

R de recherche

la lettre de la recherche et de l'innovation



Cap à l'Europe

Le CHU de Nantes décroche la coordination d'un projet H2020 sur la prévention et le traitement des pneumonies.

Sommaire

3. Edito

Point d'étape

4. Zoom sur les clusters financés par NEXT

On en parle...

- 5. Portail recherche
- 6. Journée Laënnec
- 6. Brèves Easydore

Les appels d'offres

- 7. Projet européen HAP²
- 10. RHU SUccESS
- 11. Résultats de l'appel d'offres internes

Organisation

- 14. Nouvelle structuration de la plateforme de méthodologie et biostatistique

En pratique

- 16. Fin d'étude : les questions à se poser
- 17. Formation LIREGO

Zoom sur une équipe

- 18. Projet « INSTINCTIVE »

L'instant Eco

- 19. Fiche médico-économique n° 12

*La direction de la recherche
et de l'innovation
vous présente
ses meilleurs vœux
pour l'année 2020*



Directeur de publication : Philippe SUDREAU

Responsables de publication : Milan LAZAREVIC, Pr Arnaud BOURREILLE

R de Recherche remercie pour leur précieuses collaboration : Dr Claire Bénéteau, Dr Claire Blanchard, Soizic Boinet, Pr Bertrand Cariou, Dr Alexis Chenouard, Dr Nathalie Desfriches-Doria, Pr Brigitte Dréno, Dr Delphine Drui, Pr Magali Giral, Amélie Guisseau, Jean-Benoît Hardouin, Dr Laurène Leclair-Visonneau, Marie Lebigre, Dr Bernadette Lucas-Pouliquen, Dr Claire Mauriat, Séverine Mayol, Vimla Mayoura, Céline Mérouze, Dr Antoine Néel, Maëlle Ningre, Matthieu Pichelin, Alexandra Poinas, Sandrine Renaud, Valéry-Pierre Riche, Pr Antoine Roquilly, Camille Simon, Pr Jean-Noël Trochu, Dr Caroline Vigneau-Victorri



Edito

Madame, Monsieur,

En ce début d'année, le comité éditorial de votre revue « R de Recherche » a souhaité mettre en valeur les temps forts de l'année écoulée. Ces réussites et réalisations collectives placent le CHU de Nantes parmi les CHU français les plus dynamiques en matière de recherche et d'innovation.

2019 a d'abord été une année riche de nombreux succès aux appels à projets parmi les plus compétitifs. Ce numéro met ainsi en lumière deux projets emblématiques de l'excellence de nos équipes hospitalo-universitaires : le projet SUCCESS coordonné par le Pr. Brigitte DRENO, lauréat de l'appel à projet RHU et financé à hauteur de 6 millions d'euros, et le projet HAP² coordonné par le Pr. Antoine ROQUILLY, lauréat du programme européen H2020 et financé à hauteur de 10 millions d'euros. Ces deux projets s'inscrivent parfaitement dans les thématiques prioritaires de notre CHU.

2019 a aussi été la poursuite de la dynamique de site au travers de l'I-SITE Nantes Excellence Trajectory (NExT) avec, en particulier, la création de Chaires Santé à partir de 2020 pour des hospitalo-universitaires et le financement de trois nouveaux clusters de recherche intégrée portés par le CHU dans le domaine des maladies pulmonaires, des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et de l'autonomie.

En 2019, l'organisation de la direction de la recherche et de l'innovation s'est adaptée pour toujours mieux répondre aux attentes et besoins des cliniciens-chercheurs. Ce numéro vous présente la nouvelle organisation de la plateforme de méthodologie et de biostatistiques désormais inscrite dans une démarche de certification ISO 9001 ainsi que le portail recherche mis en place pour aiguiller les demandes relatives aux travaux de recherche portant sur les données vers les experts adaptés.

C'est dans ce contexte enthousiasmant et porteur que j'ai rejoint le CHU de Nantes depuis la fin du mois d'octobre. Je vous remercie pour la qualité de votre accueil dans les unités d'investigation clinique, dans les unités de recherche, dans les plateformes d'appui et au sein des services de la direction.

