

R de recherche



Photo : ©Inserm/Latron, Patrice

Edito

3

Une cellule dédiée à la recherche à la DSN

4

West Biotherapy

5

Pas d'EBH sans MTA

7

La réalité virtuelle au service de la santé mentale

8

Résultats des appels d'offres DGOS 2018

10

Vigilance dans les essais cliniques

11

Ça se passe à Nantes

13

Recherche paramédicale: portrait de deux investigateurs

14

Droits d'auteurs en recherche clinique

17

Easydore : les actus

19

Un Guthrie pour détecter les DICS

20

Fiche d'économie de la santé n° 11

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 : Dr Marie Audrain, Dr Samuel Bulteau, Emmanuelle Cartron, Yvan Derouin, Cécile Dert, Alexandra Jobert, Philippe Lecerf, Anne Le Louarn, Dr Sophie Mirallié, Léa Palussière, Cécile Pierres-Blancœil, Anne Pottier, Sandrine Renaud, Solène Schirr-Bonnans, Dr Caroline Thomas, Maria Tonye, Pr Jean-Noël Trochu

Crédit photos : Inserm®

Tiré à 1680 exemplaires sur papier recyclé PEFC et avec encres végétales
Maquette, mise en page et impression : MAYA Imprimerie, Tél. 02 28 21 02 02
rderecherche@chu-nantes.fr



Nantes, Laennec et la recherche médicale

Les travaux de René-Théophile Laennec ont profondément modifié l'exercice de la médecine au début du 19^{ème} siècle.

Enfant, René-Théophile Laennec fut recueilli à Nantes par son oncle Guillaume Laennec - médecin chef de l'Hôtel Dieu et directeur de l'École de Médecine de Nantes créée en 1808 – qui sut lui transmettre les valeurs de son métier en l'initiant précocément à l'observation clinique.

A 20 ans, René-Théophile s'inscrivait à l'école de médecine de Paris ; à 21 ans, il publiait un premier mémoire sur les péritonites et ouvrait peu après un cours public pour exposer sa classification anatomo-pathologique⁽¹⁾. Il fut nommé à 35 ans chef d'un service de 100 lits, découvrait la même année (1816) l'auscultation « médiate » et consolidait son approche de la médecine anatomo-clinique basée sur le « recueil sérieux des données »⁽²⁾. Il publiait en 1819 la première édition du « Traité de l'auscultation médiate » qui eut rapidement un impact majeur.

Cette révolution médicale survint dans une période marquée par la remise en cause des connaissances et la diffusion du savoir où « se côtoyèrent, apprirent à se connaître, se réunirent et collaborèrent des hommes dont les routes ne se croisaient pas auparavant au sein de l'École de Santé »⁽³⁾. Laennec transmis aux médecins la rigueur et l'exactitude qui permirent à ses élèves et aux générations suivantes d'accueillir et d'appliquer les progrès techniques et médicaux⁽²⁾.

Il est important pour les nantais, médecins, chercheurs, soignants, universitaires et administratifs de s'approprier cet héritage. Nous avons donc choisi de proposer aux jeunes acteurs du site d'organiser une journée d'échanges multithématiques « la journée Laennec », non pas en référence à l'hôpital nord mais comme vous l'avez compris en lien avec la famille Laennec afin d'échanger et valoriser la recherche clinique, fondamentale et translationnelle dans la dynamique de NEXT.

Il s'agit de mobiliser nos jeunes cliniciens chercheurs, dynamiser la communauté médicale autour de la recherche médicale, fédérer les forces du site nantais et favoriser les interactions entre les disciplines en invitant nos partenaires (Université, Inserm, Ecole Centrale) et nos collaborateurs des GHT 44 et 85.

De nombreux jeunes collègues ont répondu à notre invitation, constitué des comités d'organisation et scientifique et déjà soumis de nombreuses propositions originales pour la prochaine journée Laennec qui se tiendra le 12 décembre 2019.

Pr Jean-Noël TROCHU
Vice-Président Recherche

Les citations de ce texte sont tirées d'un cycle de conférences et d'un colloque au collège de France organisé en 1981 par le professeur Jean-Pierre Kernéis, ancien doyen de la faculté de médecine de Nantes.

1. *L'invention de l'auscultation médiate, retouches à un cliché historique. Mirko D Grmek, Revue du Palais de la Découverte, numéro spécial 22, août 1981 ; 107- 116.*
2. *Laennec et la médecine moderne. Jean Bernard, Revue du Palais de la Découverte, numéro spécial 22, août 1981 ; 324-343.*
3. *Bayle, Laennec et la méthode anatomo-clinique. Mari José Imbault-Huart, Revue du Palais de la Découverte, numéro spécial 22, août 1981 ; 79-89.*

La cellule recherche de la Direction des Services Numériques (DSN) pilotée par Philippe LECERF est désormais un département à part entière directement rattaché à Olivier PLASSAIS, directeur des services numériques. Ce changement d'organisation à la DSN traduit la volonté de la direction générale de renforcer la synergie entre le système d'information et la recherche.

La cellule recherche de la DSN (2013-2019)

La cellule recherche structurée en 2013 s'est attachée, avec la direction de la recherche, à mettre en place une gouvernance du système d'information de la recherche sur un périmètre clairement défini. Outre la maintenance d'une quarantaine d'applications et l'accompagnement d'avant-projets de recherche, elle a déployé dans Millennium, sur l'ensemble des Unités d'Investigation Clinique (UIC), la déclaration de l'inclusion d'un patient dans une étude interventionnelle. A ce jour, 6 000 patients portent l'information de leur statut dans un essai clinique.

Quatre UIC pilotes (urgences, réanimation, endocrinologie, appareil locomoteur) prennent en charge leurs patients dans Millennium-Recherche. Le déploiement sur l'ensemble des UIC est à l'étude.

Millennium porte le dossier patient « Soin » et le dossier patient « Recherche » et évite les ruptures dans la prise en charge.

EHOP, l'entrepôt de données recherche exploité par la clinique des données, va être alimenté en continu des données de production de soins (comptes rendus, résultats d'examens, ...) en juin.

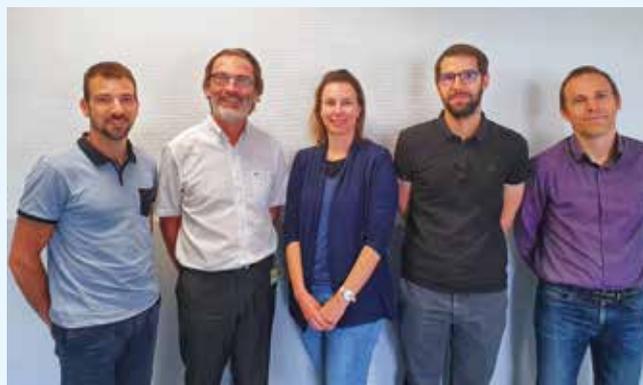
Un ingénieur spécialisé en Intelligence Artificielle a été recruté comme chef de projet sur le projet HealthChain en oncodermatologie.

Le nouveau Département Recherche de la DSN (à compter de mai 2019)

Philippe LECERF à la tête de ce département, va désormais piloter le Système d'Information de la recherche avec la direction de la recherche et la clinique des données.

Cette nouvelle synergie va permettre d'afficher de nouvelles ambitions :

- Entrepôt de données (recrutement d'un chef de projet informatique dédié à la clinique des données)
- Infrastructures (VM de GPU*, réseau, stockage, recrutement d'un chef de projet infrastructures SI Recherche)
- Expertise (IA, biostatistique, data scientist, méthodologie, conduite de projet, RGPD, juridique)
- Collaborations externes (GIRCI GO, école centrale, université, industriels, ...)



De gauche à droite :

Jérémy Bossis, chef de projet responsable des avant-projets Recherche et maintien en condition opérationnelle des applications du SI Recherche

Philippe Lecerf, responsable du département recherche
Marina Blanchard, référente métier, responsable d'application Millennium-Recherche

Romain Goussault, chef de projet IA HealthChain

Arnaud Goasampis, chef de projet Millennium-Recherche
bp-dsn-recherche@chu-nantes.fr

*VM : Virtual Machine

GPU : Graphics Processing Unit

Création d'une porte d'entrée dédiée aux thérapies cellulaires et géniques : **West Biotherapy**



Le pôle nantais de thérapie cellulaire et génique regroupe des ressources et des compétences pluridisciplinaires couvrant un champ large de la recherche fondamentale, la recherche translationnelle, la production de lots cliniques, la recherche clinique et l'évaluation sur modèles animaux. Cet ensemble horizontal d'expertises qui inclut également les affaires réglementaires et les exigences relatives à la production pharmaceutique des Médicaments de Thérapies Innovantes (MTI), est solidement ancré à Nantes. Cette filière - unique en France aujourd'hui - s'est construite étape par étape au cours des 20 dernières années. L'excellence des structures de recherche adossées aux plateformes est le moteur qui alimente la filière.

Pour proposer aux clients un accompagnement personnalisé transversal et multi-plateformes, **Nantes dispose désormais d'un guichet fédérant les structures académiques du pôle nantais spécialisées dans le domaine des biothérapies.** West Biotherapy, porté par le CHU de Nantes, l'Université de Nantes, l'EFS, l'Inserm et Oniris, fédère sept plateformes technologiques. Cette création de guichet fait suite à une étude prospective sur les plateformes de biothérapies innovantes menée par le Comité de la Recherche en matière Biomédicale et en Santé Publique (CRBSP).

