

Porteur du projet :

Dr Gabriel Birgand, Direction de la qualité, des risques et de l'évaluation
Contact : gabriel.birgand@chu-nantes.fr



Evaluation of occipital nerve stimulation in intractable occipital neuralgias: a multicentric, randomized, controlled study

StimO

La névralgie occipitale, ou névralgie d'Arnold est une pathologie pouvant représenter jusqu'à 4,7% de la population. Celle-ci est caractérisée par des douleurs en éclair à l'arrière du crâne jusqu'à l'œil et descendant sur l'épaule. Les traitements classiques comprennent antalgiques, anti-inflammatoires, kiné et infiltration et/ou rhizolyse. 30% des névralgies occipitales ne répondent pas à ce traitement et deviennent chroniques et réfractaires. Les patients sont alors particulièrement invalidés avec arrêts de travail itératifs, consommation d'antalgiques forts. Une prise en charge multidisciplinaire sur centre de la douleur est alors indiquée.



Une stimulation transcutanée est alors posée à l'arrière du crâne en rasant et si cette dernière permet une diminution de 30% de la douleur, alors cette stimulation externe est remplacée par une électrode posée sous la peau en regard du nerf d'Arnold et reliée à un générateur placé sous la peau au niveau du flanc (stimulation occipitale). Cette technique de stimulation occipitale semble apporter de bons résultats dans les algies vasculaires de la face, la migraine et dans les névralgies occipitales. Cependant, aucune étude randomisée, contrôlée n'a été publiée à ce jour dans la névralgie occipitale. Notre projet accepté au PHRC 2016, vise à démontrer l'efficacité de la stimulation occipitale dans les névralgies d'Arnold réfractaires. Cette étude sera réalisée avec la collaboration de 7 autres centres nationaux, permettant le recrutement de 70 patients sur 24 mois.

Si les résultats de l'étude sont positifs, cela permettra de proposer aux patients atteints d'une névralgie occipitale rebelle et invalidante, insuffisamment contrôlée par les traitements antalgiques et la prise en charge sur centre anti-douleur, de bénéficier d'un traitement peu invasif, permettant une reprise du travail et la diminution des traitements médicamenteux source d'effets secondaires non négligeables.

Le centre de Nantes a déjà implanté 80 patients depuis 2010 avec des résultats bons en termes de douleur (diminution de plus de 50% de la douleur dans 78% des cas) et de traitement (diminution de 50% du traitement chez tous les patients) (article soumis à J.neurosurgery). Nous espérons avec ce PHRC conforter ces résultats.

Porteur du projet : Dr Sylvie Raoul, service de Neurochirurgie, Centre Fédératif Douleur. Contact : sylvie.raoul@chu-nantes.fr

DOLVAX

Efficacité d'un dispositif ludique alliant froid et vibrations sur la prévention de la douleur induite par les soins chez l'enfant au centre de vaccinations : étude comparative, contrôlée, randomisée, multicentrique

Financé par un Programme Hospitalier de Recherche Infirmière et Paramédicale (PHRIP), le projet DOLVAX est porté par Mme Katia Lescop, infirmière soutenue par l'équipe du Centre de vaccination du CHU NANTES, où elle exerce, en collaboration avec deux autres centres hospitaliers de la région.



Ce projet a pour objectif d'évaluer l'efficacité d'un nouveau dispositif ludique - nommé Buzzy - alliant vibrations, froid et distraction, sur la prévention de la douleur induite par les soins (injection de vaccin et ponction veineuse) chez l'enfant au centre de vaccinations. La douleur ressentie par l'enfant lors de ces soins peut avoir des conséquences sur sa perception ultérieure de la douleur. Elle peut conduire à l'apparition d'une phobie des aiguilles, compliquant la suite de la prise en charge, pour l'enfant et l'équipe soignante. Par rapport aux méthodes habituellement utilisées pour la prévention de la douleur, ce dispositif présente de nombreux avantages : une facilité d'utilisation, un moindre coût, pas de nécessité de prescription médicale, un gain de temps infirmier mobilisé pour le soin et la possibilité d'une utilisation à large échelle en médecine de ville. La mise en place d'un projet de recherche en soins infirmiers présente des contraintes : c'est une démarche nouvelle pour des équipes infirmières qui bien qu'expérimentées ne sont pas formées à la recherche clinique. Dolvax n'y a pas échappé. Par ailleurs, la mise en place d'une telle étude au sein d'une structure qui n'a pas pour mission

première de faire de la recherche soulève des problèmes organisationnels et de ressources humaines : cela induit une organisation particulière des ressources avec la nécessité de pouvoir détacher du temps pour l'infirmière impliquée dans le projet de recherche.

