

R

de recherche



Photo : ©Inserm, Michel Depardieu

Edito

3

L'IA en santé, le CHU acteur actif

4

Outil : du nouveau pour les internes !

5

Outil : CRF et questionnaires en ligne

6

Création d'un réseau en soins primaires

10

Présentation d'équipe : recherche génétique médicale

12

Zoom sur l'hématologie

13

Vaccination chez les enfants

14

Les 10 ans de COLT

15

Focus sur une étude : Calcecho

17

Gestion des associations au CHU

19

Résultats des appels d'offres internes 2018

21

Actualités

22

Fiche d'économie de la santé n°10

23



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 : Peggy Agneau, Pr Stéphane Bezieau et l'équipe de recherche en génétique, Pr Gilles Blancho, Annaïg Bouligand et l'équipe de la Cara, Pr Martin Chalumeau, Damien Fairier, Karine Fajoles, Aurore Foureau, Pr Christèle Gras-Le Guen, Zeineb Lamoureux et la Cellule RNI, Dr Elise Launay, Pr Benoit Le Goff, Pr Steven Le Gouill, Dr Anne Lok, Dr Fleur Lorton, Pr Antoine Magan, Corinne Marchand, Pr Philippe Moreau, Dr Cédric Rat, Gérald-Reparate Retali, Valéry-Pierre Riche, Tanguy Roman et l'équipe de data-managers, Philippe Tessier

Crédits photos : Inserm®, Maxime Huriez
Tiré à 1 700 exemplaires sur papier recyclé PEFC et avec des encres végétales
Maquette, mise en page et impression : MAYA Imprimerie, Tél. 02 28 21 02 02



initiative NExT, « Nantes Excellence Trajectory » vient officiellement de voir le jour à l'été 2018, après avoir été retenue en février 2017, par un jury international, à l'issue du dernier tour de sélection de l'appel d'offres IDEX/ISITE du Programme d'Investissements d'Avenir (PIA2) de l'Etat Français. Le projet NExT affiche une thématisation ayant mené à une labellisation I-SITE (Initiatives Science, Innovation, Territoires, Economie), lui donnant une reconnaissance de site universitaire de dimension internationale.



Il s'agit d'un projet de grande ambition porté par quatre fondateurs majeurs, l'Université de Nantes, l'École Centrale de Nantes, le CHU de Nantes et l'Inserm et de dimension thématisée sur deux axes essentiels, **la Santé du Futur et l'Industrie du Futur**. D'autres partenaires (non fondateurs), l'Institut Mines Télécom (IMT), Oniris, l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO), l'INRA, l'Ifsttar se sont associés à ce projet très fédérateur.

Après trois échecs aux appels IDEX précédents alors en partenariat avec l'Université de Rennes, la stratégie dernière a consisté à recentrer le projet sur un périmètre nantais mettant en avant des forces reconnues notamment par des succès à d'autres appels d'offres des PIA pour convaincre un jury international hautement sélectif. Ainsi, en santé, ont été retenus et affichés : 1/ les biothérapies innovantes (transplantation, thérapies cellulaires, thérapies géniques, médecine régénératrice), 2/ le cancer et la médecine nucléaire (thérapies ciblées, immunothérapies, approches théranostiques, imagerie multimodale) et enfin 3/ médecine de précision (déjà engagée sur les maladies cardiovasculaires, métaboliques et génétiques mais aussi en transversalité avec les 2 thématiques sus-citées). Du côté de l'ingénierie, les forces retenues ont été 1/ les techniques avancées de production (« manufacturing ») et 2/ le génie océanique, avec une finalité de développer autant que possible des liens entre ces deux axes, notamment sur des aspects déjà collaboratifs, tels que bioinformatique, biomatériaux, robotique, médecine nucléaire.... Le projet sur toutes ces thématiques se développe sur des aspects de recherche (fortement tourné vers l'attractivité et le soutien aux talents), formation (avec des parcours d'excellence, un centre de développement pédagogique, des doubles parcours...), innovation (partenariats public privé, chaires industrielles...), internationalisation (campus, enseignement en anglais...), qui à terme devraient préfigurer la Nouvelle Université de Nantes (NUN).

Avec la mise en place d'une véritable équipe de management, dirigée par Jean-Baptiste Avrillier, le projet est opérationnel et plusieurs appels à projets et appels à candidatures ont été lancés en 2017 et 2018, pour mettre en place des projets interdisciplinaires, des clusters de recherche intégrative, ou des partenariats internationaux de recherche, des opérations d'attractivité de talents juniors et seniors, des formations à l'entrepreneuriat, des actions d'innovation pédagogique, des masters internationaux, qui commencent déjà à porter leurs fruits.

Il s'agit donc d'une grande opportunité pour notre site universitaire au sens large, donnant un véritable coup d'accélération à notre développement, puisqu'il apporte une énergie et des moyens supplémentaires **(330 M€ sur 10 ans)**.

Il en va de même pour notre CHU, qui a été une véritable force dans ce montage, ne serait-ce que par les thématiques d'excellence qu'il apporte, par ce côté fort chercheur et formateur qu'il revendique mais aussi par le rôle très fédérateur qu'il a joué. Il s'agit là aussi d'une grande originalité de son positionnement car **c'est la toute première fois qu'un CHU est fondateur d'un projet universitaire et il en demeure à ce jour le seul dans le paysage national**.

Pr Gilles BLANCHO
Président du CRBMSP

Le CHU de Nantes acteur de l'IA en santé

L'intelligence artificielle (IA) est au cœur de la médecine du futur avec le suivi du patient à distance, les prothèses intelligentes, la chirurgie assistée par ordinateur mais également l'utilisation des big data. L'approche numérique en IA repose sur l'analyse des données agrégées à l'aide d'algorithmes, permettant un recouplement d'un nombre croissant de données et de proposer un traitement personnalisé au patient. Les données récoltées sur de larges populations dans le cadre du soin mais également dans le cadre des recherches permettent par exemple d'identifier des facteurs de risque pour certaines maladies comme le diabète, le cancer, l'asthme...

L'intelligence artificielle fait appel à diverses compétences et l'utilisation de ces données doit se faire en toute transparence et dans le respect de l'éthique.

L'enjeu est important et le CHU de Nantes s'est d'ores et déjà engagé à l'échelle du territoire 44 en intégrant le collectif nantais Naonedia.

Plus d'information sur : <http://naonedia.fr/>
Naonedia est ouvert à tous, n'hésitez pas à nous contacter.

*Pr Pierre-Antoine GOURRAUD
Clinique des données-CIC Inserm 1413
Cellule épidémiologie clinique PHU 11
pierre-antoine.gourraud@univ-nantes.fr
Tél : +33 (0)2 447 68 234*

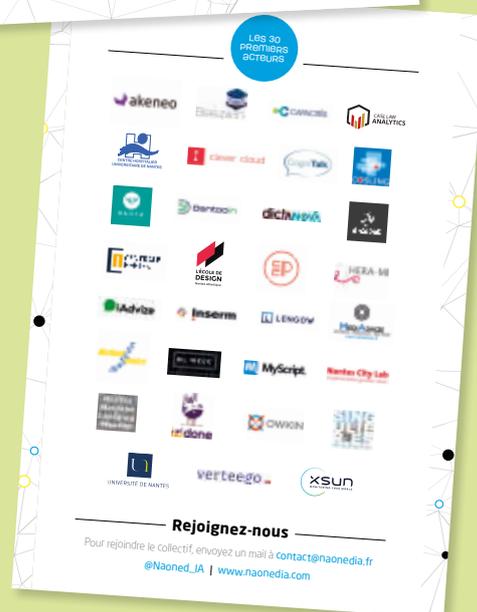
A propos de Naonedia :

Lancé en juin 2018 dans le cadre de la 10^e édition du festival Web2day, NaonedIA - le collectif nantais de l'Intelligence Artificielle pour tous - revendique une IA « éthique, responsable et populaire ». Démarche alternative et singulière à Nantes en complémentarité des initiatives nationales, NaonedIA impulse une dynamique territoriale sur l'IA autour de huit engagements fondateurs formalisés dans un Manifeste : transparence, décloisonnement, responsabilité/traçabilité, éthique, respect de la vie privée, gouvernance, culture scientifique et technique, coopération homme-machine.

La force du collectif NaonedIA réside aussi dans la diversité de ses membres : des chercheurs, des académiques, des entrepreneurs de grandes entreprises/ESN/Startups, des experts, des collectivités, des user group, des journalistes, des juristes... Comprenant à l'origine plus d'une trentaine d'acteurs - parmi lesquels le CHU de Nantes, l'Université de Nantes, des grandes écoles (Centrale, École de design...), Nantes City Lab, l'Inserm, des start-ups nantaises et des grands groupes - NaonedIA témoigne de son attrait en fédérant à ce jour plus de 70 acteurs.

Lieu de réflexion, NaonedIA se veut aussi acteur et activateur de nouvelles synergies autour du développement d'Intelligences Artificielles Territoriales en lançant concrètement trois chantiers :

- Création d'un studio IA : pour identifier/cartographier les compétences en IA à Nantes et créer une task force mutualisée
- Sensibilisation et formation : pour poser l'IA comme un enjeu de société et pas seulement un objet scientifique et technique, pour acculturer le plus grand nombre et mieux orienter, pour populariser positivement en revendiquant que l'IA est plus une opportunité qu'une menace
- Expérimentation : pour construire des projets concrets facilitant le quotidien des citoyens (et notamment sur la santé de demain).



Outil décisionnel pour les projets de recherche

Pour aborder la recherche clinique en quelques clics, un « guide des internes » a été élaboré par le département promotion de la DRCI. Il a pour but de les aider dans la mise en place de leur projet de thèse.

