

# R

de recherche

L'Europe  
s'invite  
au CHU  
de Nantes

Edito

3

Focus

4

Dossier : Cellule Europe

6

Dossier : Certification ISO 9001

9

Actualités

12

Recueil des données

16

Santé-Ingénierie

18

Signature des publications

19

Interview

20

Fiche d'économie de la santé n° 8

22



Directeur de publication : P. SUDREAU  
Responsables de publication : A.C. de REBOUL, Pr A. BOURREILLE  
Rédacteur en chef : A. OMNES

R de Recherche remercie pour leur précieuse collaboration :  
I. Brisson, A. Chiffolleau, C. Duchesne, D. Fairier, F. Feuillet, G. Gallot, S. Gardes,  
C. Gibouleau, P.A. Gourraud, A. Guisseau, A. Jobert, C. Maitre, N. Mauduit, L. Moret,  
M. Ningre, V.P. Riche, M. Rigot, JC Rozé, S. Sacher-Huvelin, S. Schirr-Bonnans,  
P. Tessier, J.N. Trochu

Crédits photos : Fotolia®

Tiré à 1 720 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 Arnaud BOURREILLE

*J*e suis très heureux et très honoré de succéder au Professeur Steven Le Gouill qui pendant quatre années a promu la recherche au sein de notre établissement comme médecin délégué à la DRCI. C'est avec beaucoup d'enthousiasme que je prends le relai de cette fonction en espérant pouvoir aider et promouvoir cette activité de recherche qui nous tient à cœur et que notre hôpital soutient.

La recherche est dynamique et les résultats récents des appels d'offre internes témoignent de la diversité et de la richesse des projets qui ont été soumis. Les évaluations par des experts extérieurs soulignent la très haute qualité des projets déposés ce qui rend la compétition, certes difficile mais stimulante pour toutes les équipes.

Dans ce nouveau numéro, l'Europe s'invite dans notre CHU. C'est l'occasion de faire un focus sur la cellule Europe dirigée par Amélie Guisseau et Maëlle Ningre. Les projets européens sont complexes, demandent beaucoup d'énergie et de savoir-faire. La cellule Europe du CHU a été créée pour soutenir les équipes désirant candidater. Les succès obtenus (projet EU TRAIN et MAXIBONE) confirment la pertinence de la cellule et la possibilité d'étendre nos champs de recherche au niveau européen.

Autre projet d'envergure : faire fructifier les données collectées informatiquement dans le cadre du soin pour en tirer des données de recherche clinique et épidémiologique. Le CHU s'organise et participe à l'élaboration d'un vaste entrepôt de données virtuelles. De ce « dépôt », la création d'une équipe experte devrait à terme permettre l'exploitation de ces big datas pour l'ensemble de la communauté scientifique.

Plus près de nous, la structuration de la recherche sous l'angle de la territorialité recentre le CHU de Nantes dans son espace régional. Partager les études avec les différents centres en diffusant les protocoles et les enquêtes de faisabilité devraient accroître notre potentiel de recrutement et augmenter notre attractivité auprès des promoteurs industriels et institutionnels.

Enfin, la qualité, à la fois en termes d'investigation et de promotion, est un enjeu important ; l'obtention en 2017 d'une double certification ISO 9001 est à mettre au crédit des équipes qui ont mené à bien ces projets démontrant le professionnalisme de nos structures.

Comme vous pourrez le lire, ce numéro est riche. Il est nourri de vos succès et de vos projets toujours plus nombreux.

*Arnaud Bourreille - Professeur associé  
Institut des Maladies de l'Appareil Digestif  
Délégué DRCI*

### LE CHU de Nantes structure sa réflexion sur l'importance des « data » : nos données valent bien une clinique !

La compréhension et la qualité des données sont un enjeu croissant à mesure que la disponibilité technique est résolue par les outils numériques. A l'issue de plusieurs mois d'échanges et de concertation, les professeurs Pierre-Antoine Gourraud, Jean-Christophe Rozé et Leila Moret ont formalisé leurs recommandations sur un renforcement de l'accompagnement de l'exploitation épidémiologique des données produites au sein de notre établissement grâce à une « Clinique des données ».

Cette réflexion conduit à re-déployer la cellule Epidémiologie Clinique du CIC conjointement avec les forces du PHU 11 « Santé Publique, Santé au Travail et Pharmacie » au sein d'un service rebaptisé « Clinique des données » sous la houlette du Pr Pierre-Antoine Gourraud. Anticipant sur la présentation formelle de cette « clinique » d'un genre nouveau dans un prochain numéro du R de Recherche, voici les six principes qui illustrent l'esprit dans lequel se place ce projet de « cliniques des données »

1. La maîtrise des flux de données est un enjeu majeur pour les institutions pour observer, évaluer, et faire évoluer.
2. Le CHU est un lieu d'expertises multiples à propos des données souvent aussi isolées qu'elles sont chevronnées.
3. La conjugaison des données et de l'expertise à propos des données doit être mise au service du plus grand nombre.
4. L'Hôpital Public est un carrefour majeur des données de santé au sein d'un territoire et d'une population.
5. Les soignants/établissements Hospitalo-Universitaires de santé doivent être en mesure d'évaluer quantitativement les soins à travers des analyses pour faire évoluer les pratiques.
6. L'expertise et l'exploitation des données est un lieu d'émulation pour les experts qu'agrège le CHU.

La Clinique des données sera prochainement opérationnelle pour recevoir des demandes d'accompagnement dans la réflexion, le traitement, et l'extraction de données afin de conduire une recherche de bonne qualité méthodologique. Elle poursuit ainsi un triple objectif :

- Pour l'institution, « publier », « publier plus », « publier plus vite », « publier mieux » selon la recette d'une bonne idée combinée à de bonnes données et de bonnes méthodes/outils ;
- Pour les demandeurs, il s'agit de faire accompagner et enrichir un projet de recherche sur données à tous les niveaux.
- et pour les experts-participants à la clinique des données, ils ont l'opportunité de mieux valoriser leur expertise au service de tous et mieux partager leurs expériences.

A partir d'un portail des demandes, trois grands types d'activités seront proposés : des consultations d'épidémiologie clinique pour faciliter la maturation des questions, le traitement des données et leur extraction qu'elles soient issues de cohortes, de l'entrepôt de données hospitalières et des bases de données nationales ; un accueil en Open-Space (sur le site Hôtel-Dieu) pour travailler en autonomie, avec des outils logiciels mis à disposition, sur son projet de recherche sur données avec l'accompagnement direct des experts métiers de la clinique des données ; et des formations présentielle ou distantielle, pratiques et théoriques, sur le traitement des données. En bonne coordination, avec la cellule RNI (Recherche Non Interventionnelle) de la DRCI, et le service d'information médicale (SIM), la clinique des données participera au développement des bonnes pratiques scientifiques et réglementaires.

Le projet se veut différenciant en regroupant, à la clinique des données, diverses expertises en analyse des données et un accès aux données issues du soin. Ces compétences, au service des chercheurs médicaux et paramédicaux, ont pour objectifs d'accompagner, former voire même autonomiser les chercheurs dans leurs analyses à partir des bases de données déjà constituées. L'objectif est de faire évoluer notre institution vers une forme collective et partagée de l'expertise pour mieux valoriser les données et leurs analyses. Rendez-vous en 2018 !

*Pr. P.A. Gourraud, PHU11*

*Pr. J.C. Rozé, CIC-EC*

*Pr. L. Moret, PHU11*

*Pr. J.N. Trochu, Dr S. Sacher-Huvelin pour le CIC*

*M. Lebigre pour le groupe de travail  
« Entrepôt de données »*

## Exploitation de données patients à visée recherche. Le CHU de Nantes s'organise !

Le déploiement au sein des unités de soins du Dossier Patient Informatisé (DPI) depuis mai 2015 a accéléré l'informatisation des données de soin.

Ceci a conduit la DRCI du CHU de Nantes à s'interroger sur les possibilités tant techniques que réglementaires d'exploiter ces données dans un objectif de recherche. A la différence de la recherche épidémiologique traditionnelle, il s'agit d'utiliser à des fins de recherche des données collectées dans le cadre du soin. La collecte massive de données, via le DPI, est une opportunité de description fine de la réalité au prisme des données issues de soins. Elle permet de prolonger par une vision « en population », l'analyse des essais cliniques actuels ou de mieux évaluer les enseignements des données de cohortes épidémiologiques.

### Les enjeux

L'accès aux données de santé constitue, à l'ère du « tout numérique », un champ d'investigations en recherche prometteur. A l'heure du Big Data, des objets connectés, de la médecine de précision, des premiers projets d'intelligence artificielle et de l'ouverture nationale aux bases de données de la CPAM, le CHU de Nantes a saisi l'opportunité via le GIRCI de mettre en place un entrepôt de données recherche, nommé « eHOP ».

Circuit de prise en compte des demandes d'accès à l'entrepôt de données



### Les spécificités de l'entrepôt de données eHOP

L'entrepôt eHOP a été développé par l'équipe du Pr Marc Cuggia au CHU de Rennes. Cet entrepôt permet d'intégrer les données des DPI, de les interroger, que les données soient structurées (données codées) ou non (texte d'un compte-rendu), ce qui constitue une vraie innovation en la matière.

Au CHU de Nantes, l'entrepôt est alimenté dans un premier temps par 10 à 20 années d'antériorité de données de soin, ce qui constitue plus de 2 millions de patients et plus de 9 millions de séjours (8 millions de comptes-rendus de séjours, 2,8 millions de comptes-rendus d'exams (biologie, d'imagerie), biologie structurée et PMSI). Une fois cette reprise achevée, des flux supplémentaires seront mis en place à partir de Millénium pour alimenter l'entrepôt au fil de l'eau (PMSI, comptes-rendus, prescriptions etc...).