Néanmoins, malgré ces problématiques d'organisation et de gestion, la mise en place d'un tel projet est une réelle opportunité à bien des égards. C'est la possibilité de développer des compétences en recherche et de pouvoir répondre à une question soignante sous l'angle scientifique, avec un objectif de bénéfice direct pour les jeunes patients. Ce projet permet également d'insuffler un réel dynamisme aux équipes impliquées qui se mobilisent et se fédèrent autour d'un projet commun, mettant en avant les compétences et connaissances issues de leurs années d'expérience dans le soin.

Enfin, les équipes bénéficient de l'aide efficace et adaptée de la cellule de recherche en soins paramédicaux du CHU de Nantes. Ainsi, les équipes auront un soutien et un suivi adapté tout au long de ce projet.

Les premières inclusions sont prévues pour septembre 2017.

Porteur du projet :

Mme Katia Lescop, infirmière, Centre de vaccination

Contact : sabrina.lebouter@chu-nantes.fr

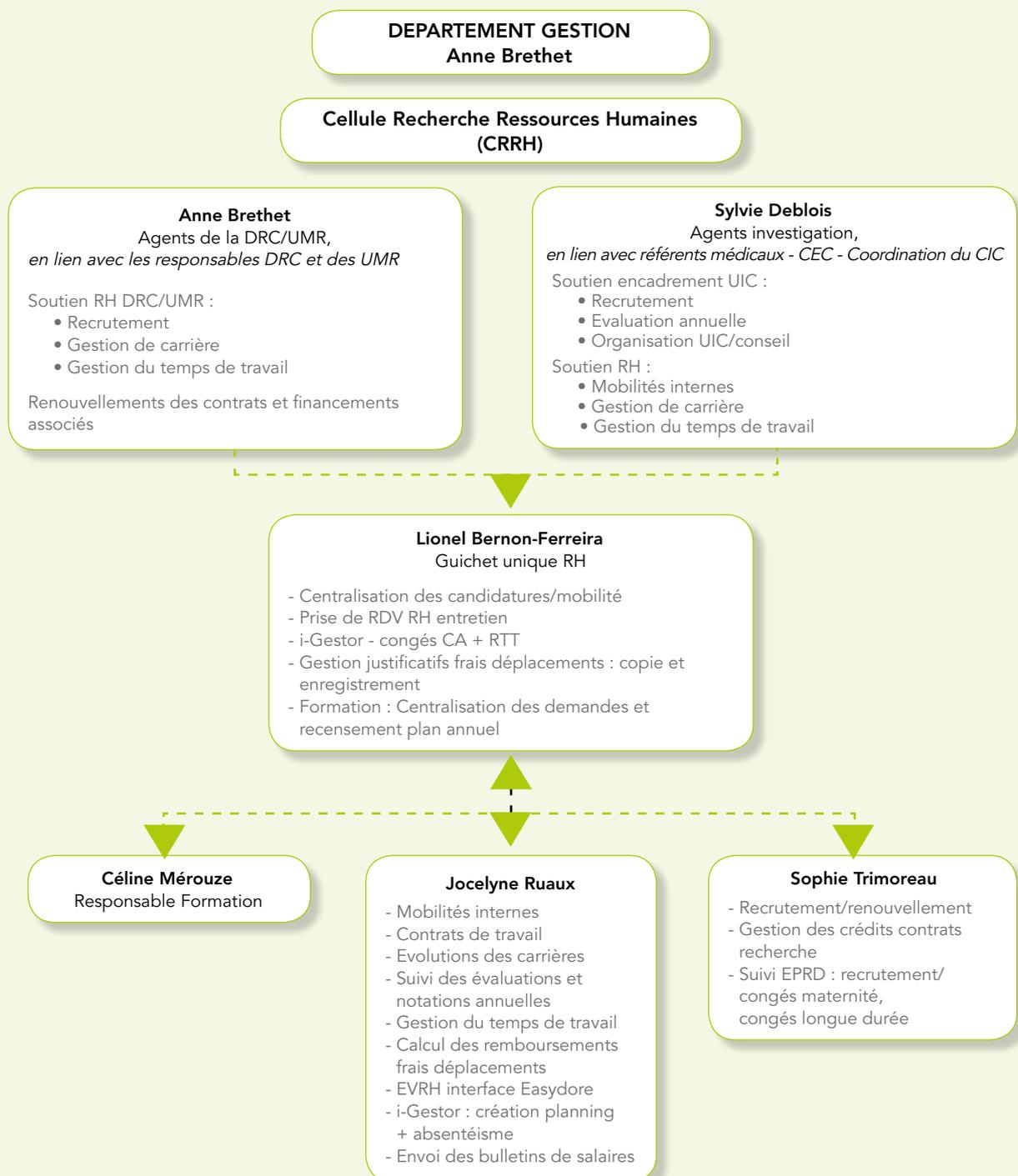
Cellule Recherche Ressources Humaines

La direction de la recherche a souhaité recentrer les missions ressources humaines du personnel recherche autour d'une cellule unique : la cellule recherche ressources humaines (CRRH).

Placée sous la responsabilité d'Anne Brethet et de Sylvie Deblois, cette cellule a pour but d'apporter aux équipes un soutien et des interlocuteurs dédiés, que ce soit dans les process de recrutement, d'encadrement, de suivi des carrières, de formation...

Un guichet unique a été créé à cet égard : BP-crrh@chu-nantes.fr

Des ateliers RH seront organisés régulièrement avec les coordinateurs d'études cliniques et/ou les responsables d'équipe afin d'échanger sur les questions ou problématiques ressources humaines du personnel recherche.





Ulysse Recherche : En Marche !

En janvier 2016, quelques mois après le déploiement de Millénium dans les premières unités de soin, un groupe projet spécifique SI recherche associant des médecins, la direction de la recherche (DR) et la direction des services numériques (DSN) s'est mis en place. Une gouvernance a été constituée avec d'une part, un comité opérationnel mensuel dirigé par le Dr Sacher Huvelin (DR) et Mr Philippe Lecerf (DSN) et d'autre part, un comité stratégique semestriel dirigé par Mme Anne-Claire de Reboul (DR) et Mr Thomas Lechevallier (DSN).