Les objectifs de cet outil sont les suivants :

- Orienter les internes avant leur premier contact avec la DRCI,
- Déterminer, selon le projet, la typologie de la recherche, et préciser les différentes démarches règlementaires à effectuer ainsi que les délais qu'elles vont nécessiter,
- Permettre à l'interne d'être plus autonome dans la mise en œuvre de son étude grâce à la mise à disposition d'autres informations comme les trames de documents.

L'outil se présente sous la forme d'un arbre décisionnel sur la plateforme « LireGO » du GIRCI GO. Des questions sont posées afin d'orienter l'utilisateur vers la typologie de recherche la plus adaptée au projet et lui indiquer les démarches règlementaires requises ainsi que les délais nécessaires.



Des définitions, des modules d'aide, des trames de documents et autres conseils sont également fournis tout au long de l'arborescence ainsi que dans le dossier « documents utiles ».

Bien qu'initialement destiné aux internes, cet outil et les documents associés peuvent bénéficier à tout le personnel du CHU de Nantes et du GHT 44-85.

Pour cela rien de plus simple : créez votre compte en ligne : www.lirego.fr et mettez dans votre panier le guide des internes (c'est gratuit). Votre demande sera validée sous 48 heures.



Un triptyque a également été élaboré afin d'avoir toujours à portée de main les principales informations en recherche clinique : les différentes catégories d'études, les démarches règlementaires associées ainsi que quelques Bonnes Pratiques Cliniques (BPC).

Ce document sera adressé par e-mail à tout le personnel recherche du CHU fin 2018, ainsi qu'aux internes et responsables d'internes.

Tous à vos clics !

La cellule RNI

Des CRF bien ficelés pour gagner du temps !

Le CHU de Nantes produit un nombre important d'eCRF pour le compte de plusieurs services de soin et unités de recherche, mais aussi pour le compte d'autres CHU et diverses institutions hospitalières qui nous sollicitent régulièrement.

1. Développement et validation de eCRF : situation en 2017 et 2018

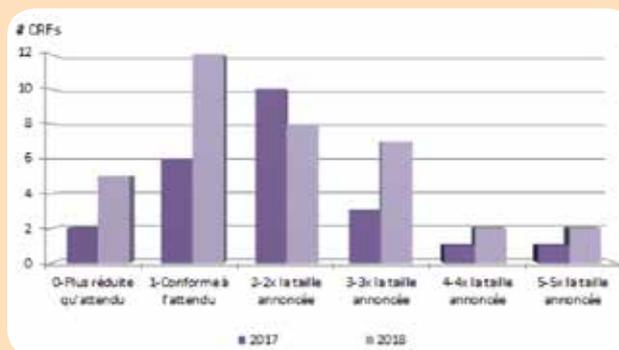
Un bilan du temps consacré au développement, la mise à jour et la validation des eCRF a été effectué sur 2017 et 2018. Le temps passé par les Techniciens d'Etudes Cliniques (TEC), les Attachés de Recherche Cliniques (ARC) et les investigateurs à tester et valider les eCRF n'a pas été comptabilisé ici.

Premier constat : dans plus de la moitié des cas, la taille annoncée du cahier d'observation (phase de faisabilité) est sous-estimée, voire très sous-estimée (nombre de pages annoncées/nombres pages à développer, tableau n°1 et figure n°1).

Conséquence directe : rallongement des délais de développement des eCRF. Risque de devoir développer l'eCRF dans des délais contraints pour satisfaire les autres demandes qui nous sont adressées.

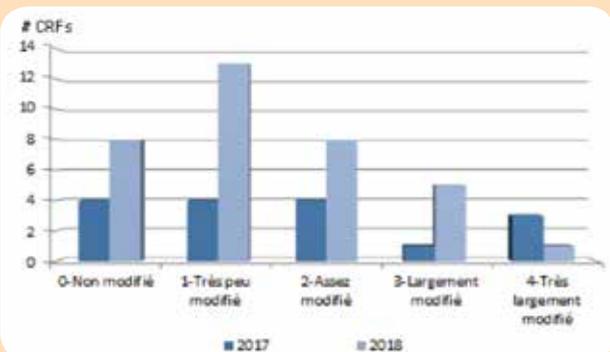
Taille finale de la maquette (en nombre de pages)	2017	2018
Sur-estimée au départ	9%	14%
Conforme aux attentes	26%	33%
Sous-estimée au départ	65%	53%

Tableau n°1 et figure n°1 : comparaison entre taille des maquettes estimées lors de la faisabilité du projet et taille des CRF finalement transmis pour développer les eCRF



Second constat : la moitié des eCRF développés ont fait l'objet de modifications importantes après leur mise en exploitation (ajout ou suppression de pages et/ou d'items, changement radical de l'architecture du eCRF).

Conséquences immédiates : risque d'altération des données déjà saisies, nécessité pour les TEC de revenir sur les eCRF déjà saisis pour compléter les pages ou les items ajoutés *a posteriori*, risque d'un supplément de demandes de clarification à devoir traiter par les data-managers, les ARC de monitoring et les TEC.



Modifications du eCRF (en temps passé)	2017	2018
Peu ou pas modifié	50%	60%
Assez modifié (entre 10 et 30%)	25%	23%
Très largement modifié (plus de 30%)	25%	17%

Tableau n°2 et figure n°2 : projets concernés par les demandes de modification des eCRF après leur mise en exploitation

2. Comment faire pour limiter les risques et gagner du temps ?

Avoir en tête le processus de validation des eCRF (cf. Figure n°3).

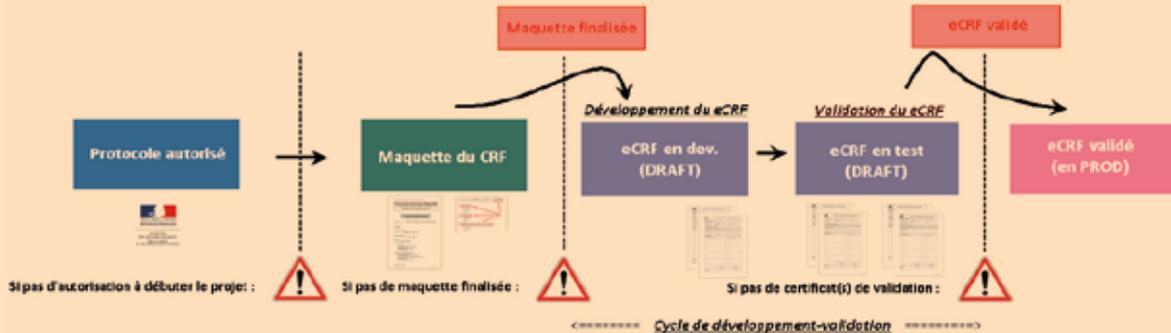


Figure n°3 : processus de développement et mise en ligne d'un eCRF

Se rappeler que la collecte de données de qualité ne pourra se faire que si :

- la maquette du CRF a été conçue correctement et entièrement : le critère principal et tous les items liés aux critères secondaires sont présents, les données non précisées dans le protocole sont justifiées.
- une réunion de revue de la maquette avant sa remise au data-manager a été planifiée et organisée : a minima devraient être présents : investigateur, TEC, ARC de monitoring, data-manager, statisticien, chef de projet.
- le eCRF a été testé avec rigueur par toutes les parties concernées.

Enfin, pour compléter le dispositif, utiliser les documents disponibles dans le système de gestion électronique documentaire (GED) du CHU :

- trame de CRF (réf. 0062-IM-248). Ne garder que le nécessaire. Penser à compléter et faire signer la page de validation de la maquette du CRF en fin de document.
- la maquette validée et signée devient alors le point de départ du développement informatique.
- toute personne impliquée dans la validation du eCRF doit compléter le document standard « Certificat de validation d'un eCRF Ennov Clinical » disponible dans la GED (réf. 0062-IM-368).

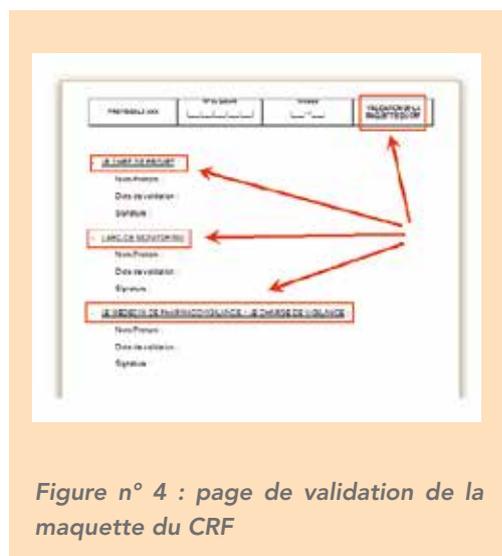


Figure n° 4 : page de validation de la maquette du CRF

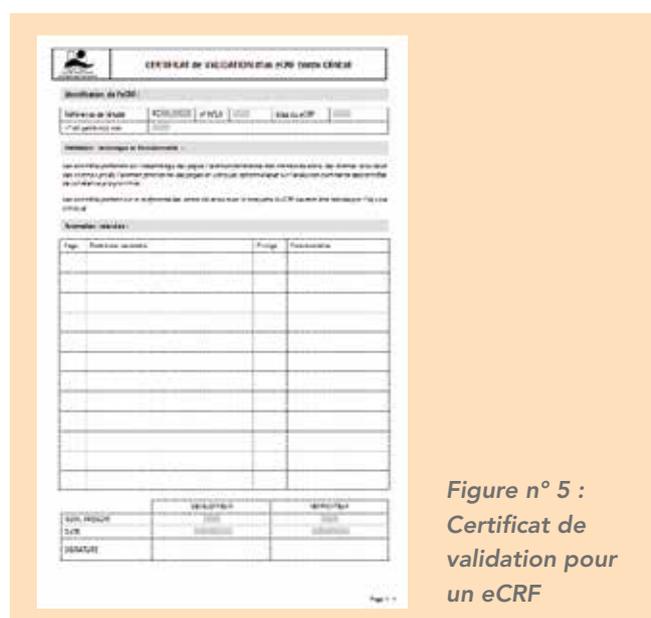


Figure n° 5 : Certificat de validation pour un eCRF

ePRO : Une alternative aux auto-questionnaires papier

ePRO pour « electronic Patient Record Outcome » correspond aux auto-questionnaires électroniques (saisie directe de données électroniques par le patient). Ces questionnaires électroniques sont en théorie accessibles depuis un smartphone, une tablette ou un ordinateur. Pour les essais en cours, les patients ont utilisé la solution « ordinateur », même si certains ont tenté d'utiliser leur smartphone sans succès.