### Droits des patients et organisation

L'entrepôt est soumis à une autorisation de la CNIL, avec laquelle les conditions d'exploitation de ce nouvel outil sont co-établies.

Notamment, un circuit d'information individuelle du patient est requis. En collaboration avec la direction des usagers du CHU, ont été mis en place un circuit et un support d'information au patient.

D'autre part, l'accès aux données à visée de recherche doit être cadré selon une gouvernance reposant sur une structure médiatrice « tiers de confiance » garantissant le respect éthique, réglementaire et scientifique de chaque demande d'exploitation.

Ainsi, chaque demande d'exploitation à partir de l'entrepôt sera centralisée sur un portail « demandeur » unique puis sera analysée, par un comité d'orientation constitué d'experts métiers « portail experts » issus de la clinique des données, du service d'information médicale et de la DRCI, à un rythme hebdomadaire pour garantir la réactivité nécessaire à chaque projet de recherche (cf. schéma).

### Quelles applications ?

L'exploitation de données de soin à visée recherche concerne les recherches non interventionnelles rétrospectives, les études d'épidémiologie, de santé publique, de médecine personnalisée. L'association à des données de PMSI permet de développer des études médico-économiques.

Plus simplement, cette exploitation de données permettra de dénombrer (faisabilité), ou de lister (screening) les patients.

**Avec le déploiement d'un entrepôt de données recherche intégrant un requêteur « intelligent » et d'une gouvernance réglementaire validée par la CNIL, le CHU de Nantes rejoint les quelques établissements de santé de France offrant à leur communauté de chercheurs médicaux et non médicaux un accès facilité à l'exploitation des données de soins à visée recherche.**

**L'organisation de ce saut quantitatif, permettra de prendre en compte les premières demandes d'exploitation au premier trimestre 2018.**

### L'équipe « entrepôt de données recherche » :

*Dr Sylvie Sacher-Huvelin, Marie Lebigre,  
Direction Recherche*

*Dr Nicolas Mauduit, responsable du  
Service d'Information Médicale*

*Pr Pierre-Antoine Gourraud,  
Responsable de la Clinique des Données*

## L'Europe s'invite au CHU de Nantes



Amélie GUISSÉAU  
Maëlle NINGRE

La Cellule Europe du CHU de Nantes a pour missions d'accompagner les médecins et leurs équipes dans le montage de leurs projets en réponse aux appels à projets financés par la Commission européenne (H2020, IMI, ERC...), ainsi que pour le suivi administratif et financier des projets dans lesquels ils sont impliqués. Intégrée au sein de la Direction de la Recherche du CHU de Nantes, elle travaille en étroite collaboration avec le service Cap Europe de l'UBL\*, le réseau Europe du GIRCI Grand-Ouest et le groupe Europe du CNCR.

*“Vous accompagner pour le montage et le suivi de votre projet”*

*“Vous proposer une veille ciblée sur vos thématiques de recherche”*

## Horizon 2020 en bref

Le programme Horizon 2020 regroupe les financements de l'Union européenne en matière de recherche et d'innovation et s'articule autour de trois grandes priorités : l'excellence scientifique, la primauté industrielle et les grands défis sociétaux.

L'Union européenne a ainsi identifié huit défis prioritaires qu'aucun Etat membre ne peut prétendre relever seul et pour lesquels un investissement ciblé en recherche et innovation peut avoir un réel impact positif pour le citoyen :

- La santé, le changement démographique et le bien-être ;
- La bioéconomie et ses enjeux pour la sécurité alimentaire et une agriculture et sylviculture durables ;
- La recherche marine et maritime ;
- L'énergie : pour une énergie sûre propre et efficace ;
- Les transports intelligents, verts et intégrés ;
- L'action climatique, l'environnement, l'efficacité des ressources et matières premières ;
- L'Europe dans un monde en évolution: des sociétés inclusives, innovantes et réflexives ;
- Des sociétés sûres qui protègent la liberté et la sécurité de l'Europe et de ses citoyens.

Pour répondre à ces grands défis, l'Union européenne finance des projets collaboratifs (avec au minimum 3 entités européennes - académiques et/ou industrielles) interdisciplinaires, susceptibles de couvrir l'ensemble de la chaîne de l'innovation : depuis l'idée jusqu'au marché et pouvant intégrer de la recherche pré-clinique couplée ou non à un (ou des) essai(s) clinique(s).

La Commission européenne a publié son programme de travail 2018-2020 le 27 octobre 2017. **Pour le défi « Santé » les prochains appels d'offres seront centrés sur 5 priorités :** le soin et la santé personnalisés, les maladies infectieuses et l'amélioration de la santé globale, les systèmes de soins innovants et durables, le rôle de l'environnement pour la santé et le bien-être, et la transformation numérique et la cyber-sécurité dans le domaine des soins et de la santé.

Il est à noter que le budget consacré à ce programme de travail est plus élevé que celui des deux précédents dans Horizon 2020 (environ 2 Mds d'euros). Pour plus d'informations sur les opportunités de financement dans votre domaine de recherche, n'hésitez pas à contacter la cellule Europe !

\*Université Bretagne Loire

## Se préparer :

**27 octobre** : publication du programme de travail et ouverture des appels

**1<sup>ères</sup> soumissions** (attention : les dates de soumission varient selon les topics, voir le programme de travail sur le portail de la commission :

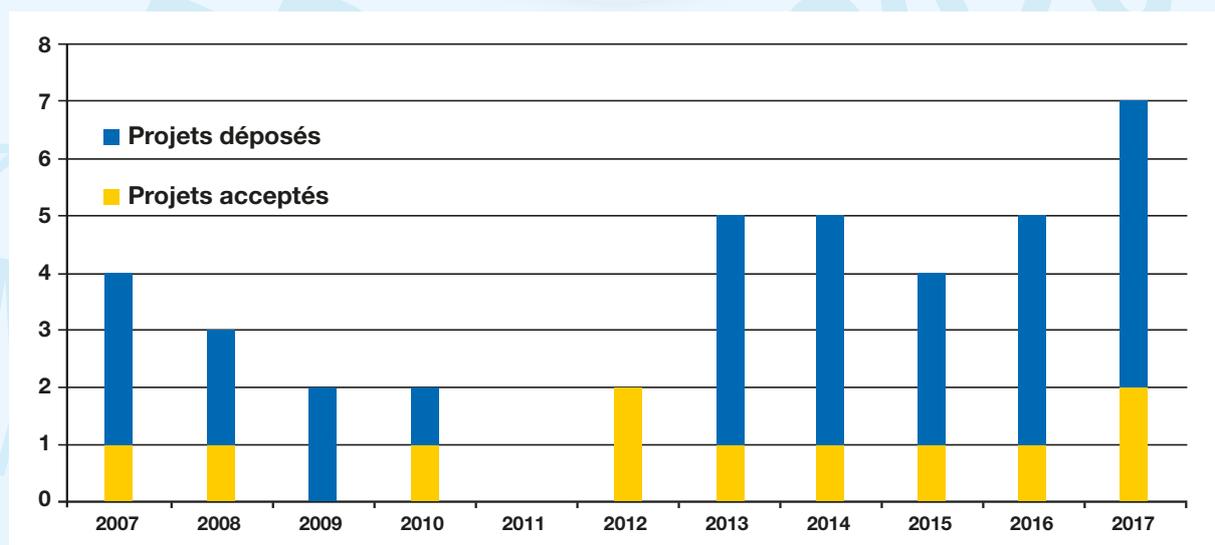
<https://ec.europa.eu/research/participants/portal/desktop/en/home.html>

- 06 février 2018
- 18 avril 2018
- 02 octobre 2018

À noter : certains appels prévoient une soumission en deux temps, avec la soumission d'un pré-projet (10 pages), puis d'un dossier complet.

## Les projets européens obtenus par le CHU de Nantes

Au total, pour le CHU de Nantes, depuis 2007, sur 39 projets déposés (18 dans le cadre du programme FP7 et 21 dans le cadre d'H2020), 11 ont été financés. Dans ces projets, le CHU de Nantes intervient en tant que partenaire essentiellement et à différents titres selon les études : comme promoteur et/ou centre investigateur d'un (ou des) essai(s) clinique(s), work package leader, ou encore sur la recherche de nouveaux biomarqueurs .



**Un exemple de projet :** le CHU de Nantes coordonne la partie clinique du projet FP7 TRANSLINK ("Defining the role of xeno-directed and autoimmune events in patients receiving animal-derived bioprosthetic heart valves"), sous la responsabilité du Pr Jean-Christian Roussel de l'Institut du Thorax. Ce projet a pour objectif d'évaluer la participation immunitaire dans la dégénérescence valvulaire en étudiant la réponse immune dirigée contre les antigènes « animaux » exprimés sur les prothèses valvulaires biologiques. Le projet réunit les expertises de 14 partenaires répartis en Europe, en Israël et aux Etats-Unis sous la coordination de l'Azienda Ospedaliera Di Padova (Italie). Plusieurs facteurs ont contribué au succès de ce projet à un appel d'offre européen : le caractère innovant du projet (1<sup>ère</sup> cohorte européenne de patients implantés d'une bioprothèse ayant un suivi échographique, clinique et biologique prospectif avec constitution d'une biocollection), l'impact attendu (améliorer la durabilité des prothèses valvulaires biologiques et donc l'offre de traitement) et la composition interdisciplinaire de l'équipe, alliant l'expertise clinique et la participation de PME innovantes indispensables à la valorisation des résultats de la recherche.