Les enjeux

Les objectifs sont de développer un dossier recherche, intégré au dossier soin, répondant au mieux aux enjeux de la recherche clinique : être très concurrentiel au niveau national et international pour mener à bien les essais cliniques de grande envergure et répondre rapidement et efficacement aux besoins en termes de recrutement des patients dans un essai clinique.

En pratique

Le comité opérationnel a mis en place des groupes de travail, composés de TEC, CEC, IRC, ARC de la DRCI et de plusieurs UIC, des différents sites hospitaliers du CHU. Ces groupes de travail sont coordonnés par Charlène Duchesne, responsable qualité (DR), et Marina Blanchard, expert métier recherche (DSN).

Il s'agit des groupes GP1: Vue « recherche clinique » sur le dossier patient, GP2 : Gestion des circuits (Biologie-Médicaments-Imagerie), GP3 : Gestion du protocole d'étude et GP4 : Faisabilité et screening des patients.

Le dossier recherche, c'est quoi ?

Le dossier recherche permet pour chaque étude de constituer un « flow Chart » intégré dans Millenium sous forme d'un « powerplan », c'est-à-dire une planification détaillée des différentes visites. Les liens se feront à terme automatiquement entre Millenium et Easydore pour d'une part, recueillir les informations administratives de chaque étude et d'autre part, prendre en compte l'activité réalisée, sans que les UIC n'aient plus besoin de renseigner les inclusions ou les actes dans Easydore. L'idée est que Millenium soit l'outil principal des équipes d'investigation et permette une gestion complète des études, sans double saisie.

Par ailleurs, dès lors qu'un patient est inclus dans un essai, il est identifié dans le dossier patient comme participant à un essai clinique. Cette information sera partagée avec l'ensemble des professionnels du CHU en charge potentielle du patient.

Où en sommes-nous ?

Le projet passe désormais en phase de déploiement sur 3 UIC pilotes (Thorax/endocrinologie, Urgences et Médecine intensive réanimation). Dans chaque UIC pilote, un trinôme va être identifié : un médecin référent recherche, un personnel non médical recherche et un médecin référent Millenium soin.