Dès 2016, le CHU de Nantes a expérimenté cette solution sur plusieurs projets de recherche clinique (cf. tableau n°1). Un premier retour d'expérience est donc possible.

Etude	Réf.	Statut étude	# patients	# pages eCRF	# pages ePRO
Ropisio	CHD 065-16	En cours	135	25	33
Perhaps	RC14_0036	En cours	84	131	15
APA	RC16_0198	En cours	185	48	12
Conticare	RC16_0459	En cours	12	50	35
DiafeverChild	RC18_0042	En cours	36	33	2
Diacord	RC15_0063	Terminée	9201	15	2
Total			9653	302	99



Tableau 1 : liste des études utilisant ePRO à Nantes

Des contraintes techniques

La CNIL nous contraint à limiter l'usage des données identifiantes des patients dans nos systèmes informatiques : ni nom, ni prénom en clair, la date de naissance doit être tronquée, l'adresse de messagerie électronique masquée.

La gestion et l'administration des patients sont directement effectuées par les centres. Lors de la création d'un nouveau patient dans le eCRF, le Technicien d'Etudes Cliniques (TEC) doit ainsi compléter une fiche-patient comprenant *a minima* nom, prénom et adresse de messagerie. Ces données ne sont saisies qu'une seule fois sans affichage (*****) ; gare aux erreurs de saisie des adresses de messagerie qui pourraient survenir ! Ces données restent inaccessibles pour les data-managers.

Figure n°1 : fiche patient pour ePRO

Utilisation coté patient

Les patients accèdent à l'eCRF via le site internet : <https://nantes-lrsy.hugo-online.fr/CSePro>.

Premier constat : tous les patients ne sont pas à l'aise avec l'informatique. D'autres pensent, à tort, utiliser correctement internet. Ainsi sur l'étude DIACORD, seuls 38% des patients inclus ont complété les questionnaires ePRO.

Second constat : les patients utilisent spontanément leur smartphone pour surfer sur internet. Or les smartphones qui utilisent le système Android (les plus fréquents) n'ont pas une compatibilité optimale avec l'application ePRO de Ennov Clinical : en effet, les données ne sont pas synchronisées en temps réel. La compatibilité avec les ordinateurs, par contre, est optimale.

Troisième constat : la plupart des utilisateurs ne savent pas quel navigateur Internet ils utilisent. S'ils utilisent des navigateurs comme Safari ou Internet Explorer ou d'autres plus marginaux ou alors des versions plus ou moins obsolètes de leur navigateur, les fonctionnalités de ePRO peuvent être altérées (pop-up qui ne s'affichent pas en particulier).

Dernier constat : certains patients utilisent des adresses de messagerie anciennes et dont le paramétrage de leur boîte aux lettres électronique n'a pas été mis à jour : typiquement, un utilisateur qui a gardé son adresse @wanadoo.fr et n'a pas modifié l'adresse de son serveur SMTP d'envoi de messages de smtp.wanadoo.fr en smtp.orange.fr. De fait, le message envoyé par Ennov Clinical n'atteindra pas son destinataire.

Coté équipe clinique

Premier constat : les patients contactent parfois les data-managers pour des problèmes de connexion à ePRO. Or, le data-manager ne pouvant pas faire le lien entre n° de patient et nom de celui-ci, renvoie l'intéressé vers le TEC en charge de l'essai. Toute trace électronique des échanges avec le patient est ensuite détruite en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC).

Second constat : les patients appellent le plus souvent car ils n'ont « jamais » reçu le message automatique avec leur identifiant et mot de passe. Très souvent ils ont bien reçu le message mais dans leurs « spams », car les messages automatiques sont envoyés par le « robot » Ennov Clinical. Parfois, l'adresse de messagerie n'est plus la bonne ou encore celle qui a été fournie a été mal renseignée dans la fiche patient.

Troisième constat : le temps passé comme « support technique » avec les patients semble long aux TEC. Toutefois, ce temps est à contre balancer avec le temps de saisie qu'ils ont pu économiser et le fait que les données collectées sont immédiatement disponibles en ligne pour leur analyse.

Ce nouveau module utilisé actuellement avec les ordinateurs, a trouvé sa place en complément des eCRF. Toutefois, les contraintes techniques citées ici doivent être bien connues de tous les acteurs (TEC, investigateurs et patients) avant de songer à l'utiliser à plus grande échelle.

Une enquête de satisfaction auprès des patients et des acteurs de la recherche clinique pourrait utilement compléter ce premier constat et en évaluer son intérêt.

Tanguy ROMAN
Responsable data-management
tanguy.roman@chu-nantes.fr

Structuration de la recherche en soins primaires : objectifs et méthodes

A Nantes, la structuration de la recherche en soins primaires est au cœur des préoccupations de l'Université et du CHU. En septembre, l'état d'avancement à un an du projet a été présenté aux membres du comité stratégique du CHU. Ceux-ci ont rappelé l'importance de ce projet dans le cadre de la stratégie d'établissement (action emblématique du projet établissement 2018-2022, défi 3 : favoriser l'ouverture)

L'Université de Nantes et le CHU ont formé un partenariat en vue d'améliorer la structuration de la recherche en soins primaires sur le territoire de la Loire-Atlantique et de la Vendée. Nous avons formalisé un projet commun, qui a bénéficié d'un co-financement par l'ARS et le Conseil Régional des Pays de la Loire.

Ce projet, conçu conjointement par le Département de Médecine Générale (DMG) et la DRCI du CHU fait état d'une ambition partagée de ces deux instances d'investir et de développer le champ de la recherche en soins primaires. Il repose sur la complémentarité des acteurs :

- le DMG de l'Université assure la conception scientifique des projets de recherche en soins primaires et est le contact naturel avec les acteurs des soins primaires ;
- le CHU a une expérience et des compétences technico-réglementaires. L'appui à la recherche est largement ancré avec des métiers dédiés (chef de projet, ARC, économiste, data-manager, biostatisticien, vigilant, ...) ;
- les équipes de soins primaires (professionnels de santé en cabinets de groupe, maisons de santé pluridisciplinaires) apportent une expertise clinique de terrain en soins primaires.

Pourquoi une recherche en soins primaires ?

La recherche en soins primaires doit aujourd'hui se développer. Depuis 1958, elle avait été délaissée en France pour une recherche institutionnelle centrée sur les disciplines d'organe et autres spécialités. Cette approche à la française constituait

jusqu'à aujourd'hui un handicap dans le champ des soins primaires, comparativement à l'organisation mise en place dans d'autres pays, notamment les pays anglo-saxons ou ceux de l'Europe du nord. Dans ce contexte, les recommandations de pratique médicale et paramédicale françaises dans le champ des soins primaires sont fréquemment inadaptées aux spécificités des territoires en France, dès lors qu'elles ne sont aujourd'hui qu'une déclinaison de données issues de systèmes de soins parfois très différents du nôtre.

L'Université de Nantes et le CHU se sont accordés sur deux objectifs à moyen terme :

- exploiter les données cliniques issues des équipes de soins primaires et ainsi produire des données correspondant aux spécificités de notre territoire.
- augmenter le volume et la qualité des publications académiques rendant compte de la recherche en soins primaires.

Une stratégie basée sur trois actions à court terme :

Action 1 : constituer un réseau d'une dizaine de maisons de santé participant à la recherche

Notre souhait premier est de donner les moyens aux acteurs des soins primaires de terrain de pouvoir s'investir dans la recherche. Plusieurs aides/actions ont été mises en place à cet effet : attribution d'un temps de secrétariat aux équipes, mise à disposition d'un temps ARC/TEC sur projet, création d'une formation à la recherche clinique appropriée pour les acteurs des soins primaires.

Une formation à la recherche clinique destinée aux professionnels des soins primaires

Créée par le réseau formation LireGO®, il s'agit d'une méthode par e-learning à destination des médecins et des professionnels paramédicaux des soins primaires. Les situations pratiques et le design ont été adaptés aux attentes des professionnels des soins primaires en cabinet.



Après un travail de ciblage préalable, nous nous sommes tournés vers des équipes de soins primaires qui étaient intéressées pour collaborer avec les acteurs de la recherche (Université/CHU) et prêtes à participer à des projets de recherche.

A ce jour, nous avons identifié 10 structures qui ont accepté de faire partie du réseau, ce qui représente environ 70 médecins généralistes, 30 infirmières, 20 kinésithérapeutes et 35 autres professionnels. Le bassin de population est ainsi estimé à environ 70 000 patients.

Nous sommes en phase de contractualisation avec ces structures.