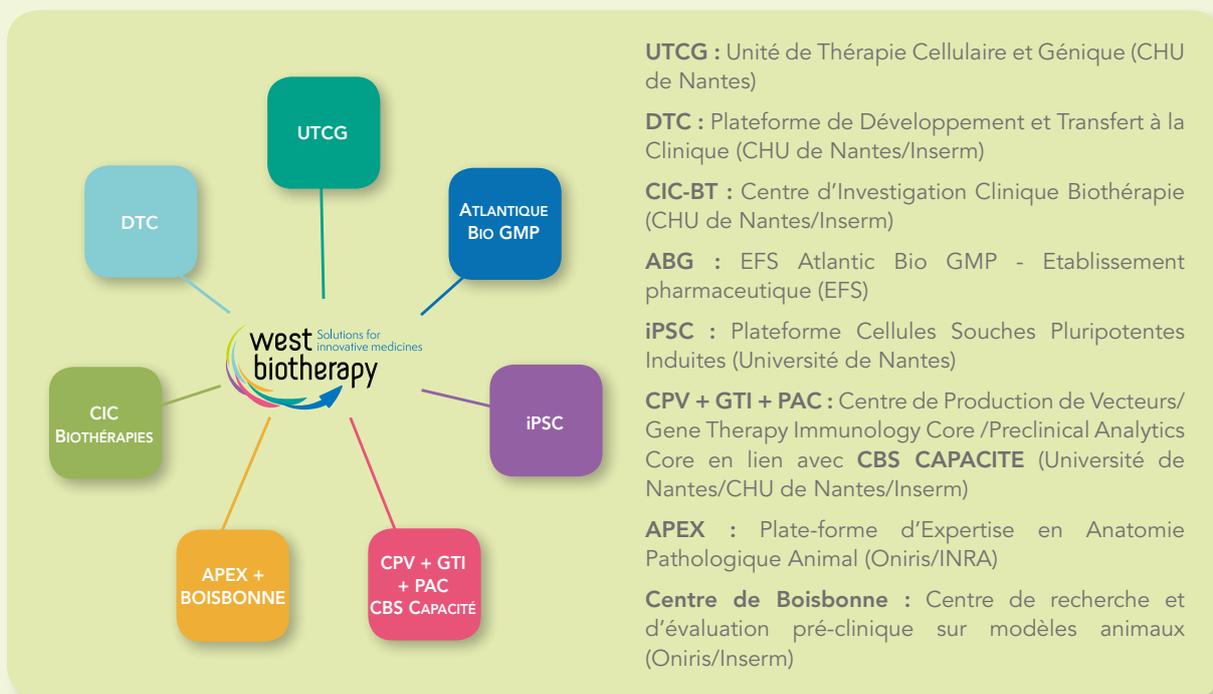
Accès aux technologies innovantes

West Biotherapy permet à ses clients académiques ou privés d'accéder à des infrastructures à la pointe de la technologie qui sont très spécialisées et qui exigent des investissements et/ou des expertises qu'ils ne possèdent pas toujours en interne. West Biotherapy offre également la possibilité de travailler sur plus de 10 types cellulaires différents dont les CAR-T cells, sur l'édition du génome, d'adapter les process de production cellulaire issus des laboratoires de recherche aux contraintes d'une utilisation clinique, de réaliser de l'accompagnement réglementaire... West Biotherapy permet ainsi à ses clients de développer leurs projets et produits innovants.

Fédération de sept infrastructures

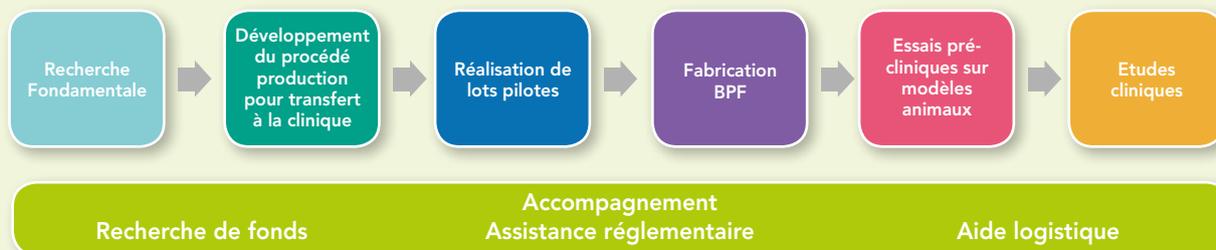
West Biotherapy est une porte d'entrée sur plus de **6000 m²** et 120 personnes expertes. Chacune des sept structures dispose d'une offre de service et d'une expertise dans un domaine qui lui est propre. West Biotherapy offre ainsi une filière de développement complète en thérapie cellulaire et thérapie génique, avec une activité de production BPF* (établissement pharmaceutique autorisé), d'accompagnement ou de prestations plus spécifiques. Fort de collaborations de longue date entre les structures qui le compose et d'une unité géographique, West Biotherapy apporte ses compétences et sa réactivité.

*BPF : Bonnes pratiques de fabrication



Offre sur mesure

West Biotherapy propose aux équipes académiques, aux biotech et laboratoires pharmaceutiques une offre de service couvrant la chaîne de développement des Médicaments de Thérapies Innovantes (MTI), allant de la preuve de concept à l'application clinique, en passant par la réalisation d'essais pré-cliniques chez des modèles animaux. Grâce à son expertise technique et scientifique reconnue au niveau international, West Biotherapy étudie et construit avec ses clients et les experts de ses plateformes technologiques l'offre la mieux adaptée au développement de leurs projets et produits innovants.



Fonctionnement

La communication et l'accès aux infrastructures se fait via le site web de West Biotherapy <https://www.west-biotherapy.com/>. Le client est mis en relation avec la plateforme adaptée à son projet. Les devis des plateformes et les projets sont centralisés par le guichet West Biotherapy.

7 infrastructures = 1 contact

Contactez WEST BIOTHERAPY
+33 2 53 48 28 58
contact@west-biotherapy.com

Pour plus d'informations, vous pouvez consulter le site internet : <https://www.west-biotherapy.com/>

Mise à disposition d'échantillons biologiques humains vers un autre établissement ou une structure privée

Comment gérer une demande de sortie d'échantillons biologiques humains (EBH) conservés au Centre de Ressources Biologiques (CRB) de Nantes ou dans les UIC vers un autre établissement ou une structure privée ?

Dans le cadre de recherches promues par le CHU de Nantes, des Echantillons Biologiques Humains (EBH) peuvent être recueillis et conservés au Centre de Ressources Biologiques (CRB) ou au sein des UIC (unités d'investigation cliniques) du CHU de Nantes. Ces EBH ainsi conservés sont rattachés à des programmes de collection référencés et ayant obtenu une autorisation du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (MESR).

Un autre établissement ou une structure privée peut être intéressé(e) par ces EBH dans le cadre de ses activités de recherche et de ce fait, demander une mise à disposition de tout ou partie des EBH placés en collections.

La mise à disposition d'EBH conservés au CRB de Nantes, ou dans les UIC, sous la responsabilité du CHU de Nantes, à un tiers (hors CHU de Nantes) nécessite la signature d'un contrat de mise à disposition (ou MTA pour Material Transfert Agreement). Les Unités Mixtes de Recherche (UMR) nantaises, de type Inserm par exemple, sont considérées comme internes au CHU de Nantes et ne sont donc pas concernées par ce type de contrat.

Le MTA est primordial et permet notamment :

- d'exposer les circonstances qui amènent les Parties à conclure le contrat,
- de définir le ou les objectif(s) du travail nécessitant la mise à disposition des EBH,
- de fixer les obligations de chacune des Parties,
- de planifier et de s'accorder sur la remise éventuelle de rapports,
- d'aborder la confidentialité des données,
- de s'accorder sur la propriété intellectuelle et les publications,
- de définir, le cas échéant, une éventuelle sous-traitance pour le travail à effectuer,
- de définir, le cas échéant, les compensations financières en regard.

Afin de faciliter et d'optimiser ces démarches juridiques lors d'une demande de sortie d'EBH, le

CRB transmet au demandeur une fiche de demande de sortie d'échantillons qui reprend l'ensemble des informations nécessaires à l'élaboration d'un MTA. En cas de sortie d'échantillons conservés dans les UIC, cette même fiche adaptée est à renseigner. **Il est important de répondre précisément à l'ensemble des points abordés dans ce document et ce, afin de pouvoir rédiger dans les meilleurs délais le MTA et ainsi, permettre la sortie des EBH vers le tiers.**

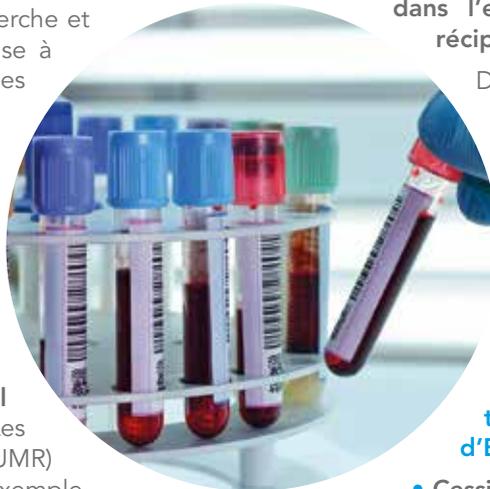
Dans tous les cas, quelle que soit la personne en charge de la rédaction du MTA, cela doit se faire en collaboration étroite avec le demandeur et le correspondant MTA/Biocollection de l'UIC ou du Pôle. De même, la cellule juridique de la DRC doit être contactée en cas de valorisation ou de particularités dans l'envoi des échantillons (Ex. : réciprocité, embryons, ...).

Des correspondants MTA/Biocollection ont été désignés dans différentes UIC ou Pôles et ont bénéficié d'une formation sur les MTA. Il s'agit dans la plupart des cas de chefs de projet translationnels, de CEC ou encore de TEC.

Définitions sur les différents types de mise à disposition d'EBH

- **Cession** : l'implication du responsable scientifique consiste principalement en une mise à disposition de ressources biologiques (échantillons ± données) à un bénéficiaire sans contribution intellectuelle mais obligatoirement avec un remboursement du coût de la ressource biologique +/- valorisation des données associées.
- **Transfert ou collaboration** : l'implication du responsable scientifique consiste à mener conjointement avec le bénéficiaire des ressources biologiques (échantillons ± données), un projet de recherche pour lequel il y a un partage des résultats avec ou sans remboursement du coût de la ressource biologique.
- **Prestation de service** : l'implication du responsable scientifique consiste à confier des échantillons biologiques à un prestataire afin de réaliser une analyse qu'il n'est pas en capacité de faire moyennant un apport financier.