Les objectifs de cette phase pilote sont d'ajuster le paramétrage du dossier recherche dans ces UIC en tenant compte et en corrigeant les problématiques pratiques qui seront rencontrées. Une fois cette phase consolidée, le dossier recherche pourra être déployé dans les autres UIC, courant 2018.

Quels impacts attendus ?

L'intégration d'un dossier recherche spécifique au sein du dossier patient informatisé permet les améliorations suivantes :

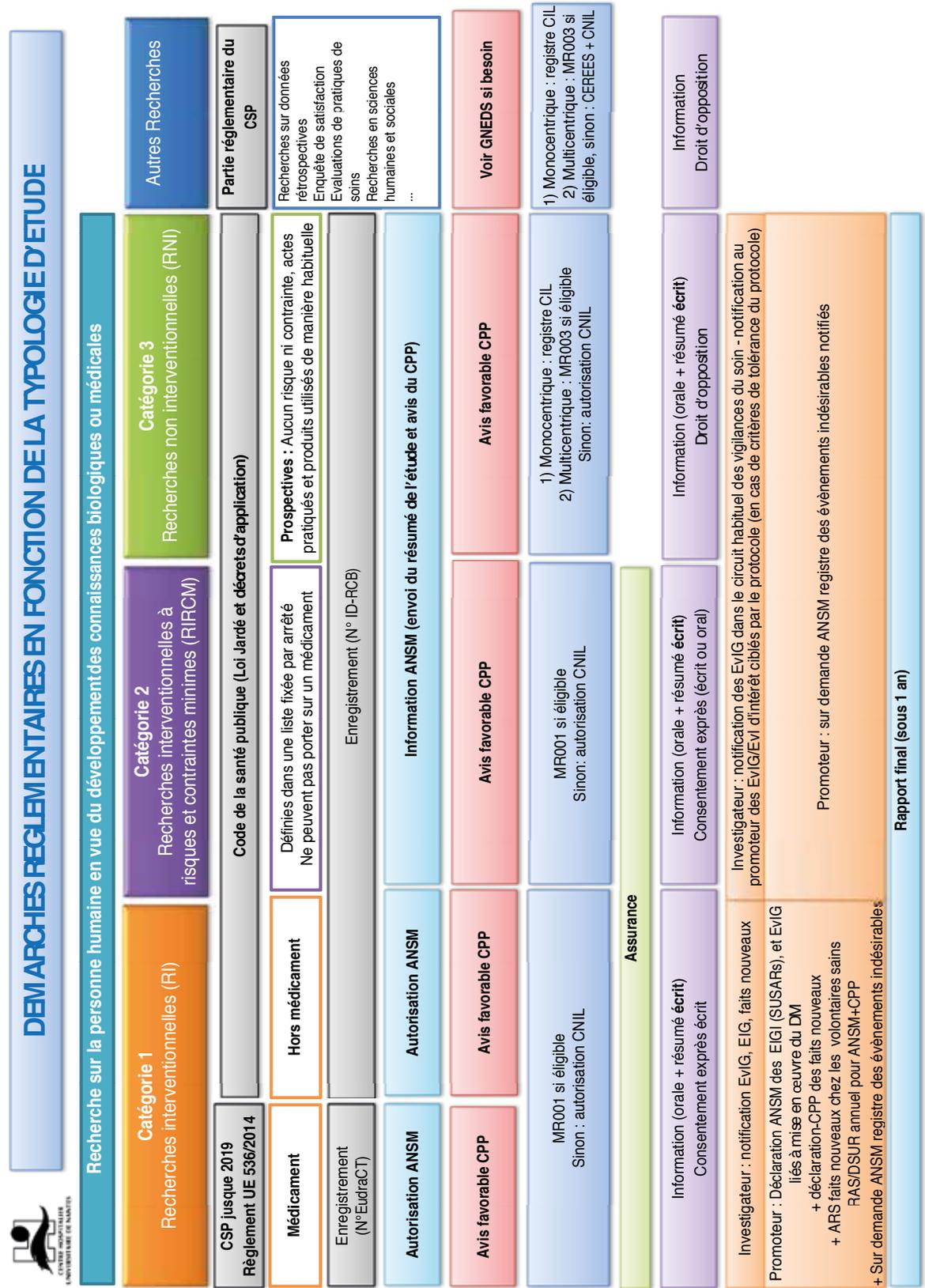
- information de la participation d'un patient à un essai clinique, ce qui sécurise le parcours patient,
- traçabilité automatique des actes et visites réalisés (conformité BPC), dans un même outil (gain de temps pour l'équipe de recherche clinique).