Plus d'informations :

<http://www.translinkproject.com>

# Nouveaux succès pour la recherche nantaise : un exemple, le projet MAXIBONE

## En bref

### ◆ APPEL

SC1-PM11-2017: Clinical research on regenerative medicine

### ◆ COORDINATEUR:

INSERM (Inserm UMR 1238, PHY-OS)

### ◆ 12 PARTENAIRES

En Allemagne, Espagne, France, Royaume-Uni et Suisse

### ◆ DURÉE DU PROJET

4 ans

### ◆ BUDGET GLOBAL

5 958 390.00 €



Taux de succès sur cet appel : 14,7%

Le projet H2020 MAXIBONE, coordonné par le Professeur Pierre Layrolle au sein du laboratoire Inserm UMR 1238, PHY-OS, vise la régénération osseuse maxillo-faciale à partir de cellules souches mésenchymateuses et de biomatériaux.

Ce projet reçoit une subvention européenne de 6 M€ et regroupe 12 partenaires de 5 pays européens représentant des laboratoires de recherche, des centres de production de cellules, des entreprises de biomatériaux, d'implants dentaires et des centres hospitaliers.

Dans le cadre de ce projet, l'équipe Nantaise, sous la direction du Dr Alain Hoornaert, participe à un essai clinique randomisé qui sera réalisé sur 150 patients afin d'évaluer cette nouvelle approche de médecine régénératrice par rapport à la greffe osseuse autologue.

Le projet permettra également la fabrication de substituts osseux anatomiques par impression 3D à partir d'images de scanner de patients.

### Porteur du projet :

Dr Alain Hoornaert,  
Unité d'Investigation Clinique d'Odontologie  
alain.hoornaert@chu-nantes.fr

## Le Dr Alain Hoornaert témoigne

*« L'opportunité de participer à cet essai clinique est un vrai plus pour l'équipe de l'UF d'implantologie ; en effet pouvoir œuvrer à la transition des données de la recherche fondamentale à l'application clinique dans le domaine de l'implantologie est rare.*

*Ceci est le fruit d'une collaboration solide et pérenne avec Pierre Layrolle qui, grâce à son écoute et son ouverture d'esprit, permet la mise en commun de compétences et ouvre les portes aux cliniciens des divers champs de la régénération tissulaire.*

*Cette entreprise ne serait pas possible sans le soutien des diverses institutions impliquées notamment l'INSERM et le CHU de Nantes. »*

### Contacts cellule Europe :

Amélie Guisseau  
amelie.guisseau@chu-nantes.fr - Tel : +33 (0) 2 53 48 28 56

Maëlle Ningre  
maelle.ningre@chu-nantes.fr - Tel : +33 (0) 2 44 76 83 85



## Une double certification ISO 9001 pour la Direction de la Recherche

La Direction de la Recherche a obtenu, en juillet 2017, la double certification de son système de management de la qualité accordée par l'AFNOR selon la norme ISO 9001 version 2015, pour ses activités de promotion et, grande première en France, ses activités d'investigation au sein de toutes les unités d'investigation clinique (UIC).

La qualité n'est pas une nouveauté pour les personnes travaillant pour la recherche au sein du CHU, qu'elles soient situées au cœur des services de l'hôpital ou au sein de la Maison de la Recherche.

En effet, le CHU de Nantes fait partie des hôpitaux précurseurs dans ce domaine puisque ces démarches qualité ont vu le jour dès les années 2005.

Cette certification est donc la reconnaissance officielle d'un système qualité mature et efficace. Cette dernière a été rendue possible grâce à l'implication de tous.

### Le périmètre :

Soutenus par la Direction du CHU, et avec l'appui de la Direction Qualité, des Risques et de l'Évaluation (DQRE) du CHU, nous avons fait le choix ambitieux de certifier à la fois les activités de promotion et d'investigation dans le cadre des essais cliniques.

Le périmètre investigation implique la coordination du département investigation et la réalisation des études cliniques au sein des 24 unités d'investigation clinique réparties sur les différents sites du CHU, soit tous les domaines thérapeutiques. Le périmètre promotion inclut la gestion règlementaire des projets, leur coordination, la gestion des vigilances, le monitoring et le data management. A ces activités s'ajoutent des activités transversales, communes aux deux départements : les achats, les ressources humaines, l'informatique, le management et la qualité.

#### Promotion interne

Gestion des études à promotion interne du CHU de Nantes

456 études

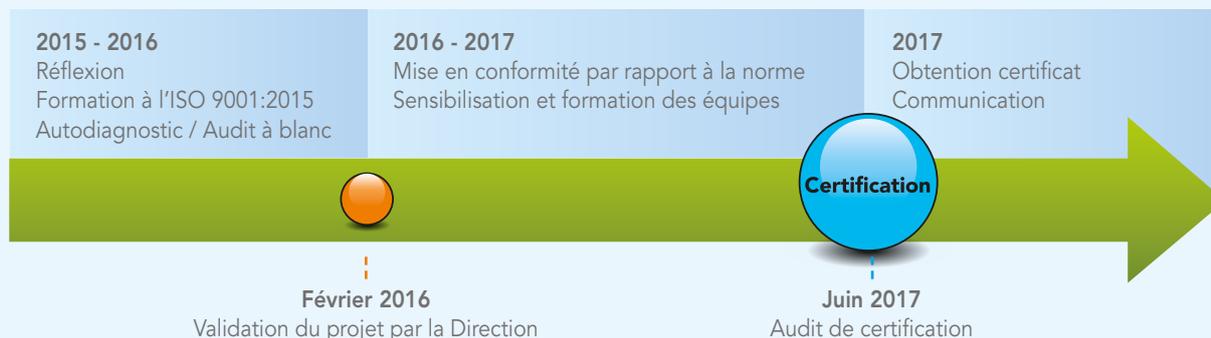
#### Investigation

Coordination du département investigation et réalisation d'études cliniques au sein des unités d'investigation clinique du CHU de Nantes (CIC et RIC)

24 unités d'investigation multi-sites

## Les étapes :

Cette certification est le résultat de deux années de préparation.



Tout d'abord, les ingénieurs qualité se sont formés à la norme ISO 9001 version 2015 et ont réalisé un autodiagnostic des systèmes qualité existants par rapport à cette norme afin d'évaluer la pertinence du projet de certification.

En février 2016, le projet a été officiellement validé par la direction du CHU avec un objectif de certifier les deux départements en juin 2017.

Durant 18 mois, les qualitateurs ont travaillé sur la mise en conformité des systèmes qualité par rapport à la version 2015 de la norme ISO. Ainsi, différents outils ont été créés/mis à jour, comme par exemple la politique qualité, les objectifs qualité, le manuel qualité, les analyses de risque, les indicateurs... En parallèle, l'ensemble du personnel impliqué dans cette démarche (la coordination des deux départements, les équipes, les pilotes de processus...) a été sensibilisé/formé à l'ISO 9001, aux outils qualité, au système documentaire et à l'audit de certification.

## Les résultats :

Du côté investigation, l'audit s'est déroulé sur 6 jours, les différents pilotes de processus ont été audités ainsi que 7 unités d'investigations cliniques :

- CIC Thorax/endocrinologie
- CIC Femme-Enfant-Adolescent
- CIC Infectiologie
- CIC Immuno-transplantation
- RIC Addictions comportementales
- RIC Urgences
- RIC Anesthésie Réanimations Hôtel Dieu

L'audit du côté promotion s'est déroulé sur 2 jours. Chacun des pilotes de processus concerné, accompagné par l'ingénieur qualité et la responsable du département promotion, a pu échanger avec l'auditrice au cours d'un entretien d'une durée comprise entre 1h et 2h30.

Ainsi, après un total de 8 jours d'audit réalisés par une auditrice de l'AFNOR, les deux départements ont été récompensés par l'obtention de 2 certifications sans aucune non-conformité ni point sensible.



**Certificats :  
promotion et  
investigation**



**Non conformité /  
point sensible**



**Points forts pour  
la promotion**



**Points forts pour  
l'investigation**

De nombreux points forts ont été soulignés. Parmi eux, on peut noter l'accueil personnalisé des nouveaux personnels côté promotion ou la mise en place d'un réseau d'auto-évaluateurs pour l'investigation.

Notre objectif d'amélioration de nos pratiques et de notre organisation, avec un haut niveau de professionnalisme et de maîtrise des risques a ainsi été atteint tout en conservant agilité, réactivité et capacité d'innovation, indispensables en recherche.

## Les bénéfices

Portée par la direction, les responsables qualité de la direction de la recherche, les pilotes de processus et l'ensemble du personnel impliqué en recherche clinique, la certification a été l'occasion de renforcer les collaborations internes, grâce à une démarche participative et à un challenge partagé. Le travail réalisé sur les processus communs, promotion et investigation, a permis de renforcer la collaboration entre les deux départements.

Humain	Gain en qualité / efficience / détails	Evaluation externe	Attractivité
			
<p><b>Renforcement des collaborations internes, démarche participative, challenge partagé, reconnaissance</b></p>	<p><b>Démarche structurante : amélioration des pratiques, meilleure organisation, meilleure efficience.</b></p>	<p><b>Intérêt d'un regard externe critique et constructif. Consolidation des structures en vue d'inspections</b></p>	<p><b>Attractivité de notre structure par rapport à nos partenaires / Décrocher des partenariats industriels</b></p>

L'intérêt de cette certification et plus largement de la démarche qualité réside également dans le fait de mettre à disposition du personnel tous les outils nécessaires pour réaliser leurs activités dans les meilleures conditions possibles, pour garantir la sécurité du patient et la fiabilité des données. Elle permet aussi de rendre chacun, acteur de l'amélioration continue, que ce soit en participant aux audits et auto-évaluations, en faisant part de retours d'expérience, de suggestions d'amélioration ou au contraire de dysfonctionnements, ou encore en participant aux différentes enquêtes de satisfaction.

L'audit de certification a également permis de bénéficier d'un regard externe critique et constructif, permettant de consolider nos structures. Enfin, cette reconnaissance nous permet de garantir l'attractivité de notre structure par rapport à nos partenaires que peuvent être les EPST, les laboratoires pharmaceutiques...