Nos 10 maisons de santé partenaires :



Le réseau se base sur des critères de qualité

Les équipes doivent pouvoir répondre à une charte listant les éléments suivants :

- exercice regroupé,
- présence d'un point de contact sur site (idéalement un secrétariat présentiel),
- engagement à se former aux BPC,
- engagement dans la démarche d'exploitation des données cliniques du cabinet via leur système d'information partagée (logiciel métier),
- mise à disposition d'un espace de travail pour les personnes qui viendront travailler sur site (un ARC par exemple)

Action 2 : exploiter les données cliniques des cabinets médicaux

Le recueil et l'exploitation de données de soins primaires sont des enjeux majeurs pour la recherche et la qualité des soins.

Dans le cadre de travaux préparatoires, le Département de Médecine Générale de Nantes avait enquêté sur les difficultés à surmonter afin de pouvoir exploiter les données dans les cabinets.

Les principales difficultés identifiées sont les suivantes :

- les médecins rencontrent des problématiques pour coder leurs actes (manque de temps car codage long et difficile sur certains logiciels, manque d'intérêt pour le codage chez certains médecins).
- les logiciels métiers ne sont pas adaptés pour faire des extractions dans le cadre d'une activité de recherche.
- les éditeurs de logiciels sont confrontés à de nouvelles demandes qui ne font pas partie de leurs attributions initiales.

Ce constat a également été réalisé à l'échelle nationale.

A Nantes, nous travaillons sur la base d'un partenariat avec les éditeurs des logiciels utilisés par nos maisons de santé partenaires.

Action 3 : Porter des projets dans trois axes thématiques

Le DMG développe de manière privilégiée trois thématiques : « prévention/dépistage », « prescription/déprescription » et « collaborations interprofessionnelles ».

Plusieurs projets sont actuellement en cours autour de ces thématiques. A titre d'exemple, plusieurs financements ont été obtenus auprès de l'INCA pour des projets centrés sur la prévention et le dépistage des cancers. D'autres projets ont été construits sur la thématique « déprescription ».

Ces projets sont réalisés avec les acteurs des soins primaires : Assurance maladie, Collège National des Généralistes Enseignant (CNGE), Union régionale des généralistes libéraux (URML), etc... Ils sont autant que nécessaire également construits avec les services hospitaliers (endocrinologie, infectiologie, etc...), participant à renforcer les relations hôpital/ville.

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

Dr Cédric RAT
Directeur recherche du DMG de l'Université de Nantes
cedric.rat@univ-nantes.fr

Une équipe de recherche émergente sur les maladies rares au sein de l'institut du thorax

Une équipe de recherche dédiée aux maladies rares est accueillie depuis février 2018 dans l'unité de recherche de l'institut du thorax (INSERM UMR 1087 / CNRS UMR 6291- Directeur : R. Redon). La composition de cette équipe et son thème de recherche sont issus du service de génétique médicale du CHU de Nantes. Avec 6 000 consultations annuelles et plus de 8 000 analyses chromosomiques et/ou moléculaires, le service de Génétique Médicale du CHU de Nantes a l'une des plus importantes activités de France. L'activité de génétique se situe souvent à l'interface entre le diagnostic et la recherche. Cette équipe a donc décidé de prolonger ses activités côté recherche afin d'aller plus loin dans la compréhension des maladies rares.

La création de cette équipe a trouvé son sens suite à l'identification dans le service de génétique depuis 2010 d'une douzaine de nouveaux gènes responsables de maladies rares (forme particulière de myopathie¹, érythrocytose héréditaire², déficience intellectuelle³⁻⁴) grâce à des approches de séquençage à haut débit. Concernant les causes rares de déficience intellectuelle, la coordination d'un projet de recherche clinique hospitalière (PHRC) appelé HUGODIMS (Projet interrégional du Grand Ouest de la France pour l'exploration par approche exome des causes moléculaires d'une déficience intellectuelle modérée ou grave) a constitué le point de départ de ces découvertes. 76 patients atteints de DI isolée ou syndromique, modérée à sévère ont été inclus dans les six CHU de l'interrégion. Cette étude a permis un taux de diagnostic de l'ordre de 40% dans la cohorte, ce qui est beaucoup plus élevé comparé à des approches de routine (14-20%). Ce travail a permis de réduire l'errance diagnostique pour de nombreuses familles, d'améliorer leur prise en charge et de donner un conseil génétique. Le succès de cette approche a conduit à un soutien par le CHU pour l'analyse de 360 patients atteints de DI par an. Le recrutement d'autres patients grâce à des collaborations internationales (Baylor College of Medicine, Houston) a permis d'identifier d'autres patients dans le monde avec

des mutations touchant les mêmes gènes et de constituer des cohortes.

L'identification de mutations dans un nouveau gène, bien qu'étant une étape indispensable, n'est pas la finalité. Elle n'est en réalité que la base de la compréhension de ces maladies pour l'identification de voies moléculaires dérégulées, de biomarqueurs, et la recherche de traitements pour atténuer certains signes cliniques chez les patients. Si le séquençage de tous les gènes chez un individu est accessible aujourd'hui, les approches longues et complexes pour l'identification de voies moléculaires dérégulées ont conduit à mettre en place cette nouvelle équipe de recherche au sein de l'institut du thorax. En s'appuyant sur le savoir-faire des plateformes (iPS, GenoBirD pour la bioinformatique, cellulaires,...), nous développons des stratégies qui reposent sur des modèles cellulaires, notamment des cellules souches obtenues à partir de cellules prélevées chez les patients, qui peuvent être différenciées dans le type cellulaire d'intérêt (neurones, hépatocytes, myoblastes,...). Le matériel obtenu est nécessaire aux différences approches -omiques (RNASeq et protéomique) qui seront utilisées pour mieux comprendre la physio-pathologie de certaines maladies rares souvent à l'origine d'un handicap majeur.

L'équipe est composée de 12 membres : 6 chercheurs et Hospitalo-Universitaires, 3 ingénieurs et techniciens, 3 étudiants en thèse.

Présents sur la photo (de gauche à droite : Benjamin Cogné, Mathilde Nizon, Sandra Mercier, Stéphane Bézieau, Betty Gardie, Thomas Besnard, Marion Lenglet, Amandine Le Roy, Xénia Martin)

- 1) Mercier S, et al. Mutations in FAM111B cause hereditary fibrosing poikiloderma with tendon contracture, myopathy, and pulmonary fibrosis. *Am J Hum Genet.* 2013 Dec 5;93(6):1100-7.
- 2) Lenglet M, et al. Blood. Identification of a new VHL exon and complex splicing alterations in familial erythrocytosis or von Hippel-Lindau disease. 2018 Aug 2;132(5):469-483.
- 3) Isidor B, et al. De Novo Truncating Mutations in the Kinetochore-Microtubules Attachment Gene CHAMP1 Cause Syndromic Intellectual Disability. *Hum Mutat.* 2016 Apr;37(4):354-8.
- 4) Küry S et al. De Novo Disruption of the Proteasome Regulatory Subunit PSMD12 Causes a Syndromic Neurodevelopmental Disorder. *Am J Hum Genet.* 2017 Feb 2;100(2):352-363.



Pr Stéphane BEZIEAU
Chef de service de génétique médicale

Zoom sur l'hématologie

Création d'un consortium en hématologie : L'HéMA

Rapprocher, au sein d'une organisation territoriale unique (44 et 85) la recherche, la formation et l'innovation dans les hémopathies, telle est l'ambition de L'HéMA. Les hématologues cliniciens et biologistes du CHU de Nantes et du CHD de Vendée ainsi que les équipes de recherche nantaise en hématologie ont donc décidé de partager leurs ressources et compétences dans ce domaine.

L'HéMA s'est fixé trois ambitions : **INNOVER**, **FORMER** et **INFORMER**.

- L'**INNOVATION** portée par L'HéMA vise à favoriser rapidement les transferts des travaux issus de la recherche des équipes nantaises vers les patients. L'innovation c'est aussi bien le développement de nouvelles approches thérapeutiques que la nouveauté dans la prise en charge des malades, comme l'utilisation d'un masque de réalité connectée pour les patients afin de diminuer la douleur lors de gestes médicaux.



- LA **FORMATION** est un programme d'enseignement en hématologie à destination des professionnels de santé du

44 et du 85. Cette formation dispensée par L'HéMA est aussi tournée vers les médecins français comme étrangers et s'intègre dans le programme LHEMA-NeXT, cluster retenu dans le cadre du programme NEXT.

- L'**INFORMATION** dispensée par L'HéMA s'adresse prioritairement aux patients et leur entourage afin de les accompagner au mieux tout au long de leur maladie ; un site internet (www.lhema.fr) a été conçu à cet effet pour le grand public. L'information a également pour objectif de toucher un public plus large dans le bassin de Loire-Atlantique et de Vendée peu sensibilisé aux maladies du sang. L'HéMA, c'est aussi renforcer la visibilité de l'hématologie sur notre territoire.

L'HéMA en installant des conditions d'échanges entre professionnels de tout horizon suscite ainsi des collaborations génératrices d'innovations ou de mécénats prometteurs pour les malades. Dès sa création en 2017, L'HéMA a reçu le label « excellence cancer et territoire » conjoint du CNCR et de la FHF.

Dr Anne LOK
Pr Steven LE GOUILL

Évitabilité par la vaccination des séquelles graves et des décès liés aux infections bactériennes chez l'enfant

Les infections bactériennes sont courantes et sont majoritairement combattues efficacement par les défenses naturelles de l'organisme avec parfois l'aide d'antibiotiques. Néanmoins, les enfants et plus particulièrement les nourrissons constituent une population vulnérable face à certaines infections bactériennes dites sévères (méningite, purpura fulminants, choc septique, etc.) qui peuvent être responsables de séquelles graves (paralysie, déficit sensoriel notamment auditif, hydrocéphalie, épilepsie, amputation) voire du décès. Malgré l'introduction des vaccins contre les principales bactéries responsables de ces infections (vaccins anti-pneumocoque en 2002 et anti-méningocoque C en 2009), la couverture vaccinale reste suboptimale en France et les phénomènes de défiance et d'hésitation vis-à-vis de la vaccination continuent de croître. Ceci conduit à exposer à un risque de séquelles graves ou de décès de plus en plus d'enfants dont la vaccination est absente ou incomplète.