Enfin, l'outil de requêtage intégré, pour la faisabilité et le screening, sera évalué dans les semaines à venir.

Dr Sylvie Sacher-Huvelin

Démarches réglementaires en fonction de la typologie d'étude

La loi Jardé et ses décrets d'application sont venus modifier les typologies de recherche. Les impacts sur les démarches réglementaires vous sont expliqués au travers du schéma ci-après.



UIC de G erontologie clinique



Dirigée par le Professeur Laure de Decker, l'équipe se compose d'une CEC (Christelle Dibon) et de deux IRC (Carole Agasse et Pam la Hublain).

Les diff erents services du pôle de g erontologie clinique (centre ambulatoire, courts séjours, SSR, EHPAD)  tant répartis géographiquement sur diff erents établissements du CHU (Hôpital Bellier, Hôtel Dieu, Pirmil, HGRL, La Seilleraye, Beauséjour), l'UIC, basée à l'hôpital Bellier, se déplace régulièrement sur les diff erents sites, au gré des inclusions et suivis des sujets âgés dans les protocoles de recherche.

Axes de recherche – Partenariats

Le pôle dispose d'un CMRR (Centre Mémoire Ressource et Recherche) gériatrique et d'une équipe mobile de gériatrie (gériatres et infirmières pouvant être sollicités par tous les services du CHU pour des évaluations et suivis gériatriques). Cette spécificité a permis le développement des premiers axes de recherche du pôle que sont le déclin cognitif (dont la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées) et l'oncogériatrie.

La g erontologie étant une discipline transversale, des axes de recherche se sont affirmés au fil des partenariats développés au sein du CHU (cardiologie, hématologie, endocrinologie, ORL/stomatologie, santé publique / médecine du travail), avec l'Université de Nantes (Microbiote Host Antibiotic Resistance - MiHAR, Laboratoire Motricité, Interactions, Performance - EA 4334, CNRS / IRCCyN), l'Université de Minneapolis et des associations promouvant la recherche (Gérontopôle des Pays de la Loire, ONCOPL / UCOG PL, AGREE).

L'UIC travaille à la conception et la réalisation d'études visant à améliorer le parcours de soins et la prise en charge thérapeutique des sujets âgés :

- détermination de facteurs / profils prédictifs du déclin cognitif (dont microbiote intestinal),
- détermination de facteurs / profils prédictifs de l'hypoglycémie chez le diabétique de type II  g ,
-  tude de l'efficacité / tolérance de compléments alimentaires et traitements contre le déclin cognitif,
-  tude de l'efficacité / tolérance de traitements dans les pathologies cardiovasculaires,
- impact des spécificités cliniques des sujets âgés (dont les comorbidités et la fragilité) sur les décisions thérapeutiques, sur l'iatrogénie médicamenteuse et l'observance médicamenteuse (en particulier en oncologie),

- enquêtes sur la prise en charge du sujet  g  en médecine de ville.

L'UIC est également impliquée dans des études dont l'objectif est de favoriser le maintien à domicile des sujets âgés (notamment prévention des chutes) et, plus largement, de les aider à conserver leurs capacités intellectuelles et physiques :

- impact du vieillissement sur les réponses motrices du membre inférieur,
- détermination de profils prédictifs de chutes (impact du vieillissement sur le mécanisme liant fonction cognitive et fonction motrice),
- robot à destination des séniors (remédiation cognitive et motrice),
- validation de l'efficacité d'un coaching téléphonique par un kinésithérapeute,
- efficacité de l'activité physique adaptée au sujet  g ,
- développement de stratégies de dépistage de pathologies associées à l'âge (ex : DMLA).

Au travers de ces thématiques, l'UIC intervient aussi bien sur des protocoles interventionnels qu'observationnels, à dimension locale ou internationale, incluant des sujets sains ou des patients âgés.

Objectifs 2017

Cet automne, l'UIC va lancer sa cohorte oncogériatrique régionale. Cet outil servira de base à de nombreux travaux sur le patient  g  qui permettront, à terme, d'évaluer la capacité prédictive de facteurs clinico-biologiques en lien avec le vieillissement en termes de choix du traitement à initier, d'échec thérapeutique, de survenue de toxicités et d' v nements intercurrents en cours de traitement, de qualité de vie, de mortalité précoce et de survie.