## Et ensuite ?

Cette certification n'est qu'une étape et une reconnaissance. Le certificat est valable 3 ans, mais le système qualité continue d'évoluer, et sera réévalué tous les ans par l'AFNOR jusqu'au renouvellement. Nous remercions l'ensemble des personnes qui se sont impliquées, de près ou de loin, dans ce projet de certification.

### Contacts qualité

#### Département promotion :

*Céline Maitre*  
celine.maitre@chu-nantes.fr ; 02 44 76 68 43

#### Département investigation :

*Charlène Duchesne*  
charlene.duchesne@chu-nantes.fr ; 02 53 48 28 60  
*Coralie Gibouleau*  
coralie.gibouleau@chu-nantes.fr ; 02 53 48 24 66

## Recherche en soins primaires : le CHU de Nantes et l'Université se coordonnent

Depuis 2013, les instructions de la DGOS relatives aux programmes de recherche sur les soins et l'offre de soins définissent les soins primaires de la façon suivante :

« Les soins primaires englobent les notions de premier recours, d'accessibilité, de coordination, de continuité et de permanence des soins. Les soins primaires constituent la porte d'entrée dans le système qui fournit des soins de proximité, intégrés, continus, accessibles à toute la population, et qui coordonne et intègre des services nécessaires à d'autres niveaux de soins. S'ils sont le premier contact des patients avec le système de soins, les soins primaires sont également structurants pour la suite du parcours du patient au sein du système de santé ».

Cette recherche est donc réalisée dans des lieux de proximité où s'exercent les soins primaires, concernant les patients ou des professionnels, sur des thématiques telles que les maladies/expositions prévalentes en soins primaires, les organisations des soins, l'éducation à la santé, la prévention, etc...

Au vu de ce contexte, la Direction de la Recherche du CHU de Nantes et le Département de Médecine Générale (DMG) de l'Université de Nantes ont décidé de renforcer leur collaboration avec pour ambition de donner un nouvel essor à la recherche en soins primaires sur le territoire de la subdivision de Nantes (Département de Loire-Atlantique et Vendée).

L'objectif est la mise en place d'un cadre structurant

favorable au développement de la recherche en soins primaires.

Dans cette démarche, depuis début septembre, un poste de coordonnateur en soins primaires a été créé. Ses missions sont les suivantes :

### 1/ Accompagner la structuration d'un réseau universitaire pour la recherche en soins primaires

à partir d'équipes existantes regroupées dans des cabinets de groupe et maisons de santé pluri-professionnelles, mettre en œuvre la campagne de recrutement (participer au travail de ciblage des maisons de santé et médecins candidats, participer à la formation des acteurs), aider au montage de projets, organiser et suivre les activités et projets, animer le réseau (réunions, visites, conférences, événements) dans l'optique d'en assurer sa visibilité,

### 2/ Accompagner spécifiquement certains projets en support

assister les équipes en charge de projets de recherche en soins impliquant le DMG (sélection des centres, logistique du protocole, suivi des centres, organisation et participation, autant que de besoin, au recueil et à la saisie des données cliniques)

*Damien Fairier*

*Coordonnateur recherche en soins primaires*

*CHU de Nantes / Université de Nantes*

*Contact: damien.fairier@chu-nantes.fr*

*Tel: +33(0)2 53 48 28 84*

## Bilan du CRB après un 1<sup>er</sup> cycle de certification



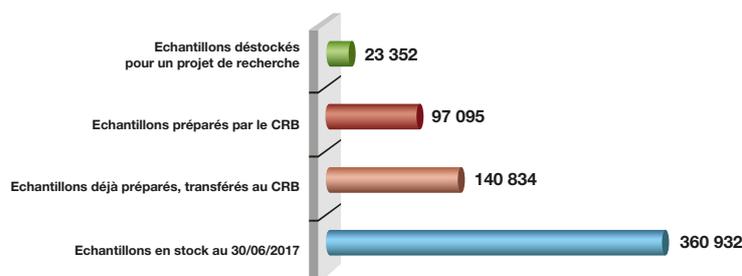
Le centre de ressources biologiques du CHU de Nantes a ouvert ses portes en 2012

Certifié en 2014 selon les exigences de la norme qualité NF 596-900 de l'Afnor, l'année 2017 devait donc être à la faveur d'un nouvel audit permettant d'examiner si l'organisation et le fonctionnement du service était toujours à la hauteur. Compte tenu de l'activité de préparation et de conservation d'échantillons à visée de recherche du CRB, il avait matière à contrôler ! (cf. graphique ci-joint)

Après une journée et demi d'immersion, l'auditeur a renouvelé la certification NF S96-900 du CRB pour 3 ans et n'a relevé que « points forts » et « pistes de progrès », aucun « point faible » ni « non-conformité ». Ce franc succès s'explique par l'implication du personnel au quotidien, et des services supports du CRB (services techniques, PC sécurité, DSN, DURQ, départements de la DRCl, etc.). L'auditeur assurera une visite de suivi/an jusqu'en 2019, avant de passer le relais à un nouvel expert en 2020.

A noter qu'une commission de normalisation internationale rédige actuellement une norme internationale pour les biobanques qui devrait être applicable en 2018 (ISO/DIS 20387). Il pourra s'agir d'un nouveau challenge pour le CRB qui pourra prétendre à cette certification ISO 20387, dans la mesure où des équipes souhaiteront valoriser et partager leurs ressources biologiques au-delà des frontières

### Activité du CRB sur le 1<sup>er</sup> cycle de certification 2014-2017



Géraldine Gallot  
Responsable opérationnelle CRB  
02 53 48 22 04

## De l'ombre à la lumière : les CHU et CHR français enfin visibles sur le Web of Science.

WEB OF SCIENCE™



### Que nous révèlent les indicateurs de cette puissante base de données?

Dans son infographie sur la production scientifique des 32 CHU et CHR français parue en juillet 2017, la cellule bibliométrique du Comité National de Coordination de la Recherche (CNCR) met, de manière concise et pédagogique, un coup de projecteur sur la production scientifique de nos établissements, analysée à l'aune des indicateurs dérivés de la puissante base de données Web of Science (WOS).

Cette étude a pu être réalisée grâce à l'imposant travail préalable d'unification des affiliations des CHU et CHR français à l'initiative du CNCR. Cette démarche a permis de rendre les CHU et CHR français visibles sur le WOS, de mettre en lumière leur activité de publication et d'en apprécier l'impact et le positionnement à l'échelle nationale et internationale. Quelques constats tirés de l'infographie.

### Les CHU, acteurs majeurs de la production scientifique française

Selon cette étude, les 32 CHU et CHR français contribuent à environ 17% de la production nationale répertoriée sur le WOS, toutes disciplines confondues. Ceci démontre sans ambiguïté qu'ils font partie des acteurs majeurs de la production scientifique française. Leurs publications représentent par ailleurs, 7% de la

production européenne. En 10 ans (2006-2015), l'indice d'impact normalisé\* de leurs publications est passé de 1,04, la moyenne mondiale, à 1,5 (+50%), ce qui traduit un accroissement significatif de leur visibilité internationale. La part de leurs publications se situant dans le top 1% et le top 3% des publications les plus citées est de 3% et 17% respectivement.

### L'Union fait la force

La part des publications des 32 CHU et CHR issues d'une collaboration internationale est passée de 27% en 2006 à 40% en 2015. L'impact de ces publications est nettement supérieur à la moyenne de l'ensemble des publications des CHU et CHR. A l'échelon national, il est intéressant de noter que la part des publications des 32 CHU et CHR produites en collaboration avec des laboratoires Inserm a plus que doublé de 2006 à 2015 (+115%). Ce corpus de publications représente 49% des publications des CHU et CHR et 59% des publications de l'Inserm.

L'infographie présente de nombreuses autres données concernant, notamment, les disciplines scientifiques associées aux publications hospitalo-universitaires et les collaborations avec le CNRS et Unicancer. Elle est consultable en libre accès sur le site web du CNCR (<http://www.cncr.fr>).

Bonne lecture !

\*Le nombre de citations reçues par chaque article normalisé en fonction des disciplines, de l'année de publication et du type de document.



AO Commun Nantes-La Roche-sur-Yon			
Porteur du projet	Service/PHU	Intitulé	Montant alloué (€)
MONTASSIER Emmanuel MORINEAU Nadine	Urgences PHU 3	Recherche de biomarqueurs du microbiote intestinal prédictifs du risque de colite post-chimiothérapie à l'Ibrutinib.	134 909

AOI Recherche Clinique			
Porteur du projet	Service/PHU	Intitulé	Montant alloué (€)
MONTASSIER Emmanuel	Urgences PHU 3	Identification de biomarqueurs du microbiote intestinal prédictifs du risque d'acquisition d'une entérobactérie résistante aux céphalosporines de 3ème génération au décours d'un traitement par ceftriaxone (ARCM1 – AntibioRésistance aux C3G & Microbiote Intestinal).	100 000
PERROUIN-VERBE Brigitte	Médecine physique et de réadaptation PHU 10	Réanimation de l'extension du coude chez le patient tétraplégique : évolution des co-activations musculaires au cours de la rééducation post opératoire.	37 745
PLOTEAU Stéphane	Gynécologie-obstétrique PHU 5	Validation neurophysiologique des critères cliniques de sensibilisation pelvienne dans une population de patientes souffrant de douleurs pelviennes chroniques.	83 456
ROUALDES Vincent	Neurochirurgie PHU 4	Etude pilote d'évaluation de l'impact de l'entraînement à l'imagination mentale motrice guidée par feedback en réalité virtuelle par interface cerveau-ordinateur (BCI) non invasif dans les atteintes du plexus brachial avec douleurs de membre fantôme ou algohallucinoïse (GHOST).	9 000 (sur un budget global de 112 509 €)

AOI Cohorte			
Porteur du projet	Service/PHU	Intitulé	Montant alloué (€)
GRALL-BRONNEC Marie	Addictologie PHU 8	Treatment for Opiate addiction: Pronostic fActors of responsiveness to maintenance treatment (TOPAze).	149 614