Des pédiatres des CHU de Nantes et du Grand-Ouest : Angers, Brest, Poitiers, Rennes, Tours et des chercheurs de l'Inserm ont donc cherché à déterminer, chez des enfants avec une infection bactérienne sévère, la part de celles qui auraient pu être évitées par une vaccination reçue dans les délais des recommandations officielles. Pour cela, tous les enfants âgés de 1 mois à 16 ans, admis en réanimation pédiatrique ou décédés avant leur admission à cause d'une infection bactérienne sévère dans le Grand-Ouest français, ont été inclus prospectivement de 2009 à 2014 dans une étude financée par le Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) et dont le CHU de Nantes était le promoteur. Une infection était considérée comme théoriquement évitable par la vaccination si l'enfant avait une vaccination absente ou incomplète et que les souches bactériennes identifiées dans son organisme étaient ciblées par les vaccins recommandés au moment de la survenue de l'infection.

D'après les résultats de cette étude récemment publiés dans la revue *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, le méningocoque et le pneumocoque restaient les principales bactéries à l'origine des infections sévères de l'enfant (65%), responsables de 71% des décès et de près de la moitié des cas de séquelles graves. Parmi les 124 enfants inclus avec une infection à pneumocoque ou à méningocoque, seuls 39% étaient correctement vaccinés contre ces bactéries et 61% avaient donc une vaccination inexistante ou incomplète. Cette étude a également montré que 25% des décès et 25% des cas de séquelles étaient évitables par une application simple, c'est à dire complète et dans les temps, des recommandations vaccinales.

En France, si la vaccination contre le pneumocoque et le méningocoque C est devenue obligatoire pour l'ensemble des enfants nés à partir du 1er janvier 2018, la plupart des décès liés au méningocoque C était survenue chez des enfants de plus de deux ans qui n'avaient pas eu leur rattrapage de vaccin. Ces enfants ne sont pas concernés actuellement par l'obligation de se faire vacciner, c'est pourquoi il est fondamental de leur appliquer les recommandations de rattrapage vaccinal.

Ainsi, selon les auteurs, «la morbi-mortalité liée aux infections bactériennes sévères à prévention vaccinale chez l'enfant pourrait être réduite d'un quart par une mise en œuvre simple des programmes vaccinaux en France. Une telle information pourrait aider à améliorer la perception de l'effet bénéfique des vaccins et lutter contre l'hésitation vaccinale».

Dr Fleur LORTON^{1 2 3} Pr Martin CHALUMEAU, Pr Christèle GRAS-LE GUEN^{1 2 3}, Dr Elise LAUNAY^{1 2 3}

1 Service d'Urgences pédiatriques et de Pédiatrie générale du CHU de Nantes

2 CIC Femme-Enfant-Adolescent, Inserm 1413, CHU de Nantes

3 Inserm UMR 1153, Equipe de Recherche en Épidémiologie Obstétricale Périnatale et Pédiatrique (Epopé), Centre de Recherche Épidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité (CRESS), Université Paris Descartes

Source : Lorton F, Chalumeau M, Assathiany et al. Vaccine-preventable severe morbidity and mortality caused by meningococcus and pneumococcus: a population-based study in France. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018; 32: 442-447

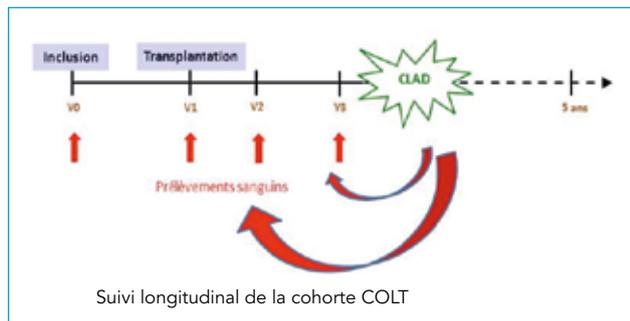
Sources de financement : DGOS-PHRC 2008 Diabact NCT 01485705, Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP), Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques (GFRUP), Société Française de Pédiatrie, Société Pampers.

COLT a 10 ans ! (COhort in Lung Transplantation)

COLT est née il y a 10 ans d'un constat : la transplantation pulmonaire est le seul traitement pour des patients présentant une insuffisance respiratoire chronique terminale. Cependant, la survie à long terme reste insuffisante stagnant à cinq ans à 53%. La principale cause de mortalité tardive est la dysfonction chronique du greffon pulmonaire (DCGP ou CLAD pour Chronic Lung Allograft Dysfunction) – la DCGP étant observée chez presque 50% des patients à cinq ans post-TP.

COLT a été initiée de la volonté des centres de transplantation français de mettre leurs forces en commun afin de lutter contre la DCGP.

L'objectif principal de COLT est la découverte de facteurs précoces capables de prédire la DCPG. La méthode est la constitution d'une cohorte dont les patients sont vus avant la greffe, puis régulièrement sur une durée de 10 ans. A chaque visite jusqu'aux cinq ans de suivi du patient, des prélèvements sanguins sont recueillis (figure ci-contre). L'objectif initial portait sur le recrutement de 500 transplantés pulmonaires. Le financement de Vaincre la Mucoviscidose et l'Association Gregory Lemarchal en 2008 a permis le démarrage du projet. Ce financement a eu un effet levier pour lever des fonds supplémentaires, et obtenir un PHRC.



Ce projet, coordonné par le CHU de Nantes, a rallié les 11 centres de transplantation pulmonaire adultes français. La première inclusion dans COLT a eu lieu le 2 septembre 2009. Les objectifs d'inclusion des 500 patients transplantés ont été atteints en mars 2011, mais la réussite de ce travail collectif a motivé les centres à poursuivre l'aventure. Courant 2012, l'intégration de l'hôpital Erasme (Bruxelles, Belgique) en tant que 12^{ème} centre a permis d'ouvrir la cohorte au niveau international. En 2012, la cohorte COLT s'est également associée à la Cohorte suisse STCS ainsi qu'à des start-up françaises et européennes autour d'un projet commun : SysCLAD (Systems prediction of chronic lung allograft dysfunction), l'objectif étant d'utiliser une partie des données et échantillons collectés depuis 2009 dans COLT, mais également par nos collègues suisses, pour permettre une modélisation du CLAD par l'intégration de données cliniques et biologiques.

Plusieurs avancées majeures ont été ainsi réalisées avec l'identification par des équipes de recherche nantaises de quatre biomarqueurs sanguins prédictifs de la DCGP. Une analyse transcriptomique a ainsi permis d'identifier trois gènes (POU2AF1, BLK et TCL1A) surexprimés six mois avant le diagnostic de la DCGP. L'étude du phénotype des lymphocytes sanguins a mis en évidence une fréquence plus élevée des lymphocytes T régulateurs chez les patients qui allaient ensuite développer une DCGP et au contraire, chez les patients stables (i.e. sans DCPG à trois ans post transplantation) une proportion plus importante de lymphocyte B régulateurs. Finalement, la MMP-9, impliquée dans la fibrose et le remodelage bronchique, a été retrouvée à des taux plus importants chez les patients avec DCGP près

Aujourd'hui, COLT, c'est :

- 1 860 patients inclus dont 1560 patients transplantés,
- 140 000 échantillons collectés (stockés au CRB du CHU de Nantes),
- 15 publications, dont 5 en 2018,
- 2 brevets déposés,
- 4 biomarqueurs identifiés*.

de 12 mois avant le diagnostic clinique. Nous pouvons aussi rapporter comme résultat marquant, l'identification du rôle délétère de la pollution atmosphérique sur la fonction respiratoire des patients greffés pulmonaires (équipe grenobloise). Le futur de COLT, c'est à court terme le projet PRELUD, qui a pour objectif de valider les biomarqueurs identifiés (ci-dessus), de les combiner pour obtenir un score prédictif de la DCGP et de valider ce score dans une nouvelle cohorte prospective adossée à la cohorte COLT.

Ce projet a obtenu un financement ANR/DGOS en juillet dernier. C'est également à plus long terme le projet LUTIN, qui vise à élaborer un outil numérique d'aide à la décision thérapeutique, qui intégrera les données cliniques et biologiques des patients et permettra une stratification des patients en fonction de leur risque de développer une DCGP.

En conclusion COLT a 10 ans et l'aventure continue.

Pr Antoine MAGNAN, Dr Adrien TISSOT, Dr Isabelle DANNER et Aurore FOUREAU

* Tissot A et al. COLT : 10 ans de recherche en transplantation pulmonaire, résultats et perspectives. Rev Mal Respir. 2018 Sep;35(7):699-705.



PHRC CALCECHO : Une étude rondement menée !

Les tendinopathies calcifiantes de l'épaule sont dues à des dépôts de phosphate de calcium au sein des tendons de la coiffe des rotateurs. Cette pathologie est fréquente puisqu'elle a été rapportée comme la cause de 7% à 40% des douleurs chroniques de l'épaule selon les séries. La cause aboutissant à ces dépôts reste encore inconnue.