De nouveaux partenariats sont en discussion entre la g erontologie clinique et d'autres services afin de continuer à améliorer la prise en charge des patients âgés au CHU de Nantes.

En parallèle à cette démarche institutionnelle, la g erontologie clinique essaie de sensibiliser l'industrie à la nécessité de développer des produits adaptés aux spécificités du sujet  g .

Contact : christelle.dibon@chu-nantes.fr

Analyse d'Impact Budgétaire (AIB) : Actualisation du Guide Méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS) - Novembre 2016

Qu'est-ce que l'analyse d'impact budgétaire (AIB) ?

L'AIB est un outil d'analyse économique qui vient s'ajouter aux évaluations médico-économiques (EME) ⁽¹⁾.

L'EME vise, dans un premier temps, à renseigner l'efficacité d'une nouvelle intervention de santé. Elle répond à la question « cela en vaut-il la peine ? ». Pour estimer l'efficacité, on évalue si la nouvelle intervention est plus coût-efficace que la stratégie de référence, en tenant compte d'une certaine disposition à payer de la société, par exemple dans le cadre d'une analyse coût-efficacité (ACE) ou coût-utilité (ACU).

Dans un second temps, s'il est établi que la nouvelle intervention à l'étude est efficace, l'AIB vise à renseigner sur l'impact financier de son adoption en répondant à la question « cela est-il financièrement soutenable ? ». On cherche alors à réaliser une prévision purement financière par rapport aux capacités budgétaires d'une structure, en termes de surcoûts ou d'économies réalisés du fait de l'utilisation de la nouvelle intervention.

Exemple d'utilisation de l'AIB à l'échelle nationale

Le virus de l'hépatite C (VHC) toucherait près de 360 000 personnes en France en 2014 dont 60% sont effectivement diagnostiquées. Les antiviraux d'action directe (AAD) ont récemment montré leur efficacité clinique dans l'inhibition de la réplication virale du VHC et leur efficacité (avis HAS 15/05/2014) ⁽²⁾.

Une AIB réalisée du point de vue de l'Assurance Maladie, en 2015, sur les AAD, a permis :

- de montrer que leur diffusion aurait un fort impact sur les dépenses de santé nationalement en raison de la taille de la population concernée,
- d'anticiper et de planifier les besoins financiers, les besoins en ressources de santé,
- de choisir ainsi un rythme adapté de diffusion des AAD sur le territoire, sur plusieurs années.

Dans quel cadre doit-on réaliser une AIB ?

En 2017, il n'existe pas d'exigence réglementaire à réaliser une AIB. Cependant, elle est encouragée par la HAS lorsque la stratégie étudiée a potentiellement un fort impact sur les dépenses de santé attendues, sur le mode de prise en charge et/ou le système de santé.

Cas particulier 1 : Dans le cadre des appels d'offres nationaux de type PRME (Programme de Recherche Médico-économique) de la DGOS, la réalisation d'AIB est nécessaire secondairement à une ACE/ACU pour que le projet soit éligible ⁽³⁾.

Cas particulier 2 : Les entreprises du médicament et fabricants de dispositifs médicaux (DM) doivent dans certains cas réaliser une AIB lors d'une soumission de dossiers d'efficacité à la HAS pour obtenir le remboursement de leur produit de santé ⁽⁴⁾.

Comment réaliser une AIB ?

La réalisation d'une AIB nécessite d'effectuer certains choix méthodologiques préliminaires, en suivant les recommandations de la HAS et de l'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) ^(4,5,6).