AOI analyse secondaire			
Porteur du projet	Service/PHU	Intitulé	Montant alloué (€)
CARIOU Bertrand	Endocrinologie PHU 2	IT-DIAB : rôle des acides biliaires dans la progression du pré-diabète vers le diabète de type 2.	32 079
LEBRANCHU Pierre	Ophthalmologie PHU 4	Etude comparative des dépistages subjectif, objectif et combiné des troubles de la fonction visuelle chez l'enfant d'âge pré-verbal à partir d'une cohorte d'enfant nantais âgés de 6 mois à 3 ans.	36 720

AOI santé ingénierie			
Le CHU de Nantes et l'Ecole Centrale de Nantes ont lancé un appel à projets collaboratifs en Santé Ingénierie. Il s'agit de permettre le financement d'études pilotes pouvant constituer une marche d'accès à des projets de plus grande ampleur susceptibles d'être soumis dans le cadre d'appels d'offres interrégionaux ou nationaux. 8 projets ont été déposés. 4 ont été retenus.			
Porteur du projet CHU de Nantes Service	Porteur du projet Ecole Centrale de Nantes	Intitulé	Montant alloué (€)
GUERIN Patrice Hémodynamique	LE TOUZÉ David	Investigation towards personalized percutaneous cardiac surgery through CFD-based virtual surgery.	25 000
ROUALDES Vincent Neurochirurgie	NORMAND Jean-Marie	Développement d'un système d'interface Cerveau-Ordinateur non invasif couplé à un environnement de Réalité Virtuelle pour l'entraînement à l'imagerie mentale motrice utilisée pour induire la plasticité cérébrale et soulager les patients présentant des atteintes sensori-motrices avec déficit et douleurs chroniques réfractaires.	25 000
HOURMANT Maryvonne Néphrologie	LIMOU Sophie	La polykystose rénale comme modèle d'intégration des données génomiques et phénotypiques des maladies complexes.	25 000
MINVIELLE Stéphane CRCINA	MICHEL Bertrand	Analyse innovante de l'hétérogénéité tumorale chez les patients atteints de myélome multiple.	25 000

## Safety / Faits nouveaux

### Impact de la loi Jardé sur la vigilance des essais cliniques

La loi Jardé est venue modifier le paysage de la recherche clinique, y compris celui de la vigilance des essais cliniques ; celle-ci sera différente selon la catégorie de risques. Parmi les définitions, communes aux trois catégories de recherches, la définition des faits nouveaux de sécurité a été précisée. Un fait nouveau est défini comme toute nouvelle information susceptible de modifier la balance bénéfique/risque du produit, de la stratégie étudiée, du protocole, les modalités d'utilisation du produit ou la documentation relative à la recherche.

« Pour les essais portant sur la première administration ou utilisation d'un produit de santé chez des personnes qui ne présentent aucune affection : tout effet indésirable grave est un fait nouveau. »

En pratique, un fait nouveau apporte une information qui met en jeu la sécurité des patients, en plus de la surveillance des Evénements Indésirables Graves (tel un nouveau type d'événement, de sévérité ou d'évolution d'événement indésirable (non grave), un cluster d'événements indésirables, un défaut de qualité (aspect, étiquetage, reconstitution, conservation, notice mal rédigée...), une difficulté d'administration, un risque d'erreur ou de mésusage, etc.)

#### Pour les Recherches Interventionnelles (RI) : renforcement des obligations de vigilance

L'investigateur, dès qu'il en a connaissance, doit notifier au promoteur de l'étude, sans délais, les Evénements Indésirables Graves (à l'exception de ceux recensés dans le protocole comme ne nécessitant pas une notification immédiate). Le promoteur, quant à lui, doit déclarer les Effets Indésirables Graves Inattendus, ainsi que les faits nouveaux, sans délais, lorsque le critère de gravité est le décès ou la mise en jeu du pronostic vital, et dans les 15 jours concernant les autres critères. Pour les études portant sur les dispositifs médicaux, les événements indésirables graves attendus liés aux gestes de mise en œuvre du DM, doivent également être déclarés à l'ANSM. Tous les autres événements indésirables, graves ou non graves, sont décrits et analysés annuellement dans le rapport de sécurité.

#### Pour les Recherches Interventionnelles à Risques et Contraintes Minimales (RIRCM) (et les Recherches Non Interventionnelles)

la surveillance des risques est allégée puisque les risques sont par définition minimales. Dès qu'un système de vigilance est déjà en place, comme c'est le cas en France avec, notamment, les CRPV, le recueil des événements indésirables et la notification au promoteur

de ceux répondant à un critère de gravité n'est pas systématique. Le promoteur a néanmoins l'obligation de tenir un registre détaillé de toutes les notifications reçues ; celui-ci est transmis à l'ANSM à sa demande.

Doit-on pour autant ne jamais introduire de vigilance dans ces essais ? La réponse est non, mais cela dépendra du design de l'étude, de ses critères de jugement. Si une étude clinique ne prévoit comme intervention que le seul remplissage d'un questionnaire ou une prise de sang, il n'est pas nécessaire d'introduire un suivi des risques. En revanche, si dans une RIRCM, des critères secondaires de safety sont inclus, il ne paraît pas illogique de prévoir un suivi (minime) des risques et une intervention de la cellule vigilance. En revanche, il ne sera pas souhaitable de s'imposer les mêmes contraintes qu'en RI : pas de notification ni de déclaration aux autorités compétentes, pas de rapport annuel de sécurité. Il pourra s'agir d'un recueil de tout ou partie des événements indésirables (graves et non graves) dans le CRF, de l'intervention de la cellule dans un comité de pilotage, d'adjudication, etc. Un « rapport de suivi des risques » pourra également être rédigé.

La question à se poser : « Bien qu'il s'agisse d'une RIRCM, y a-t-il une plus-value pour le projet et/ou pour le patient à introduire un suivi des risques/complications ? »



#### En résumé, pour les RI :

- > Peu de changement SAUF délais de notifications/déclaration raccourcis
- > Tous les événements et effets sont recueillis dans le CRF, ceux présentant un critère de gravité devront être notifiés
- > ET chez le volontaire sain ou pour les premières administrations à l'homme, les EIG doivent être considérés comme des faits nouveaux et transmis à l'ANSM

#### Pour les RIRCM (et RNI) :

- > Si un système de vigilance est déjà en place, peu d'obligation réglementaire
- > Les Effets Indésirables Inattendus devront être déclarés dans le système de vigilance adéquate (réglementation du soin)
- > Se poser la question de la nécessité d'introduire un suivi à minima
- > Vigilance « à la carte »

Pour toute question, vous pouvez contacter la cellule vigilance du département promotion : [bp-recherche-pv@chu-nantes.fr](mailto:bp-recherche-pv@chu-nantes.fr)

## Recueil des données : attention au superflu ! Résultats d'une étude interne (DRCI 44-85)

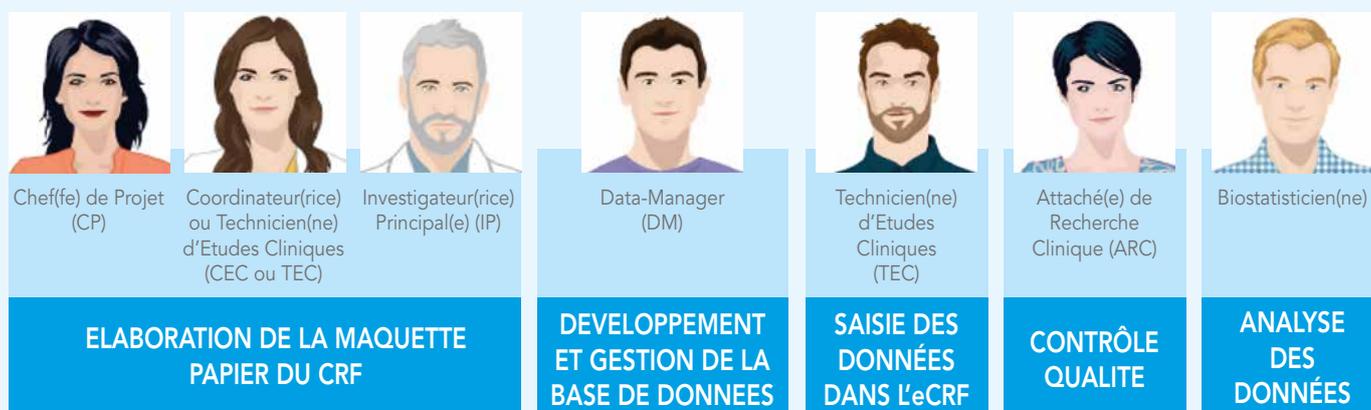
**LE SAVIEZ-VOUS?**

**Une partie des données récoltées dans les CRFs\* est inutilisée lors de l'analyse statistique (environ 25%\*\*)**

\* CRF (Case Report Form) : document destiné à recueillir toutes les informations requises par le protocole concernant chaque personne qui se prête à la recherche.

\*\* valeur médiane estimée sur un échantillon de 7 études internes.

Le volume de données à recueillir dans les CRFs a un impact sur le temps passé par chacun des acteurs de la recherche dans le cadre de leurs missions respectives. Cela se répercute directement sur le budget global de la recherche et peut, par ailleurs, affecter la qualité des données.



### OBJECTIFS DE L'ETUDE

Quantifier le temps passé pour chacune des missions et évaluer le coût que cela représente.