La ponction fragmentation lavage ou PFL est un traitement effectué en seconde intention chez les patients non soulagés par les thérapeutiques habituelles telles que la kinésithérapie, les antalgiques ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Elle consiste en l'aspiration ou la fragmentation de la calcification. L'échographie est de plus en plus utilisée pour guider ce geste. Il est classiquement recommandé d'injecter une ampoule de dérivé cortisoné au sein de la bourse sous-acromio-deltaïdienne à la suite du geste. Cette injection a pour but de prévenir les réactions hyperalgiques parfois observées au décours du geste. Cependant, son utilité n'a jamais été démontrée. Il a même été plusieurs fois évoqué dans la littérature que les corticoïdes pourraient s'opposer à la résorption naturelle de la calcification et ainsi empêcher sa disparition.

Il nous est donc apparu essentiel de réévaluer cette pratique avec l'objectif d'améliorer la prise en charge du patient. Le projet CALCECHO propose d'étudier l'effet thérapeutique et la tolérance du geste de PFL réalisé avec ou sans infiltration de corticoïdes.

Le projet CALCECHO a nécessité un travail de conception et de rédaction sur plusieurs mois avec tous les acteurs de la recherche clinique (pharmacie, département promotion...) mais également avec tous les intervenants des consultations de Rhumatologie. Une méthodologie en double aveugle a pu être proposée dans cette thématique où la littérature présentait majoritairement des protocoles en ouvert. Le projet CALCECHO a été conçu avec un suivi rapproché des patients pendant un an : quatre consultations (J0, J7, M3 et M12) et trois appels téléphoniques intercalés (J4, S6 et M6).

Pour mener à bien ce projet, il a donc fallu répondre aux exigences suivantes :

- Concevoir des kits de traitement en double aveugle et mettre en place les circuits pour respecter l'aveugle tout au long du suivi
- Intégrer les visites supplémentaires dans les plannings de consultation
- Anticiper les contraintes protocolaires : imagerie, auto-questionnaires, biocollection...
- Mettre en place un réseau pour assurer le recrutement et respecter le rythme prévisionnel des inclusions

- Prendre en charge les frais de déplacement des patients.

Tout ce travail a été réalisé grâce à l'obtention d'un financement dans le cadre du PHRC interrégional 2014.

- Mise en place de consultations dédiées aux calcifications d'épaule tous les vendredis matin à Nantes.
- Présence du personnel de recherche clinique sur le plateau de consultations, au plus proche des patients (objectif : faciliter les circuits et limiter les données manquantes).
- Communications sur le protocole ciblées et personnalisées auprès des rhumatologues libéraux afin d'augmenter le potentiel de recrutement avec présentation de l'avancée du projet tous les six mois.
- Communication auprès de l'ensemble du personnel de rhumatologie pour faciliter les circuits : admissionnistes, secrétaires médicales, infirmières de consultations, équipe des rhumatologues et manipulateurs-radios du pôle ostéo-articulaire.

- Création d'outils pratiques : pochettes CALCECHO réunissant tous les documents nécessaires à l'inclusion et au bon suivi d'un patient.
- Appels téléphoniques prévus par le protocole entre deux consultations, permettant une bonne compliance du patient et la création d'un lien soignant-soigné privilégié.
- Participation d'une ARC monitoring dynamique et réactive, facilitant les échanges et une harmonisation du travail entre les sites.

L'étude a pu démarrer rapidement après cette réponse officielle avec une 1^{ère} inclusion début avril 2015. Elle a ensuite été réalisée dans les délais et selon la version initiale du protocole. **Aucun amendement n'a été nécessaire.**

Le rythme du recrutement a été régulièrement suivi à tel point que la courbe d'inclusions réelle se superpose à la courbe théorique ! 136 patients ont été inclus en deux ans dans les trois centres participant à l'étude (Rennes : 17 patients; La Roche sur Yon : 43 et Nantes : 76). Tout ceci a été rendu possible grâce à un investissement fort de chaque acteur de l'étude et à une organisation mise en place spécifiquement pour le protocole CALCECHO.

Premiers résultats :

Le dernier patient inclus ayant terminé son suivi protocolaire fin mars 2018, les visites de clôture des centres ont été finalisées cet été. L'analyse statistique des données a ensuite pu être effectuée. Il est à noter un taux de données manquantes faible atteignant moins de 3% pour le critère principal de l'étude. Un premier article est actuellement en cours de finalisation pour être soumis avant la fin de l'année. Ceci concorde avec le calendrier prévisionnel proposé en 2014 qui prévoyait une 1^{ère} soumission d'article en janvier 2019.

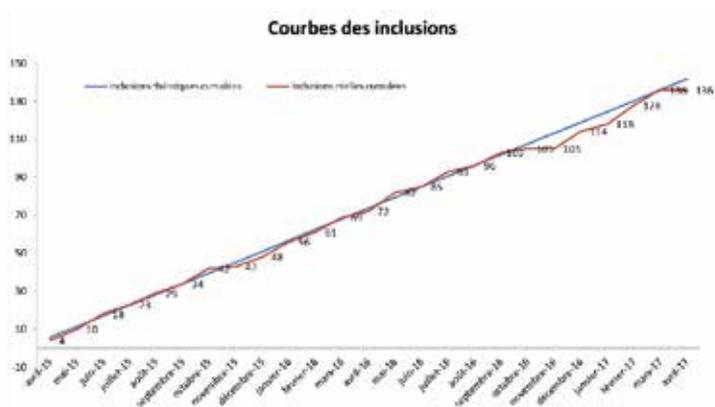
La dynamique lancée par le projet CALCECHO a par ailleurs permis de développer une collaboration translationnelle sur la thématique des tendinopathies calcifiantes avec l'unité INSERM UMR 1238 Phy-Os. Des projets plus fondamentaux sont actuellement développés (protéomique, culture cellulaire, modèles animaux) toujours dans l'optique d'améliorer la prise en charge des patients souffrant de tendinopathie calcifiante grâce à une meilleure compréhension des mécanismes aboutissant aux dépôts et à la disparition des cristaux.

Nous remercions à nouveau les équipes rennais et vendéennes qui ont permis de mener à terme le projet CALCECHO selon un calendrier parfaitement respecté !

Point de vue d'un centre extérieur – CHD Vendée :

Laurence Bessonnet, IRC : Les pochettes Calcecho ont bien été utilisées et ont permis un gain de temps. Le recrutement a été facilité grâce à une communication avec les rhumatologues libéraux (environ 25% du recrutement). Les patients étaient compliants et l'équipe médicale réactive pour les revoir hors protocole si nécessaire. Toutefois, la logistique de l'étude en double aveugle a été difficile à mettre en œuvre notamment pour la préparation des seringues de corticoïdes/placebo. Cela a nécessité l'intervention de plusieurs personnes et une coordination étroite des circuits. Cette logistique a été améliorée pour les études suivantes.

Dr Grégoire Cormier, investigateur principal : « C'est un protocole très intéressant, bien préparé, pas compliqué à mettre en œuvre. J'étais ravi d'y avoir participé ! »



Pr Benoit LE GOFF

Coordonnateur régional UIC10 Appareil Locomoteur

La cellule d'appui aux réseaux et associations de la direction de la recherche

Devant la nécessité de connaître l'ensemble de l'action associative au sein du CHU de Nantes, d'établir des relations organisées avec les associations et de leur **apporter une aide opérationnelle** quant à la conformité de leur fonctionnement avec les contraintes légales, le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes a constitué un bureau spécifique : la **Cellule d'Appui aux Réseaux et Associations (CARA)**. Notre savoir-faire nous a permis de prendre en charge la gestion de 70 associations de recherche, six réseaux de santé, un Groupement d'Intérêt Public (GIP) ainsi que le Fonds de dotation du CHU de Nantes.

L'offre proposée par cette cellule est unique en France.

La CARA intervient auprès des associations et des organismes privés à but non lucratif, créés par des professionnels de santé du CHU de Nantes, ayant pour missions principales de développer la recherche clinique ou fondamentale, la formation des professionnels et d'améliorer la qualité de vie des patients.

Les associations souhaitant être labellisées "structure tierce" dans les contrats uniques ont l'obligation d'être gérées par le service.

Les associations qui souhaitent établir leur siège social au CHU de Nantes doivent se faire connaître auprès de la responsable de la CARA qui, après autorisation de la direction générale, leur délivre une attestation de domiciliation. Ces structures signent avec le CHU de Nantes une convention de fonctionnement définissant les relations entre les deux parties.

La CARA, intégrée au département gestion de la direction de la recherche, est constituée de l'équipe suivante :

Responsable CARA



Annaïg BOULIGAND

(02 53 4) 82 829

annaig.bouligand@chu-nantes.fr

Missions comptables



Mireille GRANJOUAN

(02 53 4) 82 390

mireille.granjouan@chu-nantes.fr



Thierry STEPHAN

(02 53 4) 82 821

thierry.stephan@chu-nantes.fr



Anaïs MERLET

(02 53 4) 82 394

anaïs.merlet@chu-nantes.fr

Missions ressources humaines



Marianne KERNEIS

02 53 4) 82 828

marianne.kerneis@chu-nantes.fr



Anaïs MERLET

(02 53 4) 82 394

anaïs.merlet@chu-nantes.fr

Missions administratives



Solenn PETIT

(02 53 4) 82 888

solenn.petit@chu-nantes.fr

La CARA propose diverses prestations, décrites ci-dessous, en totale transparence avec le CHU et sans mandat de représentation de sa part.

La CARA, au regard des situations qui peuvent se présenter à elle, peut recommander l'intervention d'experts juridiques ou fiscaux externes (par ex. : procédures de recrutement particulières ou de licenciements, procédures fiscales particulières, etc...). L'opportunité du recours à ces éventuels experts juridiques ou fiscaux est laissée à la discrétion de l'association, ainsi qu'à sa charge financière.