Sandrine Renaud
Coordinatrice de la gestion de projets



La classification des pathologies psychiatriques évolue !

Plus que des troubles isolés, les scientifiques constatent que ces maladies, hétérogènes dans leur présentation, partagent des éléments physiopathologiques (implication de réseaux neuronaux) qui sous-tendent des dimensions cliniques comme la réactivité au stress, les biais attentionnels positifs ou négatifs, l'impulsivité et les difficultés cognitives. Par ailleurs, certains de ces réseaux sont aujourd'hui modulables de façon ciblée par les approches de stimulation cérébrale non-invasive qui ont une action sur la plasticité cérébrale et leur connectivité fonctionnelle, altérée chez les sujets vulnérables.

La vision du projet est de pouvoir mettre au point des environnements de réalité virtuelle (RV) qui permettent d'étudier ces dimensions de façon plus complète et incarnée que ne le ferait un test papier ou sur écran en laboratoire, permettant d'offrir un complément diagnostique

à l'instar d'un antibiogramme décrivant le type de bactérie et de traitement approprié. Ici, des mesures subjectives (analyse phénoménologique du discours), comportementales (performances/erreurs, mouvements, eye-tracking) et physiologiques (EEG, variabilité du rythme cardiaque) combinées et recueillies au cours de l'immersion aideront à préciser le niveau d'atteinte des dimensions respectives. Ces résultats permettront ensuite de décrire des profils plus individualisés et de suivre un traitement

soit conventionnel, soit une neuro-réhabilitation dirigée grâce à des exercices en RV, combinés ou non avec un traitement par stimulation cérébrale ciblé dont l'effet dépend de l'activité de la zone ciblée au moment de la stimulation.

Notre équipe de recherche est pluridisciplinaire et implique plusieurs laboratoires et unités de recherche : le LS2N¹ (Pr Prié, Mr Ferreira Da Silva et Mme Vigier MCU, Mr Florian Melki ingénieur) pour la RV, l'expérience utilisateur et l'analyse comportementale; l'unité de neuro-modulation du CHU (Dr Bulteau) pour le design des études cliniques, la stimulation, et les mesures physiologiques; le Be Psy Lab² (Pr Acier) et l'UMR Sphere (Pr Sebille) pour les mesures subjectives.



1) LS2N : Laboratoire des Sciences du Numérique de Nantes (UMR 6004).

2) Be Psy Lab : Laboratoire "Bien-être & Processus de subjectivation".

A ce jour, nous avons créé un environnement spécifique à la peur des hauteurs, qui concerne 28 % de la population, pour étudier la dimension de réactivité au stress et la faisabilité de combiner la stimulation par tDCS à la RV (avec immersion complète et mobilité totale du sujet) pour l'extinction de la peur (voir : <https://www.youtube.com/watch?v=Awgep2CZSkg>) (étude Revistim X financée à l'AAP interdisciplinaire de l'université et présentée lors des journées Choisir 2 2018 ; [clinicaltrials.gov NCT03387254](https://clinicaltrials.gov/NCT03387254)).

Nous venons d'obtenir l'autorisation à inclure pour une étude visant à caractériser et traiter les ruminations anxieuses (qui sont un facteur pronostique majeur pour la rechute des états dépressifs). La capacité du sujet à se désengager de ce processus mental sera évaluée à l'aide de questionnaires, d'enregistrement EEG de l'activité du Default Mode Network et de la mesure de l'attention visuelle au sein d'un environnement virtuel relaxant (associé à de la tDCS active ou placebo en cross-over) et d'une analyse phénoménologique du discours ([clinicaltrials.gov NCT03915041](https://clinicaltrials.gov/NCT03915041) ; pré-screening sur <https://hestia.chu-nantes.fr/>).



Notre équipe a obtenu un financement pour le projet HOMERIC (RFI OIC) pour l'étude de l'expérience utilisateur en RV (à partir du concept d'affordance), appliquée au domaine de la santé avec un travail de création d'un environnement écologique permettant d'étudier certaines des dimensions décrites dans l'initiative RDoC (Research Domain Criteria) du National Health Institute.

Nous avons enfin déposé pour l'initiative Next le projet PRECISE dont l'objectif est de créer un environnement de RV « user-friendly » et diffusable au domicile qui, en 20 min, donnerait autant d'information, qu'une batterie de tests neuropsychologiques pertinents pour le suivi de l'évolution des états dépressifs et de l'effet des traitements.

Nous avons un partenariat avec l'entreprise Neuroelectrics et des contacts avec l'entreprise Pulpsoft basée en région Pays de Loire. Des liens fonctionnels et scientifiques avec l'Université de Hanyang à Seoul sont également à l'œuvre, et un Projet Hubert Curien a été déposé.

Nous tenons ici à remercier la direction de la recherche pour sa confiance et son appui, l'Université, les fondations du CHU et de l'Université pour leur soutien, ainsi que les services informatiques, juridiques et logistiques pour la mise en œuvre parfois complexe de ces synergies sur le terrain.

*Dr Samuel Bulteau
Service de Psychiatrie et santé mentale*

Résultats des appels d'offres DGOS 2018

PHRC National			
Porteur du projet	Service/PHU	Intitulé	Montant alloué
MONTASSIER Emmanuel	Urgences PHU 3	Insuline versus Salbutamol versus Insuline et Salbutamol pour le traitement de l'hyperkaliémie aiguë. Essai clinique randomisé (Etude InSaKa).	491 234€

PHRC Interrégional			
Porteur du projet	Service/PHU	Intitulé	Montant alloué
BLANCHARD CLAIRE	CCDE Chirurgie viscérale PHU 1	Etude prospective randomisée multicentrique sur l'efficacité du régime pauvre en polyamines sur la diminution des douleurs post-opératoires en chirurgie abdominale (Etude POLYAMAL).	229 947€
CORVEC Stéphane	Laboratoire de bactériologie PHU 7	Optimisation de la préparation cutanée pour réduire la colonisation à Cutibacterium acnes dans des prélèvements superficiels et profonds lors de la chirurgie prothétique de l'épaule chez l'homme : un essai prospectif contrôlé randomisé multi-centrique (Etude OPRICA).	229 748€
GARANDEAU Claire	Immuno-Néphrologique PHU 1	Etude pilote : Intérêt du bélatcept comme traitement immunosuppresseur non néphrotoxique, chez des transplantés cardiaques à risque d'Insuffisance Rénale Chronique (Etude Belacoeur).	228 369€
GARNIER Alice	Hématologie PHU 1	Phase 1 testant le radioligand 177Lutetium-pentixather + un conditionnement atténué avant allogreffe chez des patients LAM/LAL CXCR4+ en seconde rémission (Etude PENTALLO).	229 950€
GRILLOT Nicolas	Anesthésie-Réanimation PHU 12	Évaluation de l'utilisation du rémifentanyl en remplacement du curare pour l'induction anesthésique en séquence rapide - Étude multicentrique, prospective, contrôlée, randomisée, en simple aveugle, de non infériorité (Etude REMICRUSH).	229 950€
LONGO Céline	Urgences PHU 3	Analgesie des Douleurs Aigues aux urgences : Essai randomisé de non infériorité de la Morphine versus Morphine + Paracétamol (Etude ADAMOFA).	229 911€

PRME			
Porteur du projet	Service/PHU	Intitulé	Montant alloué
THUBERT Thibault	Gynécologie-Obstétrique PHU 5	Etude multicentrique comparative : cathéter de Word vs. incision drainage dans la prise en charge des abcès ou kyste de la glande de Bartholin.	411 673€
MALARD Olivier	ORL PHU 4	Analyse coût-utilité de la réhabilitation vocale avec prothèse phonatoire inter-trachéo-oesophagienne renforcée versus simple chez les patients laryngectomisés totaux.	396 255€

PHRIP			
Porteur du projet	Service/PHU	Intitulé	Montant alloué
POTTIER Anne	Unité mobile "plaie vasculaire" PHU 1	Comparaison de l'efficacité de deux techniques de pose de bandes de compression médicale par la mesure des pressions d'interface en fonction de l'inclusion ou non du talon chez des patients porteurs d'ulcères veineux ouverts : une étude comparative prospective de non infériorité (COMPARACHILLE).	138 097€
DEROUIN Yvan	Bloc des Urgences-CRBO PHU 3	MidDATA : Midlines posés hors unité de soins intensifs et réanimation : épidémiologie, incidence et facteurs associés aux effets secondaires - étude observationnelle prospective multicentrique	368 134€

PRT S			
Porteur du projet	Service/PHU	Intitulé	Montant alloué
MAGNAN Antoine	Pneumologie PHU 2	Prédiction de la dysfonction chronique du greffon après transplantation pulmonaire.	357 412€

La vigilance des essais cliniques, vers une surveillance du risque global



La pharmacovigilance et par extension les vigilances (matéριοvigilance, hémovigilance, ...) est une discipline aux multiples exigences réglementaires souvent vécue comme une contrainte dans un essai clinique, malgré son rôle essentiel dans la surveillance et la prévention des risques pour assurer la sécurité des patients. Les données de vigilances font ainsi partie des informations de l'essai à recueillir comme toute autre donnée clinique prévue au protocole.

Depuis l'application de la Loi Jardé, le périmètre des vigilances imposées au cours des essais cliniques et de fait, les procédures et pratiques, ont fortement évolué. Ainsi, en France, les recherches « non interventionnelles » et « à risques et contraintes minimales » sortent du champ de surveillance du promoteur (risques connus) ; les effets indésirables constatés au cours de ces recherches restent cependant soumis à la réglementation des vigilances applicables aux soins (pharmacovigilance via le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, matériovigilance, hémovigilance...).

Si réglementairement, seules les « Recherches Interventionnelles » sont soumises aux obligations strictes en terme de vigilance, il est toujours possible d'aller plus loin que la « simple » application de la réglementation, et d'intégrer une vigilance plus globale dans un essai clinique ou d'intégrer un objectif de suivi des risques dans un essai, hors du champ réglementaire obligatoire.