L'année 2020 sera notamment marquée par l'évaluation des activités de recherche du CHU par le haut conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (HCERES). Cette évaluation est un levier pour définir, de manière concertée et participative, le cap à cinq ans de la stratégie scientifique du CHU ainsi que le projet d'organisation de nos activités de recherche. Cette démarche, nous l'avons souhaitée ainsi, associera tous les métiers de la recherche et nos principaux partenaires.

Enfin, vous l'avez sans doute remarqué, votre magazine « R de Recherche » évolue pour laisser une place plus importante aux équipes-projets dans un format modernisé.

Je vous souhaite une très bonne lecture et une belle année 2020 !

Milan Lazarevic
Directeur de la recherche et de l'innovation

Zoom sur les clusters financés par NExT : catalyseurs de l'interdisciplinarité

L'initiative NExT est une opportunité unique de dynamiser la recherche, de créer de nouveaux environnements propices à l'innovation, et ainsi de faire reconnaître l'excellence des équipes nantaises. Cette valorisation des atouts nantais favorise l'émergence de nouveaux partenariats institutionnels et industriels, et permet d'attirer des chercheurs de renommée internationale.

Depuis son lancement en 2017, NExT déploie des appels à projets visant à développer des talents, à internationaliser la recherche et encourageant l'interdisciplinarité. L'appel à projets « Cluster de recherche intégrée » soutient la création d'une structure d'animation et de mise en réseau d'équipes de recherche interdisciplinaires sur des thématiques communes centrées sur les axes clefs de l'initiative NExT. Un financement est alloué au cluster pour les missions de coordination et d'animation de la communauté scientifique, de façon à soutenir et assister les équipes dans la recherche de fonds.

Les clusters sont composés de membres d'au moins trois unités de recherche distinctes et d'équipes hospitalières, et peuvent bénéficier d'un financement maximal de 235 000 € sur trois ans. Actuellement quatre clusters portés par le CHU sont lauréats de l'appel à projet NExT :

- **L'HéMA-NExT** est porté par le Pr Steven Le Gouill. Ce cluster de recherche est axé sur la compréhension, la prévention et le traitement des hémopathies B matures. Les équipes de recherche impliquées travaillent sur le concept de thérapie adaptée aux caractéristiques biologiques de la tumeur et du système immunitaire du patient. L'ambition du cluster est de développer des projets scientifiques interdisciplinaires, des programmes de formation de haut niveau et d'assurer le transfert des découvertes scientifiques vers la pratique clinique. L'expertise du cluster permettra de créer sur Nantes un des principaux centres mondiaux de recherche et de formation en onco-hématologie.



- Le cluster **Lung InnOvatiOn** (Lung O2) porté par le Pr Antoine Magnan vise à construire un pôle de recherche innovant dans le domaine des maladies pulmonaires en regroupant des ressources de recherche et des équipes cliniques d'excellence. Cette mutualisation permettra la création d'un environnement de travail propice à la découverte de nouveaux traitements, de biomarqueurs et à la mise en place de soins de santé



coordonnés grâce à l'élaboration d'un réseau territorial respiratoire. De plus, ce cluster permettra de proposer un parcours de formation d'excellence aux étudiants, développera les investissements dans le domaine de l'intelligence artificielle pour les maladies respiratoires et s'investira autour des questions éthiques liées aux maladies pulmonaires.

- Le cluster **IBD** (Inflammatory Bowel Disease) porté par Pr Arnaud Bourreille est orienté sur la médecine de précision des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Il vise à développer des liens de collaboration entre les acteurs de la communauté scientifique nantaise intéressés par la recherche sur les MICI (Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin) afin d'initier de nouveaux projets transdisciplinaires. L'objectif est de favoriser les approches prometteuses et de transcrire les innovations dans la pratique courante afin d'optimiser les soins. De plus, le cluster s'impliquera dans la formation de jeunes scientifiques et cliniciens dans le domaine de l'immunologie innée et adaptative de l'intestin, dans la diffusion des connaissances auprès de la communauté scientifique et dans l'information au public.