Nous apportons notre aide à plusieurs niveaux :

Gestion comptable et financière :

Notre travail consiste à organiser et tenir les comptes au regard des informations et données transmises par le président de l'association ou ses éventuels représentants et à interfacer avec les interlocuteurs extérieurs (banques, cabinets comptables, fournisseurs, clients...) sur la demande du président de l'association :

- Vérification, règlement et saisie des pièces comptables,
- Etablissement des factures de prestations de services liées aux contrats de recherche et autres prestations fournies par les associations,
- Etablissement des comptes annuels : bilan, compte de résultat et annexe,
- Etablissement de situations financières nous permettant de suivre les financements attribués aux associations,
- Etablissement de déclarations fiscales et règlement des impôts : TVA, liasse fiscale, impôts sur les sociétés,
- Etablissement des budgets prévisionnels, des demandes de subventions,
- Veille comptable et fiscale.

Certaines des structures que nous gérons sont auditées par les commissaires aux comptes ou par un expert-comptable.

Gestion ressources humaines (RH) :

Les missions RH consistent à apporter conseils et réponses aux présidents, directeurs et

coordonnateurs des associations, mais aussi auprès des salariés. Nous assurons également le lien entre les différents organismes (Urssaf, inspection du travail, retraite...) et le service RH du CHU de Nantes :

- Calcul des budgets prévisionnels,
- Rédaction des contrats et avenants,
- Déclaration et affiliation des nouvelles structures et des salariés auprès des différents organismes (Urssaf, mutuelle, ...),
- Réalisation des paies (entre 70 et 120 par mois) selon l'activité,
- Déclaration des cotisations sociales et fiscales (prévoyances, formation continue, prélèvement à la source...),
- Prise de rdv auprès de la médecine du travail,
- Tenue des dossiers du personnel,
- Rédaction de notes d'information et de service en lien avec l'actualité et d'accords d'entreprise,
- Tenue des veilles juridique et sociale du secteur privé.

Gestion administrative :

- Relation avec les services financiers du CHU (convention financière, convention de locaux...), et ceux des ressources humaines (convention de mise à disposition de personnel), les directions de plate-forme,
- Réalisation des démarches administratives auprès de la préfecture, de la banque etc.
- Réalisation et suivi des conventions de mise à disposition,
- Organisation et participation aux assemblées générales, rédaction de comptes-rendus,

Pour toutes questions, vous pouvez nous contacter à l'adresse suivante :
cellule-associations@chu-nantes.fr

Les pièces, documents et déclarations rédigés et/ ou transmis par la Cellule d'Appui aux Réseaux et Associations restent sous la responsabilité du président de l'Association.

Résultats des appels d'offres internes 2018

Le 26 octobre 2018, le comité scientifique de la DRCI s'est réuni afin d'étudier et sélectionner les projets à financer dans le cadre des appels d'offres internes au CHU de Nantes et de l'appel d'offres commun Nantes/ La Roche sur Yon.

L'enveloppe totale allouée est de 529 800 €.

AO Commun Nantes - La Roche/Yon			
Porteur du projet	Service/PHU	Intitulé	Montant alloué (€)
BENNOUNA Jaafar MARCQ Marie (CHD Vendée)	Oncologie thoracique PHU 2 Pneumologie(CHD Vendée)	Etude pilote prospective non-contrôlée évaluant les performances pronostiques de l'analyse cinétique de l'ADN tumoral circulant pour le monitoring de la réponse au traitement des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) métastatiques.	99 800

AOI Recherche Clinique			
Porteur du projet	Service/PHU	Intitulé	Montant alloué (€)
CHEVALLIER PATRICE	Clinique d'Hématologie PHU 1	Etude de Phase 1 testant la faisabilité et la toxicité d'une escalade de faible doses d'Interleukin-2 répétées en association avec une perfusion unique de zoledronate pour accroître une population lymphocytaire T Vγ9Vδ2+ précocement après une haplo-greffe (Haplo-TGD).	74 868
CORON Emmanuel	Hépto-Gastro- Entérologie PHU 1	Etude de l'unité neuro-glio-épithéliale dans l'achalasie à partir de biopsies réalisées au cours d'une myotomie perorale endoscopique : étude de faisabilité et de sécurité.	52 580
DOCHEZ Vincent	Gynécologie- Obstétrique PHU 5	Etude prospective multicentrique évaluant l'intérêt d'un prélèvement vaginal à la recherche de PAMG-1 (Partosure©) chez les patientes présentant une menace d'accouchement prématuré.	30 810
VILLE Simon	Néphrologie- Immunologie Clinique PHU 1	Remplacement transitoire des CNI par du belatacept de 3 à 12 mois post transplantation chez des patients présentant une dysfonction précoce du greffon.	79 180

AOI Cohorte			
Porteur du projet	Service/PHU	Intitulé	Montant alloué (€)
PERROUIN-VERBE Marie-Aimée	Clinique Urologique PHU 1	Cohorte NEUDOTOX (NEUrogenic Detrusor Overactivity and botulinum TOXin).	132 410

AOI analyse secondaire			
Porteur du projet	Service/PHU	Intitulé	Montant alloué (€)
ROQUILLY Antoine	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale PHU 3	Mécanismes et Impacts des réactivations des virus herpétiques sur le devenir des patients traumatisés crâniens - L'étude « IBIS-Virus.	39 920
SEBILLE Véronique	Biomathématiques - Biostatistiques Pôle Recherche	PREDIALA. Comparaison de l'évolution de la qualité de vie des patients préemptifs et dialysés sur liste d'attente de greffe rénale en prenant en compte l'adaptation des patients (response shift).	20 232



Professeur Antoine Magnan lauréat du prix scientifique de la FRM

Chaque année, depuis plus de 70 ans, la fondation pour la recherche médicale (FRM), met à l'honneur au cours de sa cérémonie de remise des prix, des chercheurs engagés dont les travaux ont des retombées scientifiques et médicales importantes.

Ainsi le 19 novembre dernier le Professeur Antoine Magnan, s'est vu décerner le prix scientifique François Petay qui récompense les travaux de chercheurs portant sur les maladies pulmonaires

Les recherches remarquables de son équipe réalisées au CHU et à l'INSERM (institut du thorax et CRTI) sur la dysfonction chronique du greffon pulmonaire et l'asthme sévère, tournées vers une médecine prédictive, préventive et personnalisée, ont été ainsi mises en lumière.

Le CHU de Nantes, et particulièrement la direction de la recherche, tiennent à le féliciter.

Professeur Philippe Moreau - Un chercheur reconnu internationalement et récompensé

Le Professeur Philippe Moreau, professeur des universités et praticien hospitalier (PU-PH) à l'université de Nantes, dirige le service d'hématologie du CHU de Nantes depuis 10 ans. Auteur de plus de 490 articles*, il a consacré l'ensemble de sa carrière à la recherche clinique dans le myélome multiple et a contribué à la mise au point de nouveaux traitements utilisés aujourd'hui dans le monde entier. Il a notamment publié dans des revues médicales internationales comme le New England Journal of Medicine, The Lancet, le Journal of Clinical Oncology, Lancet Oncology et Blood.

Il est actuellement membre du conseil d'administration de l'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) dont il a été président de 2006 à 2009. Il est également le directeur du SIRIC (Site intégré de recherche contre le cancer) ILIAD, labellisé par l'Institut National du Cancer en décembre 2017.

Philippe Moreau dispose d'une expertise internationalement reconnue et s'est notamment distingué pour ses travaux de recherche clinique qui ont contribué à la mise au point de nouveaux traitements pour les patients atteints de myélome multiple.

Le prestigieux rapport de **Clarivate Analytics** rapporte que le Professeur Philippe Moreau se classe parmi les **1% de chercheurs mondiaux**



les plus cités, tous domaines de recherche confondus.

Ce palmarès de 3.300 chercheurs dont 85 affiliés à un établissement français, s'appuie sur une analyse du nombre de fois où une publication scientifique

est citée ou nommée dans d'autres publications en considérant que plus la publication est citée et plus son influence est grande.

Par ailleurs il s'est vu remettre le 12 juin dernier, **le prix Robert A. Kyle Lifetime Achievement Award**, au cours du 9ème sommet annuel de l'IMF (International Myélome Fondation = Fondation internationale du myélome).

Chaque année depuis 2003, l'IMF attribue cette distinction à un médecin dont le travail aboutit à des retombées importantes en matière de recherche, de soins et de prise en charge des patients atteints de myélome multiple.

Le Professeur Moreau est le deuxième français à obtenir ce prix après le Professeur Jean-Luc Harousseau en 2009.

Ces distinctions permettent également de mettre en avant l'excellence de la recherche nantaise dans le domaine des maladies du sang. Le CHU de Nantes et particulièrement la direction de la recherche tiennent à le féliciter pour son travail et son engagement.

*sur la période 1995-2018, articles recensés dans PubMed Sigaps

Méthode des choix discrets (ou Discrete choice experiment en anglais)

La problématique des choix discrets : qu'est-ce qui détermine les préférences ?

La participation des acteurs (patients, médecins, paramédicaux, etc.) est devenue une étape importante et même obligatoire dans la conception et l'évaluation d'une technologie ou d'un dispositif médical (Rabeharisoa et Callon, 1998⁽¹⁾). Mieux comprendre les comportements des usagers lors de la mise en place de programmes de santé est essentiel. Pour effectuer cela, nous devons analyser les préférences des différentes parties prenantes impliquées dans la décision.