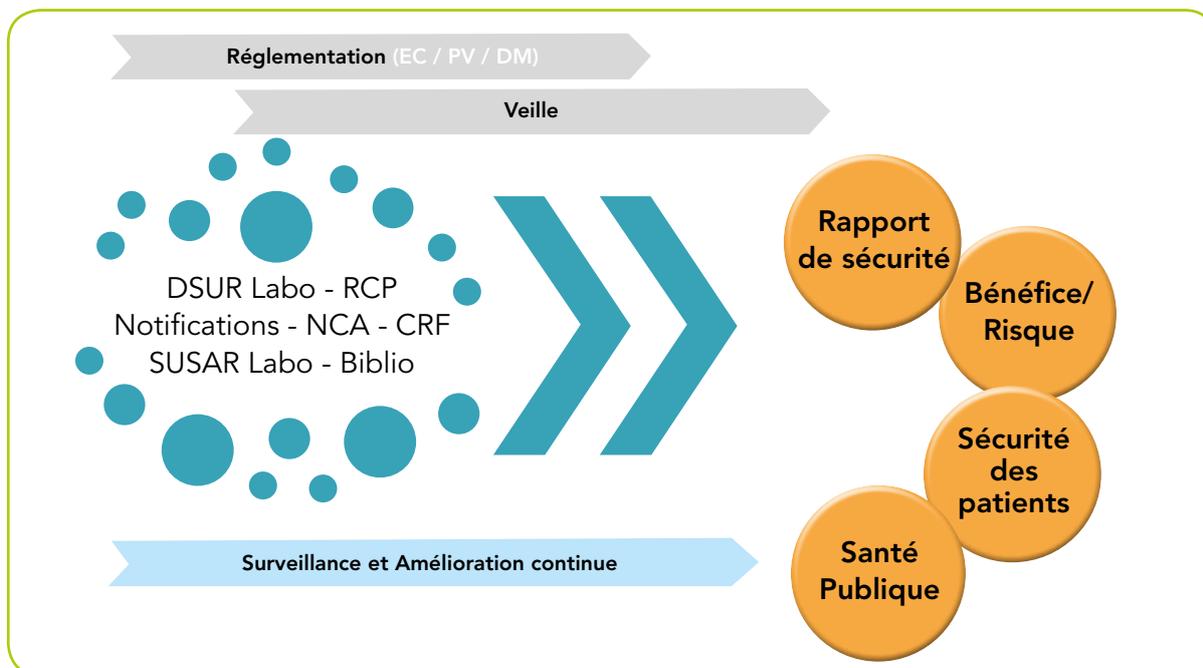
Cette adaptation des obligations réglementaires est un premier pas vers un suivi des risques plus ajusté à la balance bénéfice-risque de chaque essai, et surtout aux risques encourus par le patient inclus dans cet essai clinique.

Etre plus vigilant pour être mieux vigilant.

De prime abord, il peut sembler judicieux de ne pas spécifier la surveillance du risque en sus de la vigilance réglementairement requise. Cependant, outre une appréciation des exigences réglementaires, la cellule vigilance offre un large panel de compétences permettant une adaptation vers un suivi plus global, parfois ciblé ou renforcé des risques, effets indésirables notamment.

Ainsi, solliciter la cellule vigilance (par l'intermédiaire du chef de projet), dès la construction du projet permet d'évaluer, ensemble, en amont les risques connus et/ou pressentis dans l'essai, d'ajuster leur prise en compte dans l'essai (recueil d'événements d'intérêt, exclusion à la notification, etc.), mais également de fixer les modalités de recueil, de suivi et de notification des événements graves et non graves. De plus, la surveillance de certains effets indésirables peut s'inscrire dans les objectifs de l'étude ; il paraît donc pertinent de mener une réflexion commune pour que, sans être en défaut vis-à-vis de la réglementation, ce recueil n'intervienne qu'à un seul endroit de l'eCRF afin que chaque intervenant dispose des informations nécessaires (clinicien, biostatisticien, vigilant).

Selon le risque de l'étude, il est également possible de prévoir la réalisation d'une revue périodique des événements conjointement avec le clinicien.



Le rôle d'un vigilant dans un essai clinique est d'évaluer de façon continue la balance bénéfice-risque de l'essai et de s'assurer qu'il n'apparaît pas de sur-risque pour les patients (par rapport au risque présumé évalué lors de la construction du projet). Pour ce faire, il analyse les données de sécurité récoltées pendant toute la durée de l'essai, les événements et effets indésirables graves et non graves, les situations d'intérêt particulier mais aussi toutes informations extérieures (cf figure) pouvant impacter l'essai. Annuellement il rédige un rapport de sécurité avec l'ensemble de ces données de sécurité actualisées. Ce rapport propose une analyse descriptive globale de données codées en terminologie MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) ; ce codage permet d'uniformiser les événements et effets qui sont reportés dans l'eCRF en « texte libre ». En plus d'être une exigence réglementaire, ce rapport donne l'occasion de faire un « point » sur la sécurité de l'essai à un instant et par son caractère global, il permet d'avoir une vision d'ensemble sur les données de sécurité, de décrire et analyser d'éventuels signaux.

Il est tout à fait envisageable, en fonction des besoins repérés, de la typologie d'étude, des critères secondaires associés, etc., de réaliser ce type d'analyse, de revue de données avec le clinicien, dans le contexte d'analyses intermédiaires, indépendamment de l'exigence réglementaire. Cependant, l'analyse de signaux pertinents, nécessite un recueil régulier et adéquat des données de sécurité. Pour répondre à ces besoins croissants, la DRCI a mis en place le système de notification électronique des événements et effets indésirables graves

(intégré à l'e-CRF). Applicable dans la grande majorité des études, cette fonctionnalité permet une circulation des données plus rapide ainsi qu'une meilleure lisibilité et traçabilité. La notification électronique doit obligatoirement être validée cliniquement par un médecin investigateur, validation reconnue à l'identique d'une signature sur un formulaire papier.

Enfin, il est également possible de solliciter le vigilant en charge de l'étude, lors de l'analyse des données pour discuter d'éventuels points litigieux au sujet des résultats de sécurité, intégrer le codage MedDRA des événements et effets indésirables (qui est mis à jour périodiquement), prévoir un re-codage des données (en plus de la terminologie MedDRA) ou une revue des données de sécurité, évoquer la mise en forme des résultats de sécurité pour les projets de publication et/ou de communication.

De l'élaboration du projet à la publication, la cellule vigilance dispose de compétences mobilisables pour optimiser la conduite des essais cliniques ; alors n'hésitez pas à la contacter/solliciter.

Alexandra Jobert
Chargée de vigilance

Vos contacts :
Dr Anne Chiffolleau
Alexandra Jobert
recherche-pv@chu-nantes.fr

DSUR Labo : Development Safety Update Report provenant des laboratoires partenaires
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
NCA : National Competent Authorities
CRF : Case Report Form
SUSAR Labo : Suspected unexpected Serious Adverse Reaction provenant des laboratoires partenaires

Seconde édition de la Journée Choisir !



Nouveau succès de l'initiative du CHU de Nantes pour promouvoir la recherche et l'innovation avec près de 80 représentants de l'industrie - laboratoires pharmaceutiques, start-up, entreprises de biotechnologies et du dispositif médical- présents lors de la journée CHOISIR 2 (Coopération HOpital/Industries de la Santé pour l'Innovation et le Recherche) organisée le mercredi 28 novembre 2018 à la CCI Nantes Saint-Nazaire.



Au travers de nombreux témoignages d'acteurs nationaux et locaux, cette journée dédiée au partenariat hôpital-entreprise, a permis de créer du lien entre plus de 200 acteurs de la santé académiques et industriels. Tout en mettant en avant la structuration et l'expertise du CHU de Nantes, elle a ainsi donné l'opportunité aux participants de décrire leurs besoins et attentes sur des thématiques comme le maillage territorial, les données de santé ou le dispositif médical.

A titre d'exemple, le symposium « dispositif médical », en présentant les forces en présence et le savoir-faire des acteurs publics et privés, a permis de clarifier le parcours de développement de ce produit de santé, la place d'un CHU au sein de celui-ci et mis en avant le dynamisme de la région Pays de la Loire sur cette thématique.

En plaçant la collaboration hôpital-entreprise au cœur des débats, le CHU de Nantes a démontré la force de sa démarche de contractualisation avec quatre « Big Pharma » ainsi que sa volonté d'être moteur en recherche et en innovation médicale, afin de susciter de nouveaux partenariats et de nouvelles opportunités de recherche collaborative.

L'excellence de la recherche clinique en cancérologie reconnue, une nouvelle fois, au CHU !

En recherche, les essais cliniques de phase précoce constituent les essais les plus complexes nécessitant une prise en charge adaptée, spécifique et experte des patients participant à l'essai clinique. Ce savoir-faire est reconnu, au niveau national, par le **LABEL CLIP2** (centre labellisé INCA de phase précoce). Le CHU de Nantes est labellisé pour la troisième période consécutive (2010-2014 ; 2015-2019 ; 2020-2024) pour ses activités de recherche clinique en hématologie adulte, en oncologie adulte et en oncologie pédiatrique. Il est un des sept centres CLIP2 labellisés au niveau national pour son activité en cancérologie adulte et pédiatrique.

En connexion étroite avec le **SIRIC ILIAD** (site de recherche intégrée sur le cancer), le centre CLIP2 ILIAD a pour objectif de faciliter l'accès aux nouvelles innovations thérapeutiques dans l'Ouest de la France tout en renforçant notre attractivité internationale.

Portrait de deux infirmiers porteurs de projets de recherche financés par le PHRIP 2018

Yvan Derouin - Projet MidDATA

Pourriez-vous commencer par vous présenter ?