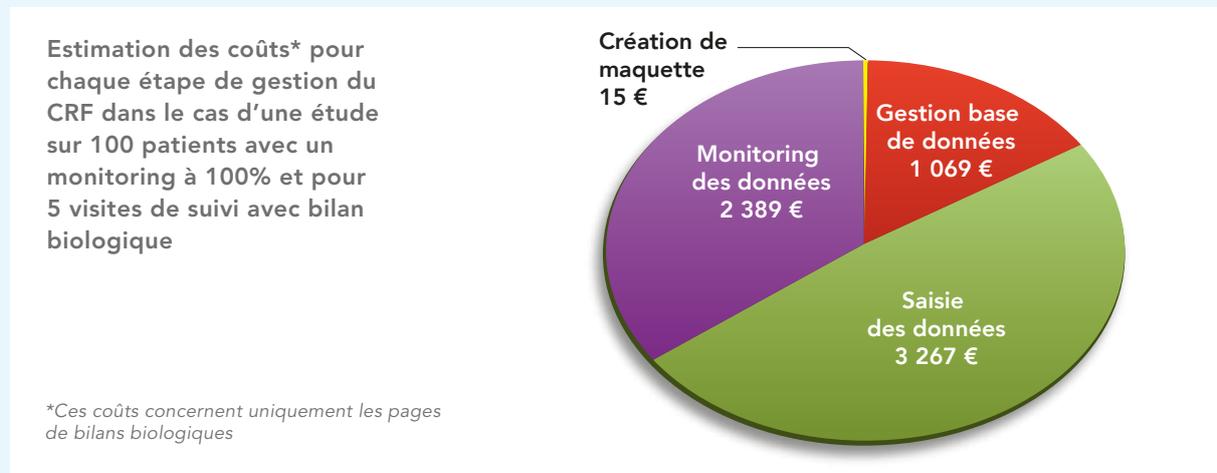
Un auto-questionnaire a été défini, demandant aux professionnels d'estimer le temps passé pour chaque étape : création de la maquette du CRF, saisie des données, monitoring et data-management.

Un exemple de page de CRF a été proposé pour réaliser ces estimations ; celui-ci représente un bilan biologique contenant 25 paramètres biologiques à saisir. Cet exemple a été choisi pour différentes raisons : les bilans biologiques sont utilisés pour le suivi des patients dans la plupart des pathologies étudiées ; il s'agit de données quantitatives pour lesquelles l'estimation du temps passé pour chaque étape est généralisable pour tous les patients et posent souvent des problèmes de conversion ; ces bilans sont souvent répétés à différentes visites de suivi.

Sur les 213 professionnels contactés (25 CP, 13 ARC, 8 DM, 22 CEC et 145 TEC), 113 ont répondu à l'enquête soit un très bon taux de participation de 53 %. Parmi ces professionnels, 31 % ont répondu pour l'étape de création de la maquette ; 4,6 % pour la création et la gestion de la base de données ; 53 % pour la saisie des données et 11,4 % pour le monitoring, sachant qu'un professionnel peut intervenir à différentes étapes.

	Temps passé (en minutes)		
	Création du CRF		Remplissage et suivi du CRF
	Pour la création initiale de la page (bilan biologique)	Pour une réplique de la page (bilan biologique) = une visite supplémentaire	Par page et pour un patient
Création de maquette	15	2	0
Création et gestion de la base de données	87	4	3
Saisie des données	0	0	12
Monitoring des données	0	0	9
<b>TOTAL</b>	<b>102</b>	<b>6</b>	<b>24</b>

Les résultats de cette étude ont permis d'évaluer le temps passé et les coûts associés à l'élaboration et au suivi des pages de bilan biologique en fonction du nombre de patients, du nombre de visites de suivi et du monitoring adapté au risque.



L'exemple montre que la gestion d'uniquement 5 visites de suivi avec bilan biologique entraîne une augmentation non négligeable du temps passé sur une étude et des coûts engendrés, principalement pour la saisie et le monitoring de ces données.

Lorsque ces données ne sont pas analysées par la suite cela entraîne des coûts superflus.

## La création d'une maquette de CRF optimisée nécessite :

### ✓ La planification de réunions de revue du CRF

- POURQUOI ?**
- Pour bien identifier les données nécessaires et suffisantes aux analyses (anticiper la stratégie d'analyse statistique) mais également les données pertinentes pour veiller à la sécurité des patients
  - Pour discuter des éventuels contrôles de cohérence
  - Pour anticiper les éventuels problèmes de saisie

### ✓ La réalisation d'un état des lieux des unités de mesure utilisées dans les autres centres

- POURQUOI ?**
- Pour prévoir éventuellement des conversions automatiques et ainsi réduire le temps de saisie et le temps de monitoring
  - Pour éviter les erreurs de conversions manuelles

**Pour aller plus loin**

L'étude n'a pu aborder l'aspect de la qualité des données bien que celle-ci reste essentielle.

En effet, le temps passé au traitement de ces données non analysées peut l'être au détriment du suivi de la qualité des données indispensables aux objectifs initiaux de l'étude (critères principal et secondaires) et à l'évaluation de la sécurité des patients.

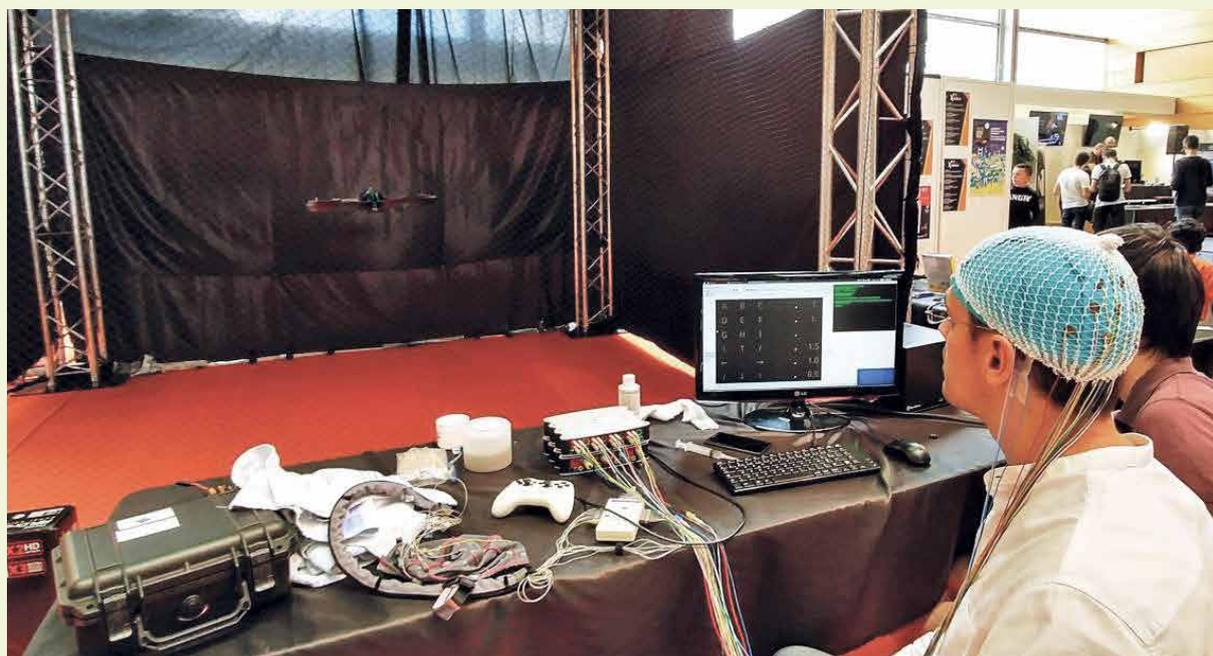
### Cette étude illustre l'importance :

- d'une réflexion approfondie sur les données à intégrer dans un CRF,
- de ne sélectionner que les données nécessaires à la vigilance et aux analyses statistiques (parfois moins de 10% des données collectées !).

Toutefois, ce constat peut ne pas s'appliquer pour les études portant sur les maladies rares ou avec un objectif d'Autorisation de Mise sur le Marché.

Fanny Feuillet, biostatisticienne  
Sandrine Gardes, chef de projet  
Marion Rigot, data-manager

## Un drone piloté par la pensée !



Notre équipe de neurochirurgie travaille en étroite collaboration avec Aurélien depuis 3 ans au CHU de Nantes sur les Interfaces Cerveau-Ordinateur (ICO). La technologie des ICO existe depuis plus de 20 ans, elle permet d'analyser et décoder en temps réel certaines activités électriques produites par notre cerveau au cours de la réalisation d'une tâche comme imaginer ouvrir et fermer la main par exemple ou prononcer un mot. Ceci permet donc de contrôler toutes sortes d'objets comme le drone que l'on voit ici. Demain, ces technologies permettront sans doute de commander une prothèse voire même d'activer directement les propres muscles de patients paralysés suite à un AVC ou à une lésion de la moelle épinière. On pourra aussi certainement communiquer directement par la pensée. Mais d'importants progrès restent à faire et il n'existe finalement encore que très peu de débouchés pour aider concrètement les patients au quotidien. Notre but est de faire sortir les interfaces cerveau-ordinateur des laboratoires de recherche. Nous voulons créer des dispositifs pratiques basés sur ces technologies, destinés à assister les patients en situation de handicap. Le drone piloté par la pensée est un parfait exemple de ce que pourront être les futurs « robots-assistants de vie » capables d'obéir par la simple pensée et d'exécuter toutes sortes de tâches.

Ce prototype de démonstration a été réalisé en utilisant volontairement des éléments simples que

tout le monde peut trouver dans le commerce et des logiciels en accès libre, fruit du travail collaboratif d'une communauté de passionnés. Cela permet d'avoir une idée de ce qui est possible. Il a fallu un peu moins de 6 mois à Pierre, élève de l'école Centrale de Nantes en stage, Ingénieur dans notre équipe au CHU de Nantes, pour réaliser ce travail programmé tout spécialement pour l'occasion de la Nantes Digital Week qui s'est tenue du 14 au 24 septembre 2017.