Les méthodes de révélation des préférences consistent à récolter des intentions déclarées dans le cadre d'un questionnaire hypothétique. Pour illustrer la méthode des choix discrets (MCD), considérons la prise en charge d'une maladie chronique (par exemple, le diabète ou l'insuffisance cardiaque chronique) qui nécessite des consultations médicales intermittentes mais régulières. Supposons que cette prise en charge standard se fasse à l'hôpital. Les décideurs et les équipes médicales réfléchissent à faire évoluer la prise en charge vers des consultations au domicile des patients par télémedecine. Pour promouvoir ce mode de prise en charge alternatif, il est important de connaître les préférences des patients et des équipes médicales pour l'une ou l'autre solution. A la différence d'une enquête qui peut servir à révéler la préférence des patients et des professionnels de santé pour un mode de prise en charge ou l'autre, la MCD vise à déterminer quelles sont les caractéristiques des modes de prise en charge qui peuvent expliquer cette préférence (Josselin et Le Maux, 2017⁽²⁾). Cette précision supplémentaire peut être utile pour désigner un mode de prise en charge susceptible de faciliter l'adhésion et l'observance des patients et du corps médical. Pour cela, la MCD repose sur l'utilisation de questionnaires dans lesquels les personnes doivent choisir entre différents scénarios hypothétiques (par exemple, la prise en charge à l'hôpital ou à domicile) décrits en fonction de leurs attributs (par exemple, la disponibilité des infirmières, des médecins, le coût pour le patient etc.).

Issue initialement de travaux en économie dans le domaine de l'environnement ainsi qu'en marketing, l'utilisation de la méthode des choix discrets est de plus en plus populaire dans le domaine de la santé, en particulier depuis 2009, comme en témoigne la Fig. 1.

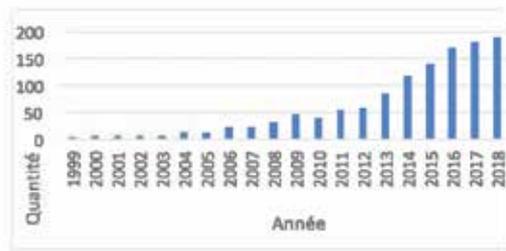


Figure 1 : Utilisation de la DCE de 1999 et 2018, (données PUBMED)

Qu'est-ce que la méthode de choix discret ?

La mise en œuvre du MCD se réalise en six étapes décrites dans le tableau au verso. Nous allons expliquer ces étapes en les intégrant dans un cas de Aboagye (2017)⁽³⁾ dont le sujet porte sur les douleurs lombaires non spécifiques.

Les décisions prises par un décideur public affectent, dans une grande majorité des cas, un ensemble d'individus. Dès lors, il semble naturel de chercher à fonder les choix publics sur les préférences de ces individus. La MCD offre l'avantage de fournir des informations pertinentes sur la prise de décision, en permettant de prendre en compte différents types de questions, dont certaines d'entre elles seraient autrement insolubles sur le plan analytique.

Cellule Innovation (VP Riche), Département partenariats et innovation (A Royer), Direction de la recherche (AC 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

*Gerald-Reparate RETALI - Économiste de la santé
geraldreparate.retali@chu-nantes.fr

*Solène SCHIRR-BONNANS - 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

Sources :

1. V. Rabeharisoa et M. Callon, «L'implication des malades dans les activités de recherche soutenues par l'Association française contre les myopathies,» Sciences sociales et santé, vol. 16, n° 13, pp. 41-64, 1998.
2. J.-M. Josselin et B. Le Maux, Statistical Tools for Program Evaluation: Methods and Applications to Economic Policy, Public Health, and Education, Springer International Publishing AG, 2017.
3. E. Aboagye, J. Hagberg, I. Axén, L. Kwak, M. Lohela-Karlsson, E. Skillgate, G. Dahlgren et I. Jensen, «Individual preferences for physical exercise as secondary prevention for non specific low back pain: a discrete choice experiment,» PLoS ONE, 2017.

Etapas clés	Théorique	Etude de cas (Aboagye, 2017)																								
1 Question de recherche	Définir une question de recherche est la première étape dans l'étude des préférences déclarées, en définissant les alternatives hypothétiques, elle permet d'éclairer et de guider toutes les décisions ultérieures.	La question de recherche a pour objectif d'examiner les composants spécifiques de l'exercice physique et leur influence sur les préférences individuelles en matière d'exercice pour la prévention secondaire de la lombalgie non spécifique chez les adultes actifs.																								
2 Attributs	Toute alternative peut être décrite par un ensemble d'attributs qui décrivent de manière exhaustive l'ensemble des aspects pertinents du problème de décision. Pour identifier les facteurs importants à prendre en compte dans les alternatives, la norme est d'effectuer une revue de littérature ainsi qu'une série de discussion avec les experts du domaine et les patients.	Les attributs retenus, après avoir effectué une revue de littérature et une série de discussion auprès des physiothérapeutes et des chiropracteurs, sont : le type d'entraînement qui est réalisé, le design de l'exercice (individuel ou en groupe), l'intensité de l'exercice, la fréquence, la proximité et l'incitation.																								
3 Niveaux des attributs	Un niveau d'attribut se définit comme une évaluation de l'efficacité qui, <i>in fine</i> , permet de comparer les alternatives entre elles. De plus, les niveaux d'attributs doivent être plausibles ainsi que pertinents dans le contexte de décision	Les niveaux d'attributs retenus sont : Par rapport au type d'entraînement, musculaire, cardiovasculaire, ou basé sur la pleine conscience. Sur le design, l'exercice peut être réalisé de manière individuelle ou en groupe, avec ou sans coach. L'intensité peut être faible, moyenne, élevée. La fréquence peut être de une à trois fois par semaine. La proximité peut être à trois niveaux (10, 20 ou 30 min). Et l'incitation pour motiver l'employé à faire de l'exercice consiste en des remises pour des équipements sportifs, ou une subvention au bien-être et une heure d'exercice sur les horaires du travail.																								
4 Design du questionnaire	Une fois les alternatives, les attributs et les niveaux des attributs obtenus, nous les regroupons dans un tableau que l'on nomme tableau de performance. La MCD repose en grande partie sur ce design qui lie les attributs aux alternatives. Le questionnaire utilisé dans les MCD présente aux répondants des alternatives décrites à l'aide d'attributs communs prenant des valeurs différentes selon les alternatives. Toute une série d'alternatives dans lesquelles les niveaux d'attributs varient sont présentées aux répondants. A chaque fois, ceux-ci doivent préciser quelle est celle des alternatives qu'ils préfèrent.	<p>Tableau 1 : Exemple de tâche de choix</p> <table border="1" data-bbox="884 1099 1449 1487"> <thead> <tr> <th>Attributs</th> <th>Alternative 1</th> <th>Alternative 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Type d'entraînement</td> <td>Exercice musculaire</td> <td>Exercice cardio-vasculaire</td> </tr> <tr> <td>Design</td> <td>Individuel sans supervision</td> <td>Individuel sans supervision</td> </tr> <tr> <td>Intensité</td> <td>Moyenne</td> <td>Moyenne</td> </tr> <tr> <td>Fréquence</td> <td>2 fois par semaine</td> <td>Une fois par semaine</td> </tr> <tr> <td>Proximité</td> <td>10 minutes</td> <td>10 minutes</td> </tr> <tr> <td>Incitation</td> <td>Entraînement durant les heures de travail</td> <td>Subventions de bien-être</td> </tr> <tr> <td>Quelle alternative préféreriez-vous ?</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>	Attributs	Alternative 1	Alternative 2	Type d'entraînement	Exercice musculaire	Exercice cardio-vasculaire	Design	Individuel sans supervision	Individuel sans supervision	Intensité	Moyenne	Moyenne	Fréquence	2 fois par semaine	Une fois par semaine	Proximité	10 minutes	10 minutes	Incitation	Entraînement durant les heures de travail	Subventions de bien-être	Quelle alternative préféreriez-vous ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Attributs	Alternative 1	Alternative 2																								
Type d'entraînement	Exercice musculaire	Exercice cardio-vasculaire																								
Design	Individuel sans supervision	Individuel sans supervision																								
Intensité	Moyenne	Moyenne																								
Fréquence	2 fois par semaine	Une fois par semaine																								
Proximité	10 minutes	10 minutes																								
Incitation	Entraînement durant les heures de travail	Subventions de bien-être																								
Quelle alternative préféreriez-vous ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																								
5 Collecte des données	Pour collecter les données des patients, il est possible soit d'effectuer un recensement complet de toutes les combinaisons des niveaux d'attributs (full design), soit d'utiliser un échantillon de combinaison (fractional design). Il est dans beaucoup d'études impossible d'utiliser l'ensemble des combinaisons des niveaux d'attributs car la charge cognitive est trop lourde. C'est pour répondre à cette problématique que la méthode du « fractional design » est plus souvent employée.	Pour des raisons pratiques, il n'a pas été possible de faire un questionnaire présentant 1296 comparaisons par paires. Selon une méthodologie précise dont l'objectif est de veiller à ce que chaque niveau ait la probabilité d'apparaître à peu près le même nombre de fois avec un chevauchement minimal des niveaux, il en a résulté dix comparaisons par paires d'options.																								
6 Analyse statistique	Après avoir soumis plusieurs choix hypothétiques dans le même format que celui présenté dans le tableau 1 aux répondants, nous mettons en place une analyse multivariée des réponses, selon des méthodes statistiques spécifiques, l'objectif étant de déterminer (1) les attributs qui impactent significativement le choix des patients et (2) l'importance relative de ces attributs aux yeux des patients.	La valeur d'importance relative en pourcentage révèle comment les répondants apprécient une composante spécifique de l'exercice par rapport aux autres composantes étudiées. L'importance relative de « l'intensité de l'exercice » est en moyenne de 25% ; « type d'exercice » 19% ; « fréquence » 18% ; « design d'exercice et supervision » 17% et « l'incitation » est de 17%. Pour finir la « proximité du lieu de l'exercice » est de 4%. Ainsi l'intensité de l'exercice est l'attribut le plus important.																								