J'ai 39 ans, j'ai obtenu mon diplôme infirmier en 2001. Ensuite, j'ai travaillé essentiellement en réanimation médicale au CHU d'Angers où j'ai pu découvrir la recherche clinique au travers des protocoles de recherche médicaux qui concernaient beaucoup de patients hospitalisés. En 2007, j'ai suivi la formation d'infirmier anesthésiste à l'IFIS¹ de Nantes puis, après un bref retour sur Angers en tant qu'IADE, j'ai obtenu ma mutation sur le bloc opératoire d'orthopédie puis au bloc des urgences. A ce moment-là, j'ai participé au groupe de travail initié par le Dr Romain Dumont sur le midline. C'était à l'époque un nouvel abord vasculaire avec la particularité d'être un cathéter périphérique inséré dans une veine profonde repérée à l'aide d'un échographe et posé en particulier par les IADEs. (Figure 1)



Comment votre projet de recherche a-t-il démarré ?

L'année dernière, en janvier 2018, j'ai présenté au congrès de la Société de Réanimation de Langue Française, les résultats d'une étude qui portait sur la courbe d'apprentissage de la pose des midlines par les IADEs. Laurent Poiroux, un ancien collègue du CHU d'Angers qui est désormais le coordonnateur de la recherche paramédicale pour le Girci HUGO, était présent et nous avons échangé sur les difficultés de suivre les midlines après leur pose et d'évaluer le nombre d'infections et de thromboses sur ces dispositifs récemment utilisés en France. Il m'a conseillé de prendre contact avec la cellule de recherche paramédicale de Nantes et c'est comme ça que je vous ai rencontrée. D'emblée, le projet a semblé porteur et une lettre d'intention a été rédigée en quelques semaines pour être déposée au PHRIP 2018. Sur vos conseils, j'ai aussi déposé le projet à la bourse de recherche de la SF2H² pour démarrer une étude pilote et j'ai ainsi rencontré le Pr Didier Lepelletier (chef de service de l'UGRI³) qui m'a beaucoup aidé car le suivi des infections liées au cathéter est une mission de son service.

Quel est l'objectif de votre projet de recherche ?

Avec l'équipe de la DRCl, nous souhaitons mener une étude observationnelle multicentrique permettant d'identifier les événements indésirables et les facteurs de risque liés à la pose d'un midline.

Aurélié Le Thuault, qui assure la méthodologie du projet, a proposé d'inclure 2000 patients porteurs de midline et 10 centres étaient partants. Dans un premier temps, une étude pilote nous a paru nécessaire pour tester l'outil de recueil de données et la capacité des centres à suivre les patients. Peu d'hôpitaux posent des midlines et ce sont particulièrement des centres hospitaliers qui le proposent. Ces établissements font moins de recherche qu'un CHU, il fallait donc prévoir une phase de préparation.

Où en êtes-vous aujourd'hui ?

Au mois de mai 2018, les résultats de la bourse SF2H ont été communiqués et le projet MidDATA a reçu 8000€ pour mener l'étude pilote. Le 19 septembre, nous avons accueilli à Nantes les IADEs des 10 établissements participant pour échanger sur nos pratiques et mettre en place cette première étude. Les inclusions viennent de se terminer : 200 patients ont participé, les données sont en cours d'analyse et les résultats ont été présentés au 30^{ème} Congrès de la SF2H le 6 juin à Strasbourg.

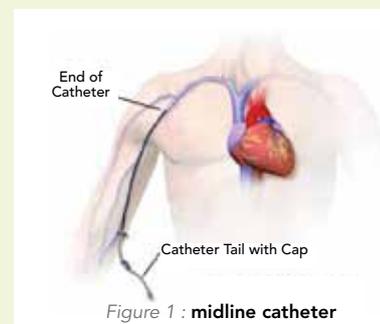


Figure 1 : midline catheter

1) Institut de formation des infirmiers spécialisés
2) Société française d'hygiène hospitalière
3) Unité de Gestion du Risque Infectieux

Et pour le PHRIP ?

L'année 2018 a été dense car en juin nous apprenions que la lettre d'intention était retenue. L'été nous a permis de rédiger le protocole selon les quelques commentaires du jury ; nous avons aussi calé l'organisation avec Céline Lerebourg qui est IADE de recherche clinique dans l'UIC d'anesthésie-réanimation chirurgicale à l'Hôtel Dieu. Tout était nouveau pour moi mais j'ai pu déposer le dossier complet en septembre et il a été sélectionné. Il nous reste à finaliser le protocole au regard des résultats de l'étude pilote pour le présenter au CPP avant l'été et nous prévoyons de rassembler cet automne à Nantes les 13 investigateurs associés pour la mise en place de l'étude car désormais trois nouveaux centres ont rejoint le projet.

Que reprenez-vous de cette expérience ?

Cela m'a fait découvrir un autre pan de mon métier. Moi qui travaille dans les blocs, c'est

assez nouveau de travailler avec d'autres services. Et ce projet a permis de créer un réseau français d'IADEs impliqués dans la gestion des midlines. J'ai aussi découvert le vocabulaire de la recherche, une organisation particulière, un travail long mais passionnant.

Quelle suite souhaitez-vous donner à ce projet ?

A Nantes, nous avons pour projet de sécuriser l'utilisation du midline en maîtrisant les facteurs de risques liés au dispositif et faciliter le retour à domicile des patients pour continuer leurs soins sur midline. C'est une mission qui implique beaucoup d'acteurs de différentes spécialités et c'est très enrichissant. Pour ma part, je souhaite poursuivre mon cursus universitaire et je vais intégrer le Master 2 « Santé publique - Recherche pour les professionnels de santé et de l'activité » de l'université de Limoges à la rentrée 2019.

Anne Pottier - Projet COMPARACHILLE

Pourriez-vous commencer par vous présenter ?

Je suis infirmière depuis 1991, j'ai essentiellement travaillé au CHU de Nantes dans divers services : ophtalmologie, médecine polyvalente, chirurgie digestive et explorations vasculaires. En janvier 2013, j'ai fait partie de l'ouverture de l'unité mobile de plaie vasculaire, ce qui a impliqué que je m'inscrive au DU plaies, brûlures et cicatrisation à l'Université de Nantes. Nous sommes deux dans l'unité : un médecin, le Dr Cécile Durant qui est à mi-temps et moi à temps plein et nous donnons, sur appel des services, des avis sur les plaies chroniques des membres inférieurs. Deux jours par semaine sont consacrés aux consultations externes. Et nous avons aussi une mission de formation des professionnels de santé : médecins et paramédicaux et participons à des essais cliniques sur les dispositifs médicaux.



Comment votre projet de recherche a-t-il démarré ?

En consultation, je me rappelle très bien de ce mardi après-midi-là ; nous avons accueilli un patient qui est arrivé avec des bandes de compression médicales mal posées dont les talons étaient découverts alors que les recommandations précises étaient d'inclure le talon sous le bandage pour maintenir une pression uniforme au niveau de la jambe. Ce n'était pas la première fois mais cette fois-là, je me suis questionnée sur cette technique de pose en me demandant pourquoi les infirmières libérales les posaient de

cette façon-là et si cela changeait quelque chose pour la cicatrisation de la plaie.

J'ai pu échanger avec une infirmière de recherche clinique et elle m'a conseillé de contacter la cellule de recherche paramédicale. Nous avons alors recherché des articles sur les modalités de poses d'une bande de compression car les recommandations de la HAS reposaient sur des avis d'experts sans lien avec des données publiées. Nous n'avons pas trouvé d'article et avant de nous lancer dans une étude comparative, il a été décidé de réaliser une étude observationnelle pour décrire précisément les

modalités de pose des bandes chez les patients qui venaient en consultation. Nous avons obtenu l'AOI paramédical en 2016 pour financer cette étude pilote qui a conclu que sur 241 patients inclus en hospitalisation et en ambulatoire, 49% des patients avaient le talon découvert. Une partie qualitative à base d'entretiens semi-directifs menés avec des infirmières libérales a permis de mieux comprendre les freins au respect des recommandations : les bandes, lorsqu'elles passent autour du talon empêchent de se chausser normalement et les patients s'en plaignent. Le manque de formation pour les professionnels était aussi largement cité. Notre projet nous semblait donc répondre à un réel questionnement des professionnels.

Quel est l'objectif de votre projet de recherche ?

L'étude comparative vise à savoir si un talon resté découvert permet d'atteindre une pression identique à celle d'une bande recouvrant le talon. Le projet a été déposé au PHRIP 2017 et malgré de très bonnes expertises, il n'a pas été retenu cette année-là. Par contre, nous l'avons à nouveau soumis en 2018 en y apportant quelques précisions et en revoyant le nombre de patients à inclure avec Aurélie Le Thuaut, la méthodologiste du projet et cette fois, il a été sélectionné. Cette étude se déroulera à Nantes uniquement mais avec des patients ambulatoires.

Comment allez-vous suivre les patients à domicile ?

Nous avons pris contact lors du dépôt au PHRIP avec l'URPS infirmiers libéraux des Pays de la Loire⁴ pour qu'ils puissent nous aider à communiquer sur l'étude avec les cabinets d'infirmiers à domicile car ils ne sont pas investigateurs de l'étude mais nous avons besoin de leur participation pour qu'ils suivent la technique de pose du bras de randomisation. Anastasia Galivel Voisine qui est infirmière de recherche clinique pour les projets paramédicaux sera l'interlocutrice des cabinets de soins infirmiers pour assurer le bon suivi du protocole.

Où en êtes-vous aujourd'hui ?

Nous en sommes à la phase de préparation et Soizic Boinet, chef de projet, finalise les démarches pour que le protocole puisse être présenté au CPP avant l'été. Nous sommes aussi en lien avec Virginie Galbin à la DRCI pour créer un module de formation en e-learning à destination des infirmiers libéraux qui participeront. Une réunion est aussi prévue en septembre pour les rencontrer. Ce



sera un temps de présentation de l'étude mais aussi une mise à jour des connaissances dans ce domaine de la compression médicale. L'URPS co-organise ce temps fort avec le CHU.

Que retenir-vous de cette expérience ?