Nous travaillons actuellement sur des systèmes beaucoup plus avancés, pilotés par des électrodes implantées directement au contact du cerveau et utilisant des algorithmes d'intelligence artificielle permettant d'obtenir un niveau de contrôle nettement supérieur et bien plus intuitif, mais ces travaux sont pour l'instant confidentiels. Nous avons la chance à Nantes de disposer des meilleures conditions pour cela, avec des pôles technologiques et d'ingénierie et notamment la collaboration avec l'École Centrale de Nantes, des pôles médico-chirurgicaux et un service de rééducation en pointe qui prend en charge les patients les plus atteints.

En France nous sommes plusieurs équipes de profils très variés à travailler sur les ICO. Nous nous rencontrons régulièrement et venons de créer cette année un COLlectif pour la Recherche Transdisciplinaire sur les ICO (CORTICO). Son but est de promouvoir les échanges, créer des synergies, favoriser l'avancement des recherches,

développements et usages relatifs aux interfaces cerveau-ordinateur. Je crois qu'il faut insister sur le côté particulièrement multidisciplinaire de ce domaine aux confins des neurosciences et de l'ingénierie.

Nous développons parallèlement à Nantes d'autres applications cliniques des ICO. Certaines visent, grâce au neurofeedback, à guider la plasticité cérébrale pour améliorer la récupération après un AVC par exemple ou pour traiter des douleurs sévères réfractaires. Nous allons d'ailleurs débiter en 2018 un essai clinique pilote, pour évaluer un dispositif innovant que nous avons développé, utilisant cette technologie couplée à la réalité virtuelle pour le traitement de la douleur. Cet essai sera mené dans le cadre d'un appel d'offre interne du CHU de Nantes en

collaboration avec la fondation APICIL et le groupe ELSAN. Il devrait permettre de proposer une toute nouvelle façon de soigner en rééduquant directement l'activité cérébrale. D'autres applications enfin préfigurent de nouvelles options incontournables pour la « cartographie » et la « surveillance » du cerveau au cours d'une chirurgie cérébrale en condition éveillée.

De nombreux progrès restent à faire mais cette technologie arrive à maturité laissant envisager des apports très concrets pour nos patients à moyen terme.

Vincent Roualdes  
Neurochirurgien

Aurélien Van Langhenhove  
Ingénieur Interfaces Cerveau-Ordinateur

## Signature des publications



### Visibilité internationale du CHU de Nantes ou comment rédiger son affiliation

**Le CHU de Nantes, comme beaucoup d'autres établissements de santé et de recherche (universités, EPST) français souffre d'un manque de visibilité sur les bases de données bibliométriques de référence internationales telles que Web of Science (WOS) et Scopus.**

Ceci est largement dû au fait que l'affiliation de leurs agents est rédigée de différentes façons sur les publications. Ce manque d'homogénéité est flagrant pour le CHU de Nantes : on retrouve sur les références bibliographiques plus de **300 façons différentes d'écrire l'affiliation au CHU de Nantes**. Quelques exemples : CHU HOTEL DIEU, CHILDRENS HOSP, CHRU NANTES, HOP BELLIER, HOP GUILLAUME RENE LAENNEC, HOP JEAN MONNET, HOP MERE ENFANT, HOP NORD LAENNEC, HOSP ST JACQUES, HOTEL DIEU UNIV HOSP, NANTES TEACHING HOSP, UNIV HOSP HOTEL DIEU.

Ces bases de données sont utilisées mondialement notamment à des fins de classement des institutions de recherche (ex. classement de Shanghai). Elles sont également utilisées par des chercheurs ou des établissements souhaitant se renseigner sur l'activité de recherche d'autres chercheurs et établissements de recherche dans un objectif partenarial ou de recrutement, par exemple. **Ce manque de visibilité nuit gravement à la réputation et au développement scientifique de notre établissement.**

Afin d'avoir le maximum de visibilité sur ces bases de données, il appartient donc à chaque agent salarié du CHU de Nantes de vérifier la façon dont l'affiliation au CHU de Nantes est rédigée sur chacune de ses publications.

**L'orthographe de l'affiliation imposée est : CHU Nantes.**

#### Des questions ?

Contactez Isabelle Brisson, chargée de mission recherche  
T. 02 53 48 28 30  
isabelle.brisson@chu-nantes.fr



## Dominique ISSARNI : du secrétariat à la coordination des greffes

**Mme Issarni, vous avez un parcours atypique au CHU en tant que secrétaire. Pouvez-vous nous en dire plus ?**

J'ai commencé au CHU comme secrétaire médicale en 1981, métier que j'ai exercé dans 26 services différents. Puis, s'est créé un poste de secrétaire en hématologie dans le secteur stérile. A ce poste, je m'occupais déjà des greffes de moelle mais pour le secrétariat pur. Au fil des années, la coordination de greffes a pris de plus en plus de place dans mon emploi du temps.

En 2000, suite à l'accréditation JACIE (Joint Accreditation Committee EBMT-Euro-ISHAGE), c'est donc naturellement que j'ai été missionnée pour assurer la gestion des greffes et coordonner les différents acteurs: l'EFS, FGM (France Greffes Moelle), la direction des affaires financières, les patients, les donneurs. C'est à partir de ce moment-là que j'ai été complètement détachée du secrétariat pour m'occuper exclusivement de la coordination de greffes.

**En quoi consiste votre métier ?**

Je programme la greffe de moelle de A à Z : je vois le patient avant et après la consultation d'annonce pour lui donner des documents sur l'allogreffe et répondre à toutes ses questions. Puis, je programme le bilan pré-greffe. A une époque, j'ai même fait du transport de greffons à travers toute la France ! Aujourd'hui on fait appel à une Société de transport agréée par France Greffe de Moelle.

**Vous vous occupez également des donneurs ?**

Oui, bien sûr, que ce soit des donneurs familiaux ou des donneurs sur fichier (donneurs d'allogreffes sur la région nantaise). Lorsque l'EFS de Nantes m'envoie un dossier, je convoque le donneur, je le reçois et lui explique comment va se passer le don. J'organise également tout au niveau administratif pour lui, jusqu'à son arrêt de travail ; le donneur est pris en charge par le Centre Greffeur.

**Vous avez également une activité plus transversale, de communication et d'information auprès des patients et donneurs. D'où émanent les demandes ?**

Il faut savoir que tous les patients greffés sont inclus dans des protocoles de recherche clinique et ils se posent beaucoup de questions. C'est ce qui m'a donné l'idée de créer des supports pour expliquer de façon pratique comment cela se passe.

Par exemple en 2005, j'ai réalisé un questionnaire de satisfaction pour les donneurs, ceci a d'ailleurs fait l'objet d'une communication orale au congrès européen de transplantation médullaire (EBMT meeting) qui est le meeting européen des allogreffeurs). Le thème était « le suivi des donneurs : pourquoi mettre en place un questionnaire de satisfaction ? » .

Il y a 2 ans j'ai créé un carnet d'informations pour les donneurs de moelle osseuse et les donneurs de CSH (cellules souches hématopoïétiques).

En 2015, j'ai soumis l'idée au Pr Le Gouill de créer un support pour expliquer aux patients ce qu'est un protocole. Beaucoup de patients se posaient des questions (suis-je un cobaye ? Quels sont les avantages potentiels de ma participation à un essai thérapeutique ?...). C'est ainsi que début 2017 un tournage a été réalisé avec 6 petits films qui expliquent la recherche clinique et le rôle des différents acteurs. Il sera mis sur le site du CHU et le site de l'HeMA et diffusé dans les salles d'attente prochainement.

Chaque année depuis 5 ans, j'organise une réunion en partenariat avec l'association LEAF (Leucémie Espoir Atlantique Famille) rassemblant des patients, des donneurs (anciens et futurs) et des médecins. C'est très convivial, chacun peut poser les questions qu'il souhaite en toute simplicité.

### Quels sont vos projets pour les prochains mois/années ?

J'ai le projet de rédiger un glossaire pour expliquer la recherche clinique. Les patients apprécient avoir des supports papiers ! C'est quelque chose qu'ils peuvent feuilleter tranquillement chez eux.

En ce moment, je travaille sur un poster concernant notre DVD sur la recherche clinique qui sera présenté à l'EBMT en 2018.

A venir également un film sur le secteur stérile pour expliquer aux patients comment cela se

passé. Les médecins donnent beaucoup d'explications aux patients sur leur maladie mais ils ont besoin d'être rassurés sur le plan pratique.

### Combien de temps consacrez-vous à ce travail de recherche ? Où écrivez-vous ?

J'écris chez moi sans compter mon temps. Je le fais parce cela me plaît et répond à une demande très forte des patients.

C'est un métier très enrichissant avec beaucoup de belles rencontres tant avec les patients qu'avec les professionnels ; j'ai travaillé et travaille toujours avec de grands professeurs (Pr Harousseau, Pr Milpied, Pr Mohty, Pr Moreau, Pr Le Gouill, Pr Chevallier...).



L'HéMA est le consortium nouvellement créé qui regroupe les acteurs de l'onco-hématologie au CHU de Nantes et au CHD de La Roche-Sur-Yon plus les équipes de recherche INSERM travaillant sur les hémopathies malignes.