- **Perspective :** On souhaite savoir pour qui l'évaluation financière va être réalisée. C'est généralement le point de vue de la structure dont le budget est impacté qui est choisi. La HAS recommande en analyse principale de l'AIB de prendre la perspective de l'Assurance Maladie obligatoire (AMO) et d'autres perspectives peuvent être considérées en analyse secondaire comme le point de vue hospitalier.
- **Horizon Temporel :** La projection financière est réalisée sur plusieurs années, la durée choisie devant être cohérente avec la planification budgétaire du financeur et la vitesse de diffusion de l'intervention sur le marché. La HAS propose un horizon temporel de 3 à 5 ans pour le cas général.
- **Populations d'intérêt :** Deux populations sont déterminées: la population cible et la population rejointe. La population cible est la population éligible à l'intervention susceptible d'être traitée sur l'horizon temporel choisi, tandis que la population rejointe est la population éligible à l'intervention effectivement traitée par cette intervention.
- **Scénarios à comparer :** Alors que l'EME compare des interventions, l'AIB compare des scénarios de diffusion de combinaisons d'interventions. Les interventions concurrentes ou complémentaires de l'intervention à l'étude utilisées sont identifiées, leurs taux d'utilisation actuels et à venir sont estimés sur plusieurs années. Deux scénarios vont être comparés :
 - 1) l'un estimant les évolutions au cours du temps de l'utilisation des différentes interventions existantes SANS la nouvelle intervention que l'on souhaite étudier,
 - 2) l'autre étudiant l'évolution de ce même environnement AVEC la nouvelle intervention à l'étude introduite.
- **Critères de jugement :** On va évaluer les dépenses par scénario et la différence de dépenses entre les deux scénarios comparés (avec et sans l'intervention étudiée), soit en unités monétaires, soit en ressources économisées.
- **Modèle de l'AIB :** Le type de modèle de l'AIB est choisi en fonction des données épidémiologiques disponibles, du type de pathologie étudiée et de la complexité de sa prise en charge.
- **Coûts :** Les ressources de soins consommées sont identifiées, mesurées, quantifiées puis valorisées en unités monétaires, du point de vue du financeur, dans le système de santé considéré (voir fiche EME n°5).
- **Choix des données cliniques :** Les sources de données doivent être décrites et robustes (ex : essais cliniques randomisés, méta-analyses).
- **Actualisation :** Actualiser les coûts n'est pas nécessaire dans une AIB car cela ne permettrait pas de refléter le budget réel relatif à une année.
- **Présentation des résultats :** La présentation des résultats est structurée en différents tableaux descriptifs : populations, ressources consommées, interventions, coûts correspondants par scénario et par année.

- **Analyses de sensibilité** : La variabilité des résultats liée aux hypothèses formulées est évaluée par une analyse de sensibilité.

Exemple d'AIB publiée

Titre : Deuffic-Burban S et al. Cost-effectiveness and budget impact of interferon-free direct-acting antiviral-based regimens for hepatitis C treatment: the French case. *J Viral Hepat.* 2016 Oct ; 23(10) : 767-79. Epub 2016 May 4.

Perspective : Assurance Maladie

Horizon temporel : 5 ans

Population cible : Patients majeurs atteints d'hépatite C chronique (HCC), au stade de fibrose F0 à F4 ou cirrhose décompensée, en France, éligibles au traitement par les nouveaux antiviraux d'action directe (nAAD), avec priorité pour le stade \geq F3 et la cirrhose décompensée, puis F2, puis F0-1.

Population rejointe : Même population, ayant effectivement bénéficié du traitement par nAAD.

Scénarios à comparer :

*Sc. A : combinaisons de nAAD sans interféron pour tous les génotypes du virus (combinaison la plus chère et la moins chère).

*Sc. B (scénario coût-efficace) : combinaisons de nAAD sans interféron pour génotypes 1 et 4, et nAAD avec interféron pour génotypes 2 et 3 (combinaison la plus chère et la moins chère).

Type de Modèle : Markov

Identification, Mesure et Valorisation des ressources consommées

Coût des nAAD, coûts en lien avec les EIG, coûts en lien avec une anémie.

Sources des données cliniques : précédente publication sur la méthode.

Résultats

- **Taille de la population cible** : 86 500 patients en 2015 en France
- **Taille de la population rejointe** : Hypothèse : Max 20 000 patients/an, sur 5 ans : Sc. A = 83200 patients et Sc. B = 80600 patients (cf tableau 4).
- **Coût par génotype Sc. A** (cf fig 2) : Génotype1 = 2.3-4.4 milliards sur 5 ans.
- **Coût Sc. A** = 4.0-7.2 milliards et **Coût Sc. B** = 3.5-6.1 milliards sur 5 ans
- **Analyse de sensibilité** : hypothèses : 30 000 patients traités/ an sur 3 ans.

Conclusion : Quel que soit le scénario, le coût des nAAD sans interféron représente une charge budgétaire de 3.5 à 7.2 milliards sur 5 ans pour l'Assurance Maladie. Une diminution des prix des nAAD est souhaitée pour favoriser leur accessibilité.