La recherche me fait penser aux montagnes russes : on passe par des moments d'euphorie lorsque le projet prend forme, lorsqu'un poster est accepté à un congrès ou à la fin de la rédaction de l'article par exemple ; à d'autres moments où la patience est nécessaire si des blocages apparaissent. Il faut aussi être persévérant, ne pas se décourager. Le fait de tenter à nouveau le PHRIP en retravaillant avec les commentaires avec l'ensemble de l'équipe de la DRCI m'a montré que c'est un travail à plusieurs et qu'il faut oser le présenter à nouveau même après un premier refus. C'est une autre dimension de la profession infirmière mais la recherche fait maintenant partie du cursus initial de la formation et les futurs professionnels auront peut-être plus de facilité pour se lancer.

Quelle suite souhaitez-vous donner à ce projet ?

Un article présentant les résultats de l'étude pilote vient d'être accepté pour publication⁵. A terme, nous espérons que les résultats puissent améliorer les pratiques professionnelles avec des précisions lors de la prochaine révision des recommandations de bonnes pratiques de la HAS. COMPARACHILLE vise surtout une meilleure observance du patient, c'est notre premier objectif. Ce projet m'a aussi permis de questionner d'autres pratiques, en particulier la prise en charge des patients adressés aux urgences et porteurs de plaies chroniques. Je suis donc inscrite cette année au DIU professionnalisation des parcours en cicatrisation à l'Université de Nantes/Paris Sorbonne/Montpellier pour travailler sur la mise en place d'un chemin clinique pour ces patients.

*Propos recueillis par Emmanuelle Cartron
Infirmière - Coordinatrice de la recherche paramédicale
Direction de la Recherche
emmanuelle.cartron@chu-nantes.fr*

4) Union Régionale des Professionnels de Santé infirmiers libéraux des Pays de la Loire.

5) Pottier A, Durand C, Le Thuaut A, Germond AM, Laurent A, Cartron E. Evaluation des techniques de pose des bandes de compression médicale chez les patients porteurs d'ulcères veineux : une étude observationnelle mixte. Rech Soins Infirm. 2019 Jun. 137. In press.

La réglementation française du droit d'auteur en recherche clinique

Focus sur les scores/échelles disponibles sur internet ("MMAS", "BMQ", "ASEX")

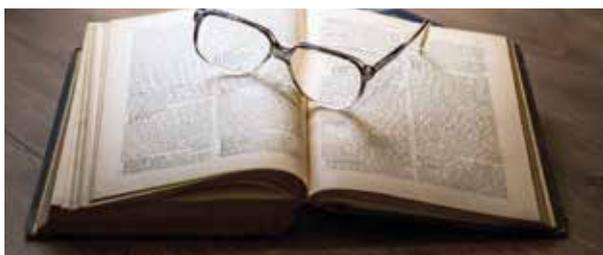
En France, le droit d'auteur est régi par les articles L 111-1 et suivants du code de propriété intellectuelle (CPI).

Le droit d'auteur constitue une protection pour l'œuvre de son auteur en lui accordant plusieurs prérogatives et ce, dans son intérêt.

Une œuvre est une « création de l'esprit », qu'elle soit littéraire, artistique, musicale, ou encore graphique.

Attention :

- Les « idées » ou « concepts » ne sont pas des œuvres !
- Les publications, logiciels, vidéos, bases de données, scores/échelles etc. sont des œuvres



Utilisation à des fins pédagogiques

Quelle est la réglementation du droit d'auteur applicable en France, notamment concernant les "échelles" scores que l'on trouve sur internet ?

1) LES DROITS D'AUTEUR : DROITS PATRIMONIAUX ET MORAUX

L'auteur d'une œuvre possède tout d'abord des **droits patrimoniaux** également appelés le « droit d'exploitation ».

Ils **permettent à l'auteur d'autoriser une tierce personne à utiliser ou exploiter commercialement son œuvre.**

Exemple : interdire la représentation (communication) ou la reproduction (sur un autre support via un procédé quelconque) d'une œuvre.

Application aux échelles dites aussi « scores » disponibles sur internet tels que « MMAS » (Morisky Medication Adherence Scale) sur

l'observance thérapeutique, « BMQ » (Beliefs about Medicines Questionnaire) relatif entre autre au diabète et au VIH, ou encore ASEX (Arizona Sexual Experience Scale) concernant les troubles sexuels : il s'agit d'évaluations réalisées à partir de questionnaires adressés au patient. L'ensemble des réponses constitue alors un score permettant d'analyser son opinion sur une thématique donnée et a fortiori la mise en place d'un diagnostic. Ces échelles sont en libre accès sur internet, mais ne sont pas librement exploitables pour autant. En effet, l'échelle « BMQ » peut être communiquée dans un cadre clinique, mais sa reproduction dans des publications scientifiques nécessite l'autorisation préalable de son auteur ; tandis que l'échelle « Morisky/MMAS » nécessite l'autorisation préalable de son auteur pour sa communication et sa reproduction.

Les droits patrimoniaux **restent en vigueur jusqu'à 70 ans après la mort de son auteur** (à compter de son décès, ses ayants-droit bénéficient de ses droits). Au-delà de ce délai, l'œuvre « tombe dans le domaine public » et peut être exploitée sans accord préalable de son auteur ou de ses ayants-droit.

Attention : ce délai est donc à prendre en compte pour savoir si une œuvre est encore protégée par des droits d'auteur avant toute utilisation ou exploitation de celle-ci.

L'auteur d'une œuvre peut toutefois céder à une tierce personne ses droits d'utilisation et/ou d'exploitation, à titre gratuit ou moyennant paiement : les conditions d'utilisation/d'exploitation de l'œuvre, ainsi que les conditions financières sont formalisées par un contrat de **licence**.

Il est donc possible d'utiliser ou d'exploiter une œuvre soumise à des droits d'auteur, sous réserve d'obtention d'une licence et du paiement de redevances dites « royalties ».

Ces conditions monétaires sont fixées directement par l'auteur de l'œuvre et peuvent donc être différentes d'une œuvre à l'autre.

Focus sur les échelles présentes sur internet :

- L'échelle Morisky « MMAS » (auteurs : Pr Donald Morisky et Steve Tubow) est soumise au paiement d'une licence d'environ 10 000 € + à l'adhésion à un symposium (interdiction d'utiliser ces questionnaires pour des études observationnelles et exploitation des échelles soumise à des objectifs précis).
- L'échelle BMQ (auteur : Pr Rob Horne) est soumise au paiement d'une licence d'environ 1 000 € par étude pour un an.
- L'échelle ASEX : les droits d'auteur sont réservés à l'Arizona Board of Regents. Pas de connaissance à ce jour du prix fixe d'une licence d'exploitation.

En tout état de cause, ces conditions d'exploitation sont à formaliser par un contrat et il convient,

pour ce faire, de s'adresser au service juridique-valorisation de la DRCl.

L'auteur d'une œuvre possède également des **droits moraux** se rattachant à sa personne : c'est un **droit au respect de son nom et de la qualité de son œuvre**.

Ces droits protègent les intérêts non économiques de l'auteur et **lui permettent d'interdire une divulgation** qui y porterait atteinte.

Contrairement aux droits patrimoniaux, les droits moraux sont perpétuels et incessibles.

Exemple : l'auteur peut demander à ce qu'il reste anonyme lors de la représentation de son œuvre, interdire toute modification de son œuvre ou tout simplement interdire que son œuvre ne devienne publique.

2) SANCTIONS EN CAS DE VIOLATION DE LA LOI

La violation de ces dispositions est constitutive d'une contrefaçon (dit aussi « plagiat »), qui est un délit passible de 3 ans d'emprisonnement et de 300 000 € d'amende en France.

Un CHU a par exemple été récemment sommé de payer une licence rétroactive et des dommages et intérêts, pour une utilisation non autorisée de l'échelle Morisky.

Remarque : il est toutefois autorisé de citer un auteur, sans obtenir au préalable son autorisation ou une licence, lorsque la citation est courte (quelques lignes, petit paragraphe).

Nous vous conseillons donc de **citer les auteurs dans un court passage sans aucune modification de la citation initiale et en inscrivant automatiquement le nom de l'auteur**.

*Maria Tonye - Juriste chargée de valorisation
mariaalice.tonye@chu-nantes.fr*

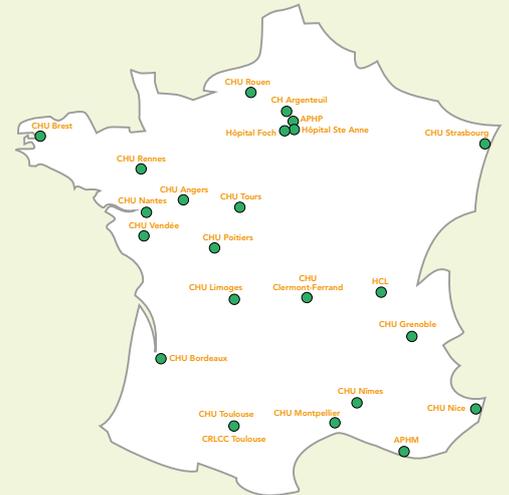
*Service Juridique – Valorisation – Entrepreneuriat – Affaires
publiques (SJAP)
Responsable : Anne Le Louarn
Département Partenariats-Innovation/DAMR*

Easydo**R**e fait le plein de nouveautés

Les derniers mois ont été riches en actualités pour le logiciel Easydore®.

La communauté s'agrandit

Depuis quelques mois la communauté accueille deux nouveaux établissements : le centre hospitalier d'Argenteuil et le centre hospitalier départemental de Vendée. Bienvenue à eux ! Nous sommes maintenant 24 établissements (CHU et centres hospitaliers) équipés d'Easydore®.



Le 1^{er} vote du Club utilisateur

Au printemps 2018, la communauté s'est réunie en Club pour la première fois. L'objectif du Club est de décider collégalement un ensemble d'évolutions pour Easydore® au titre de la maintenance évolutive du logiciel. Au total, ce n'est pas moins de 16 fonctionnalités qui ont été votées et qui seront développées au premier semestre 2019. Ces évolutions concernent aussi bien la gestion financière, la partie administrative d'une étude que le module investigation des projets.

Dès le printemps 2019, le 2^{ème} Club utilisateur s'est réuni pour sélectionner les évolutions à développer dans l'année.