### Pour en savoir plus

Le programme d'accréditation du JACIE (Joint Accreditation Committee EBMT-Euro-ISHAGE - <http://www.jacie.org>) a été établi en 1999 entre l'EBMT (European Blood and Bone Marrow Transplantation) et ISHAGE-Europe (International Society of Hemotherapy and Graft Engineering) afin de promouvoir la qualité des pratiques médicales et des pratiques de laboratoire dans le domaine de la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

## Remboursement des dispositifs médicaux à usage individuel à l'hôpital

Le pré-requis obligatoire pour l'utilisation en pratique courante des Dispositifs Médicaux (DM) en France est le marquage CE. Cependant, la conformité à cet aspect réglementaire ne signifie pas que le DM à usage individuel peut être ou non remboursé par l'Assurance Maladie (AM), ce qui conditionne fortement son utilisation et sa diffusion à l'hôpital. Deux cas de figures sont alors possibles :

- Soit le DM n'est pas remboursé par l'AM et l'hôpital peut alors décider d'acheter le DM sur ses fonds propres ;
- Soit le DM est remboursé par l'AM par l'un des deux biais suivants :
  - o Intra-GHS : il est financé par les enveloppes financières versées à l'hôpital en remboursement des charges d'une hospitalisation. Ces enveloppes correspondent aux Groupes Homogènes de Séjours (GHS) qui sont les contreparties financières des Groupes Homogènes de Malades.
  - o Sur liste en sus : le DM est remboursé en supplément des GHS. Cela concerne principalement des DM pour des pathologies rares ou DM particulièrement coûteux. Ces DM doivent être inscrits sur Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR).

### La LPPR (1)

La LPPR est la liste des produits et prestations remboursables par l'AM. Jusqu'en 2015, quatre titres la composaient et concernaient des produits de santé pouvant faire l'objet d'un remboursement en ville (Titre I, II, IV) : traitements et matériels d'aide à la vie, aliments diététiques et articles pour pansements, des orthèses et prothèses externes, et des véhicules pour handicapés physiques ; ou à l'hôpital (Titre III) : dispositifs médicaux implantables.

Jusqu'en 2015, seuls les dispositifs médicaux implantables (éligibles au Titre III de la LPPR) étaient facturables en sus des hospitalisations. La création d'un titre V à la LPPR autorise désormais l'inscription au remboursement des dispositifs médicaux individuels invasifs utilisés en

environnement hospitalier pour la réalisation d'un acte médical par un professionnel de santé, sous réserve que la fonction du dispositif ne s'exerce pas au-delà de la réalisation de l'acte (2). L'inscription d'un DM à la LPPR peut se faire sous ligne générique ou sous nom de marque. Une fois inscrit sur la LPPR, le DM a un code LPP générique ou unique permettant sa prise en charge financière par l'AM.

La définition des lignes génériques ou des noms de marque fait suite à une évaluation menée par la Haute Autorité de Santé (HAS).

### La Haute Autorité de Santé

La HAS, autorité publique indépendante qui contribue à la régulation du système de santé par l'évaluation de la qualité, exerce ses missions dans les champs de l'évaluation des produits de santé, des pratiques professionnelles, de l'organisation des soins et de la santé publique. Au sein de celle-ci, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS) formule des recommandations et rend des avis en vue du remboursement de DM ou d'autres produits à visée diagnostique, thérapeutique ou de compensation du handicap (à l'exclusion des médicaments) et des prestations qui leur sont associées. Elle éclaire ainsi les pouvoirs publics sur les décisions de remboursement et contribue à améliorer la qualité des pratiques professionnelles et des soins aux patients. Dans tous les cas, la décision de remboursement appartient au Ministre de la Santé.

### 1. Cas des DM pris en charge en sus des GHS

#### 1.1 L'inscription à la LPPR en ligne générique (a)

Si un produit répond à l'intitulé d'une des lignes génériques de la LPPR, il suffit à l'industriel d'apposer une étiquette sur le DM avec le code de la ligne générique correspondante pour qu'il soit pris en charge par l'AM.

Une déclaration de commercialisation doit être faite auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM).

### 1.2 L'inscription à la LPPR en nom de marque (b) (fig. 1)

- Cas général

L'inscription d'un DM en nom de marque est motivée par un dépôt de dossier de remboursement par le fabricant à la CNEDiMTS et se fait en deux étapes.

- CNEDiMTS

Suite à ce dépôt, dans un premier temps, la CNEDiMTS va réaliser une évaluation du DM à partir des données disponibles, en vue de définir si le DM répond à des besoins des professionnels de santé et des patients dans une pathologie ou un handicap. Il se mesure à l'amélioration clinique de l'état du patient. Ce service attendu (SA) peut être suffisant ou insuffisant. Dans le cas où il est jugé insuffisant, l'évaluation s'arrête et le dispositif ne peut être pris en charge en sus. Dans le cas où celui-ci est suffisant, la CNEDiMTS va définir quel est le niveau d'amélioration de service attendu (ASA) en comparant le DM à l'étude à la stratégie de référence actuelle pour une population définie et une indication définie. L'ASA est cotée de I (amélioration majeure) à V (absence d'amélioration). Elle est déterminée par les changements dans la prise en charge, les modifications de la mortalité, de la morbidité et de la qualité de vie, et la commodité d'emploi.

Une fois l'évaluation réalisée, la CNEDiMTS formule un avis indiquant notamment les indications du DM, le SA, l'ASA et les comparateurs utilisés pour le définir, les modalités d'utilisation etc. Cet avis est alors transmis au Comité économique des produits de santé (CEPS).

- CEPS (3)

Le CEPS est un organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie. Il est chargé de fixer les prix des médicaments et les tarifs des dispositifs médicaux à usage individuel pris en charge par l'AM.

À la suite de la transmission de l'avis par la HAS, le CEPS va proposer un tarif de remboursement pour le DM correspondant au prix du DM. Il peut, pour la fixation de ces tarifs et de ces prix, conclure avec les fabricants et/ou les distributeurs concernés des conventions pouvant notamment porter sur les volumes de ventes.



Figure 1 : Évaluation et décision de prise en charge

- Cas particuliers

Lors du dépôt des dossiers de remboursement, le fabricant revendique une ASA qui sera reprise ou non par la CNEDiMTS. Si le niveau d'ASA revendiqué par le fabricant est de niveau I à III et/ou si l'impact, toutes indications confondues, sur les dépenses de l'AM attendus après 2 ans de commercialisation est estimé à un chiffre d'affaires prévisionnel supérieur ou égal à 20 millions d'euros, le fabricant devra déposer un dossier de demande d'avis d'efficacité auprès de la Commission Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP) (4).

<sup>3</sup> Ensemble de produits ou prestations qui ont la même indication, remplissent la même fonction et présentent des caractéristiques communes appelées « spécifications techniques ». Les produits ou prestations regroupés sous une même ligne générique sont remboursés par l'assurance maladie sur la base d'un tarif unique.

<sup>4</sup> Produit présentant un caractère innovant ou si l'impact sur les dépenses d'assurance maladie, les impératifs de santé publique ou le contrôle des spécifications techniques minimales nécessitent un suivi particulier du produit ou de la prestation. Le produit est inscrit sous son nom propre avec un tarif associé spécifique.

La CEESP est une commission de la HAS qui rend un avis d'efficacité sur le nouveau produit de santé par comparaison avec le ou les produits de référence déjà disponibles dans la même indication. L'enjeu est de guider les choix de financement par la collectivité et d'aider à définir le « juste prix » des traitements innovants.

Le dossier de demande d'avis d'efficacité contient un modèle d'évaluation médico-économique. La CEESP procède à l'analyse critique de l'étude d'évaluation économique et de ses résultats. Pour être « recevable », cette étude doit permettre d'évaluer l'efficacité du produit notamment au regard du traitement de référence et être conforme aux recommandations sur l'évaluation économique de la HAS.

Une fois l'avis formulé, la HAS le transmet au CEPS. Il s'agit d'un outil d'aide à la décision, au même titre que les données strictement médicales d'amélioration du service rendu.

## 2. Cas des DM intra-GHS

Dans ce cas, un acte spécifique précisant l'utilisation du DM est identifié et valorisé dans le GHS du séjour hospitalier intégrant l'acte concerné. Cet acte a été créé au préalable par saisine de l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie, ou du Ministère de la santé, ou autosaisine de la HAS, d'organisations professionnelles, associations d'usagers agréées.

Les DM intra-GHS ne font pas l'objet d'évaluation par la CNEDiMTS à l'exception de certains DM définis par arrêté :

- les défibrillateurs cardiaques implantables avec sonde endocavitaire (simple, double et triple chambre) ;
- les défibrillateurs cardiaques implantables sans sonde endocavitaire ;
- les stents intracrâniens utilisés dans l'angioplastie des sténoses athéromateuses ;
- les valves cardiaques chirurgicales biologiques.

Seuls les produits inscrits sur une liste positive dite « liste intra-GHS » pourront être achetés, fournis, pris en charge via le GHS et utilisés par les établissements de santé. L'inscription des DM sur cette liste est une décision du ministre de la Santé.

### Sources :

1. AMELI : <https://www.ameli.fr/loire-atlantique/medecin/exercice-liberal/facturation-remuneration/nomenclatures-codage/liste-produits-prestations-lpp>
2. JORF n°0294 du 19 décembre 2015 ; page 23470 ; texte n° 186 : Avis de projet relatif à la création du titre V dans la codification de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.
3. Ministère de la Santé. Comité économique des produits de santé. <http://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/ceps-comite-economique-des-produits-de-sante>
4. Haute Autorité de Santé. Commission Évaluation Économique et de Santé Publique. [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_419565/fr/commission-evaluation-economique-et-de-sante-publique](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_419565/fr/commission-evaluation-economique-et-de-sante-publique)

### 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](mailto:valerypierre.riche@chu-nantes.fr) - 82.891

\*Cécile DERT - Chef de projet  
[cecile.dert@chu-nantes.fr](mailto:cecile.dert@chu-nantes.fr) - 82.852

\*Ingrid BÉNARD - Chef de Projet  
[ingrid.benard@chu-nantes.fr](mailto:ingrid.benard@chu-nantes.fr) - 82.879

\*Solène SCHIRR-BONNANS - Chef de projet/Économiste de la santé  
[solene.schirbonnans@chu-nantes.fr](mailto:solene.schirbonnans@chu-nantes.fr) - 84.972

\*Philippe TESSIER – Économiste de la santé senior  
[philippe.tessier@univ-nantes.fr](mailto:philippe.tessier@univ-nantes.fr) - 02 53 48 46 03