Sources :

1. Haute Autorité de Santé. Analyse d'impact budgétaire : la HAS enrichit l'évaluation médico-économique des produits de santé. Brève Presse mise en ligne le 28/02/2017.
2. Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments anti-viraux à action directe (AAD). Recommandation du collège, Juin 2014.
3. Instruction N° DGOS/PF4/2016/382 du 9 décembre 2016 relative aux programmes de recherche sur les soins et l'offre de soins pour l'année.
4. Haute Autorité de Santé. Guide méthodologique. Choix méthodologiques pour l'analyse de l'impact budgétaire à la HAS. Novembre 2016.
5. Haute Autorité de Santé. Notice Utilisateurs. Format du rapport technique de l'analyse de l'impact budgétaire. Novembre 2016.
6. Sullivan SD, Mauskopf JA et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health.* 2014 Jan-Feb;17(1):5-14. doi: 10.1016/j.jval.2013.08.2291. Epub 2013 Dec 13.

Table 4 Budget impact analysis over 5 years for treating CHC-infected patients regardless of fibrosis stage (with priority given first to patients with fibrosis \geq F3 and décompensated cirrhosis, later to F, and finally to F-1), either with IFN-free new DAAs for all genotypes (scenario A), or with IFN-free for genotypes 1 and 4, and with IFN-based new DAAs for genotypes 2 and 3 (scenario B).

	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5	Over 5 Years
Scenario A						
Number of treated patients	19 600	18 900	18 800	15 400	10 500	83 200
• Treatment with the least expensive combination						
Cost/treated patient, €	50 600	48 900	47 000	46 400	46 400	48 100
Global cost, billion €	1.0	0.9	0.9	0.7	0.5	4.0
• Treatment with the most expensive combination						
Cost/treated patient, €	114 800	92 400	75 000	69 500	69 600	86 500
Global cost, billion €	2.2	1.7	1.4	1.1	0.7	7.2
Scenario B						
Number of treated patients	17 200	18 700	18 800	15 400	10 500	80 600
• Treatment with the least expensive combination						
Cost/treated patient, €	45 000	43 600	42 800	42 600	42 600	48 100
Global cost, billion €	0.8	0.8	0.8	0.7	0.4	3.5
• Treatment with the most expensive combination						
Cost/treated patient, €	104 700	80 800	65 600	60 900	60 900	86 500
Global cost, billion €	1.8	1.5	1.2	0.9	0.6	6.1

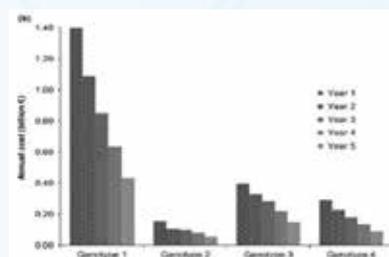
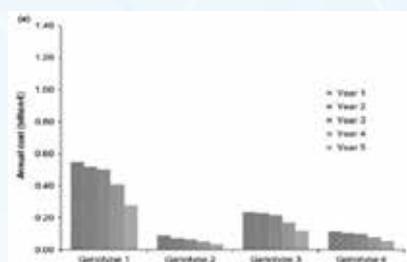


Fig. 2 Budget impact analyses of cost of IFN-free new DAAs over 5 years in France. Global cost per year according to genotype, condensing (a) the least expensive or (b) the most expensive combination.

Cellule Innovation (V.P. Riche), Département partenariats et innovation (A. Royer), Direction de la recherche (A.C. de Reboul)

La cellule Innovation est une cellule opérationnelle de soutien et d'accompagnement des équipes médicales pour porter des projets d'évaluation d'innovations et de prises en charge innovantes. Elle facilite l'élaboration de protocoles de recherche avec critère(s) médico-économique(s), assure le suivi des projets médico-économiques et leur analyse pour le CHU de Nantes, ainsi qu'une veille technologique.

Vos contacts :

*Valéry-Pierre RICHE - Responsable de la Cellule Innovation - Économiste de la santé
valerypierre.riche@chu-nantes.fr - 82.891

*Cécile DERT - Chef de projet
cecile.dert@chu-nantes.fr - 82.852

*Ingrid BÉNARD - Chef de projet
ingrid.benard@chu-nantes.fr - 82.879

*Solène SCHIRR-BONNANS - Chef de projet/Économiste de la santé
solene.schirbonnans@chu-nantes.fr - 84.972

*Philippe TESSIER - Économiste de la santé senior
philippe.tessier@univ-nantes.fr - 02 53 48 46 03