La journée Easydore 2018 s'exporte à Paris

La cinquième journée Easydore s'est déroulée le 7 décembre 2018 à Paris, organisée par la société GFI en charge du développement et la diffusion d'Easydore®. Cette journée fut un grand succès, tous les établissements étaient présents et ont échangé dans la convivialité.

Durant cette journée GFI a présenté aux soixante-dix personnes présentes les nombreuses évolutions développées depuis un an : module de gestion des documents et publipostage, gestion fine des droits et profils, module Multicentre, rapports BO intégrés, module de gestion des conventions et avenants, module de feuilles de temps, ... Mais aussi de nombreuses interfaces avec la base Eudract, l'annuaire LDAP, un eCRF, un logiciel financier, RH ou de gestion de structures.

Au cours de cette journée, les participants ont pu également partager leurs demandes d'évolutions en prévision du prochain Club 2019.



Nouvelles versions prévues en 2019

En 2019, GFI va livrer au moins quatre versions d'Easydore pour la communauté. De nombreux établissements ont programmé de migrer de version cette année pour bénéficier des nouvelles fonctionnalités.

Le CHU de Nantes est passé à la version 11.2 début avril. De nombreux champs ont été ajoutés et les onglets ont été réorganisés pour plus de cohérence dans la partie administrative. Une fonctionnalité de reventilation a été mise en place pour la facturation

des études en promotion externe, ce qui permet d'automatiser des actions manuelles et chronophages. Enfin, la gestion des profils et des droits par écran offre une grande souplesse aux administrateurs.

À l'automne, le CHU de Nantes activera le module Multicentre permettant d'avoir plusieurs modules investigation au sein d'une étude.

L'année 2019 s'annonce bien remplie pour Easydore® !

Léa Palussière
Chef de projet Easydore

Vos contacts : Léa Palussière
Marie Lebigre
easydore@chu-nantes.fr

En 2013, la DGOS a financé l'étude DEPISTREC « Evaluation de l'utilité clinique et médico-économique du dépistage néonatal généralisé des Déficiets Immunitaires Combinés Sévères (DICS) par quantification des TRECs sur cartes de Guthrie » portée par le CHU de Nantes.

Le projet DEPISTREC est un PRME (Programme de recherche médico-économique) financé à hauteur de 2.1M €.

Ce projet était porté par le Dr Caroline Thomas (hémato-immuno-pédiatrie), le Dr Marie Audrain (immunologie), et le Dr Sophie Mirallié (biologie et médecine de la reproduction). La cellule innovation a accompagné l'équipe tout au long du projet pour sa mise en œuvre, son suivi et sa finalisation.

L'analyse médico-économique a été réalisée par le Pr. Isabelle Durand-Zaleski (URC Eco, AP-HP). L'étude était par ailleurs soutenue par le centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH) et l'Association Française Dépistage Prévention Handicap Enfant (AFDPHE). L'étude s'est achevée en avril 2018 et a donné lieu à 6 publications + 2 en cours.

Contexte et objectifs de l'étude

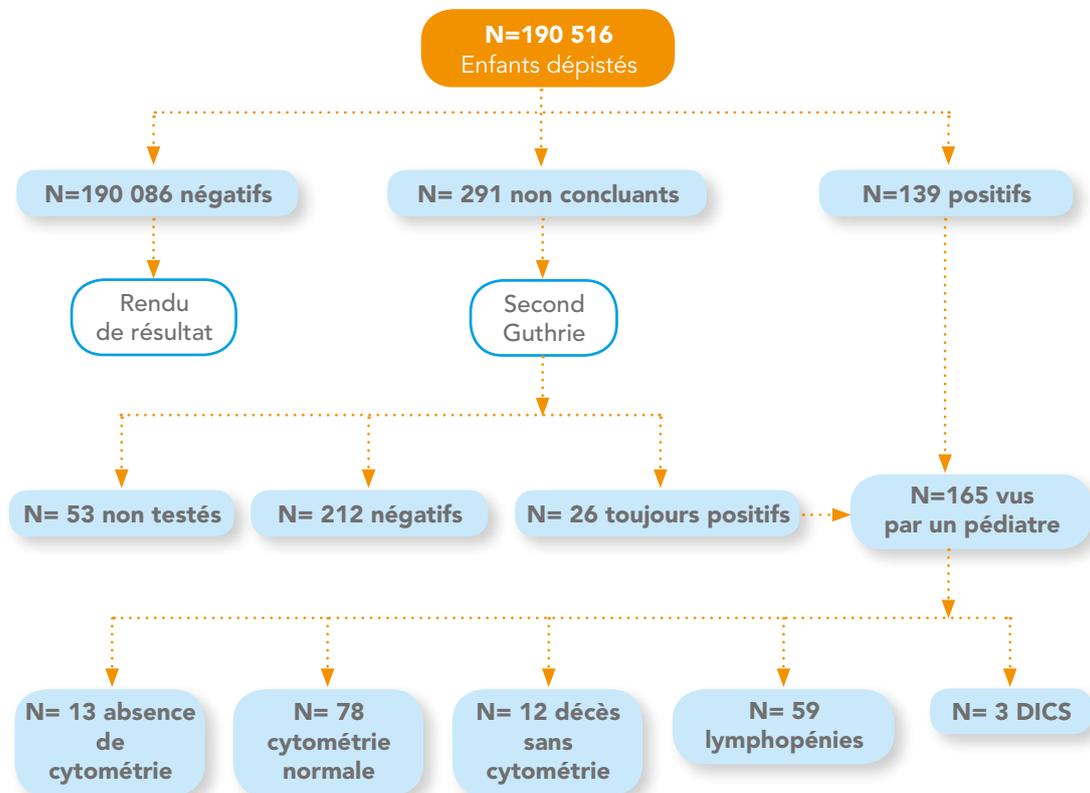
Le DICS est une maladie génétique caractérisée par un déficit profond de l'immunité adaptative, marqué par l'absence de lymphocytes T. Les enfants atteints sont asymptomatiques à la naissance mais décèdent d'infections dans la première année de vie s'ils ne sont pas identifiés et pris en charge. La greffe de cellules souches hématopoïétiques ou la thérapie génique permettent de remplacer le système immunitaire défaillant et de guérir ces enfants. On sait que la survie des enfants porteurs de DICS diagnostiqué avant l'âge de trois mois et avant infection est nettement supérieure à celle des enfants reconnus plus tardivement et infectés. La question posée par cette étude DEPISTREC est donc la faisabilité d'un dépistage néonatal généralisé des DICS, d'autant qu'il existe un test très sensible et très spécifique pour détecter l'absence de lymphocytes T chez les nouveau-nés. Ce test de quantification des TRECs (T-cell receptor excision circles) est possible sur le carton de « Guthrie » utilisé pour les autres dépistages. L'objectif de l'étude était de montrer la faisabilité, l'utilité clinique et médico-économique du dépistage en comparant 200 000 enfants dépistés à un groupe d'enfants contrôles (diagnostiqués DICS hors dépistage).

Résultats

Entre décembre 2014 (début des inclusions) et février 2017 (fin des inclusions), 190 516 bébés ont été dépistés et 28 inclus dans le groupe contrôle dans 48 maternités participantes, 12 associations régionales de dépistage (AR), 13 centres de référence en onco-pédiatrie.

Nous avons montré les bonnes performances du test utilisé : 100% de sensibilité et 99,92% de spécificité. Les résultats étaient disponibles en 14,5 jours en moyenne et les bébés convoqués pour une consultation à 26 jours (médiane). Les résultats obtenus donnent un taux de rappel de bébés pour une consultation, comparable à celui observé dans d'autres études (0.04%) et également comparable avec les autres dépistages. Ce taux de rappel conduirait à recontacter environ 320 enfants par an si le dépistage était généralisé sur l'ensemble du territoire.

Le schéma ci-dessous résume l'ensemble des résultats dans le groupe d'enfants dépistés.



28 enfants diagnostiqués avec un DICS pendant la durée de l'étude ont été inclus dans le groupe contrôle. Les résultats du dépistage par la quantification des TRECs fait *a posteriori* sur ces enfants étaient positifs, montrant ainsi qu'un diagnostic très précoce aurait été possible pour ces nourrissons. Cinq enfants sur les 28 sont décédés d'infections sévères avant d'être traités. Le dépistage néonatal aurait probablement évité ces décès en permettant une prise en charge plus précoce.

Nous montrons que le coût du diagnostic par nouveau-né varie avec le volume d'échantillons traité par le laboratoire et avec le prix des réactifs, allant de 4,70 € (pour le prix réduit le plus bas du réactif) à 8,15 € (prix catalogue du kit de dépistage).

Conclusions

L'étude DEPISTREC montre que le dépistage néonatal des DICS est faisable. Elle démontre également l'intérêt clinique : en effet, cinq enfants sont décédés d'un DICS avant même qu'ils n'aient pu être traités. Le dépistage aurait peut-être permis d'éviter ces décès. En revanche, le trop faible effectif dans les patients dépistés et l'extrême gravité de l'un d'entre eux ne permettent pas de donner de conclusion sur le plan médico-économique.

Une étude ancillaire a permis de montrer également que les nouveau-nés non infectés, nés de mères infectées par le VIH, avaient un taux de TRECs globalement légèrement inférieur à celui d'une population de référence.



Au-delà des réponses scientifiques et médico-économiques qu'elle a apportées, cette étude a démontré notre capacité à gérer et mener à bien une recherche interventionnelle sur un très grand nombre de patients. Les moyens mis en œuvre (plaquettes d'informations et affiches pour les maternités, formulaire de consentement établi à l'échelle du carton de Guthrie, coordination et suivi des 48 maternités et des 12 associations régionales de dépistage, gestion des résultats biologiques des 190 516 bébés dans le délai prévu de moins de 21 jours, etc.) et la grande disponibilité et l'investissement de toute l'équipe projet ont permis de mener à bien la recherche, dans les délais prévus.

Un financement du ministère des solidarités et de la santé via le référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomopathologie (RIHN) a été obtenu pour le dépistage généralisé des DICS en 2016 permettant de poursuivre le dépistage généralisé des DICS après le PRME et avant la décision de la HAS.

En septembre prochain, le dépistage sera proposé dans toutes les maternités du Centre Régional de Dépistage Néonatal des Pays de Loire localisé au CHU de Nantes, dans le cadre d'un nouveau protocole de recherche non interventionnelle financé sur le reliquat du PRME.

Marie Audrain, Caroline Thomas, Sophie Mirallié, Cécile Dert

Bibliographie (principaux articles) :

Thomas C et al. Clinical and economic aspects of newborn screening for severe combined immunodeficiency: DEPISTREC study results. *Clin. Immunol.* 2019 Apr 1; 202: 33-39

Audrain M et al. Newborn screening for Severe Combined Immunodeficiency: analytical and clinical performances of the TREC assay in the French Experience (DEPISTREC study). *J. Clin. Immunol.* 2018; 38: 778-786.

Thomas C et al. A severe neonatal lymphopenia associated with administration of azathioprine to the mother in a context of Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2018; 12(2): 258-261.

Warszawski J, Thomas C, Dialla O, et al. T-Cell Receptor Excision Circles in HIV-Exposed, Uninfected Newborns Measured During a National Newborn Screening Program for Severe Combined Immunodeficiency. *J. Pediatr.* 2018; 202: 311-314.

Sources de données utilisées pour la valorisation en évaluation médico-économique (EME)

1. Données recueillies en EME

L'EME nécessite [1] de comptabiliser les ressources de soins utilisées puis [2] de monétariser ces ressources afin d'estimer des coûts. Cette fiche n°11 se focalise sur les sources de données mobilisables pour valoriser monétairement les ressources de soins. Elle fait suite à la fiche d'économie de la santé n°9 portant sur les sources de données nécessaires pour le recueil des ressources de soins consommées ^(a).

2. Evaluation des coûts

En EME, nous pouvons évaluer des coûts directs (relatifs aux « ressources nécessaires à la production des interventions sous étude »^(a)) et des coûts indirects relatifs aux ressources « rendues indisponibles du fait de la mortalité et/ou de la morbidité qui résultent des interventions »^(a), selon un horizon temporel et une perspective définis (cf fiches n°1, 2, 5, 6).

- **Coûts directs** : selon la perspective sociétale, le coût d'une ressource de soins consommée se décompose en différentes parts en fonction des payeurs de cette ressource. Il correspond aux charges déduites des recettes.

Exemple :

Pour un séjour hospitalier			
Charges pour :	Assurance Maladie (AM)	Hôpital	Patient et sa mutuelle
	Tarif GHS (séjour)	Salaires	Forfait hospitalier (FH)
	Tarif LPP (produits de santé remboursés en sus)	Prix négocié des matériels et médicaments	Ticket modérateur (TM)
	Indemnités journalières (IJ) (si arrêt de travail)	Frais généraux et de structure (FGS)	
Recettes pour :	AM	Hôpital	Patient et sa mutuelle
		Tarif GHS (séjour) + FH + TM	IJ (si arrêt de travail)
Coût pour la Société = Charges - Recettes	Tarif LPP + Salaires + Prix matériels et médicaments + FGS		

Sources :

(a). HAS. Guide méthodologique. Choix Méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Octobre 2011.
* SEEDePS : Service Evaluation Economique et Développement des Produits de Santé.

- **Coûts indirects** : En analyse secondaire des EME ^(a), selon la perspective sociétale, les coûts indirects sont ajoutés aux coûts directs afin de tenir compte des coûts pour tous les acteurs. Les coûts indirects renvoient notamment aux pertes de production pour la Société lorsque le salarié ne travaille pas du fait de sa maladie et au temps passé par les proches (ou aidants informels) à aider le malade. Ces ressources n'ont pas de tarifs ou de prix connus, elles sont donc valorisées par approximation à partir de ressources similaires. La perte de production peut être évaluée à partir de la durée d'arrêt de travail valorisée par le salaire horaire moyen chargé en France (méthode dite du capital humain). Le temps des aidants peut être valorisé avec le salaire horaire moyen en France d'une aide-ménagère.

3. Principales sources de données utilisées par le CHU de Nantes pour la valorisation

3.1 Sites internet de l'Assurance Maladie (AM) et du Ministère de la Santé

- **Finalité** : information grand public sur les tarifs de remboursement par l'AM. Cela concerne notamment les hospitalisations (Groupes Homogènes de Séjour, GHS), actes médicaux (Classification Commune des Actes Médicaux, CCAM), actes paramédicaux (Nomenclature Générale des Actes Professionnels, NGAP), transports (NGAP), actes de biologie (Table Nationale de Biologie, TNB), produits de santé (Liste de produits et prestations, LPP), médicaments.
- **Accès** : libre sur les sites ameli.fr, base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr, medicprix.sante.gouv.fr.
- **Avantages** : remis à jour régulièrement.
- **Inconvénients** : effectuer une veille régulière.

3.2 Bases de données Open Medic et Open LPP

- **Finalité** : information grand public sur les données annuelles de consommation de médicaments et dispositifs médicaux en France (Extrait du Système National des données de Santé (SNDS)).
- **Accès** : libre sur le site internet data.gouv.fr.
- **Avantages** : accès aux bases de remboursement et montant remboursés par classe ATC ou code LPP.
- **Inconvénients** : données non individuelles.

3.3 Bases de données de l'AM à échelle régionale (Erasmus et Hippocrate) et nationale (SNDS)

- **Finalité, Accès** : cf fiche n°9.
- **Avantages** : données individuelles nationales de consommations de soins à l'hôpital et en ville intégrant les tarifs, taux de remboursements, montants remboursés, montants payés par le patient (franchises, participations forfaitaires, FH), IJ, pensions, rentes, etc.
- **Inconvénients** : cf fiche n°9 ; correction des erreurs de facturation de manière agrégée.

3.4 Services Achats des établissements de soins (ex : pharmacie, ingénieurs biomédicaux) ^(b)

- **Finalité** : gestion des achats et négociation des marchés au sein de l'établissement.
- **Accès** : restreint à l'établissement par requête auprès de ces services.
- **Avantages** : accès au prix réel TTC négocié des médicaments, matériels, dispositifs médicaux, etc. au sein de l'établissement.
- **Inconvénients** : données non transférables au-delà de l'établissement (prix négociés) ; difficulté d'accès aux données d'achat des autres établissements.

3.5 Comptabilité analytique hospitalière ^(b)

- **Finalité** : calcul des dépenses hospitalières en vue notamment d'une comparaison entre établissements, de l'alimentation des bases nationales (base d'Angers, l'Etude Nationale de Coûts Commune (ENCC)).
- **Accès** : restreint à l'établissement par requête auprès du Contrôle de Gestion et/ou de la Direction des Affaires Financières.
- **Avantages** : données de dépenses pour un établissement (coût de production d'un séjour, salaires horaires moyens chargés, etc.)
- **Inconvénients** : données non transférables au-delà de l'établissement ; certaines données agrégées par unité fonctionnelle.

3.6 Base de l'ENCC

- **Finalité** : enquêtes annuelles menées par l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH) auprès d'établissements de soins en France. Objectif : calculer les coûts de prise en charge de l'hospitalisation sur les champs MCO, SSR et HAD et produire un référentiel de coûts.
- **Accès** : libre via le site internet scan.sante.fr
- **Avantages** : données nationales sur les charges du point de vue des établissements par séjour hospitalier.
- **Inconvénients** : données agrégées (avec détail du calcul non accessible) ; seulement données d'hospitalisation ; échantillon non représentatif au national, car sur la base du volontariat.

Sources :

(b) Mercier G, Costa N, Dutot C, Riche VP; French Costing Group. (Data sources, the data used, and the modality for collection). Rev Epidemiol Santé Publique. 2018 Mar;66 Suppl 2:S73-S91. Epub 2018 Mar 9. Review. French. PMID: 29530439

(c) Chevalier J, Chamoux C., Hammès F., Chicoye A. Cost-Effectiveness of Treatments for Relapsing Remitting Multiple Sclerosis/ A French Societal Perspective. PLoS One. 2016 Mar 17;11(3):e0150703. doi: 10.1371/journal.pone.0150703. eCollection 2016. PMID : 26987055.

3.7 Sites officiels de l'administration française et de l'INSEE

- **Finalité** : information au grand public sur le salaire horaire moyen d'une aide à domicile et le salaire moyen français.
- **Accès** : sites service-public.fr et insee.fr
- **Avantages** : remis à jour régulièrement.
- **Inconvénients** : effectuer une veille régulière.

4. Points de vigilance lors de l'utilisation des données monétaires

Il faut bien préciser l'unité et l'année choisies pour les coûts unitaires (ex : en € 2017) afin de pouvoir tenir compte du taux d'inflation et du taux d'actualisation adaptés s'il y a lieu.

5. Exemple ^(c)

Titre : Cost-Effectiveness of Treatments for Relapsing Remitting Multiple Sclerosis : A French Societal Perspective

Objectif : calculer le ratio coût-efficacité du diméthylfumarate à libération retardée versus plusieurs traitements de la sclérose multiple.

Perspective : Sociétale Horizon temporel : 30 ans

Coûts : directs et indirects

Valorisation :

- en euros 2013, taux d'actualisation : 4% pour 30 premières années puis 2%
- Médicaments : Registre Medicprix pour les médicaments
- Autres coûts directs (ressources médicales) : tarifs AM
- Coûts indirects : index des salaires INSEE

SEEDePS (VP Riche), Département partenariats et innovation (A. Royer-Moës), Direction de la recherche (AC de Reboul)

Le SEEDePS est un service opérationnel de soutien et d'accompagnement à la réalisation de Projets de Recherche Médico-Economique (PRME) et au développement des produits de santé. Il facilite l'élaboration des études médico-économiques, en assure le suivi et réalise les analyses pour le CHU de Nantes.

Vos contacts :

*Valéry-Pierre RICHE - Responsable du SEEDePS
- 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.schirrbonnans@chu-nantes.fr - 84.972

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