- Le cluster **UTAH** (User Technology for Autonomy and Health) porté par le Pr Gilles Berrut s'inscrit dans la dynamique de la future construction d'un nouvel hôpital à Nantes. Son ambition est de créer une synergie entre les professionnels de la santé, de la recherche et de l'enseignement, et de définir une nouvelle organisation du soutien aux soins en donnant une large place aux technologies innovantes pour le rendre plus efficace, réduire sa pénibilité et améliorer les conditions de vie des soignants et des patients. Le but de ce réseau technologique pour la santé et l'autonomie est de rendre visible aux niveaux national et international, un savoir-faire, une structuration territoriale et académique ainsi qu'un potentiel de développement économique à Nantes.



Ces clusters sont des catalyseurs pour les projets de recherche, d'innovation et de formation de haut rang. Ils permettent de dynamiser la recherche nantaise et de la rendre attractive à l'internationale.

Soizic Boinet
Chef de projets recherche et innovation NExT
CHU de Nantes - Direction de la recherche
Département partenariats et innovation
soizic.boinet@chu-nantes.fr



Le portail recherche : un nouvel outil pour gérer vos travaux sur les données

Vous êtes professionnel de santé au CHU de Nantes,

Vous avez un projet de recherche observationnelle, d'étude rétrospective sur données, d'évaluation des soins ou de santé publique (recherche « hors loi Jardé »), de construction d'une cohorte ou d'un registre, ou encore une demande de screening ou de dénombrement,....

Vous avez besoin :

- d'accéder à des données existantes (de Millenium, de l'entrepôt de données, du PMSI, du SNIIRAM/SNDS, ...), pour débiter une nouvelle étude ou enrichir vos données de cohorte...
- d'aide méthodologique ou statistique....
- de conseil réglementaire....

...LE PORTAIL RECHERCHE est fait pour vous !

Ce nouvel outil, mis en place par la direction de la recherche et de l'innovation, vous permet de poster et suivre vos demandes qui seront aiguillées et traitées par des experts de la Clinique des Données, du SEME (Service d'Évaluation Médicale et d'Épidémiologie), du SIM (Service d'Information Médicale), ou de la DRI (Plateforme méthodologie et biostatistiques, Service Evaluation Economique et Développement des Produits de Santé).

Le portail est accessible depuis tout ordinateur connecté à l'intranet du CHU de Nantes (se connecter avec son identifiant et mot de passe de session) :

- à cette URL : <http://ehopappprd:8084/portail-recherche/>
- dans l'intranet/logiciels soins



Pour toute question : BP-PORTAIL-RECHERCHE

Au sujet d'EHOP

En 2017 le CHU de Nantes s'organisait pour constituer son entrepôt de données, soumettre le dossier à la CNIL, informer les patients. Aujourd'hui, l'entrepôt de données est fonctionnel et le CHU de Nantes est le second en France (après Paris) à avoir obtenu en juillet 2018 l'aval de la CNIL pour une clinique de données médicales.

L'entrepôt de données de santé en quelques chiffres

- Constitution : Reprise antériorités + PMSI jusqu'à mai 2015 puis sur flux réels
- Nombre de patients : 2,7 millions
- Nombre de données : 118 millions de données chiffrées

A suivre...

- Le journal de la région paru le 04/11/19 dédie un article à l'utilisation des données des patients comme outil d'amélioration de leur prise en charge.
- Plus d'informations sur l'entrepôt de données de santé dans notre prochain numéro (R de Recherche - juin 2020)

Journée Laënnec : « La recherche, pourquoi pas vous ? »



Les jeunes médecins du CHU de Nantes se sont mobilisés le 12 décembre pour organiser une journée dédiée à la recherche clinique et translationnelle, médicale et paramédicale.

L'objectif était de mieux connaître son environnement en recherche clinique, comprendre comment bien mener un projet de recherche.

En invité d'honneur, Thomas Coville, navigateur, a partagé son expérience personnelle et celle de son équipe, au service de l'innovation et du dépassement de soi.

Plus de 120 personnes, jeunes médecins, scientifiques, paramédicaux et pharmaciens du territoire GHT44-85, ont participé à cette journée.

Une belle initiative qui méritera d'être renouvelée !

« Dispositif médical à l'hôpital »

La pharmacie, la direction de la recherche clinique et de l'innovation en partenariat avec le Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales (SNITEM) ont organisé le 13 novembre dernier une réunion d'information sur le « dispositif médical à l'hôpital: du laboratoire au lit du patient ».

Cet événement qui s'est déroulé au Musée d'Arts de Nantes, a réuni 130 personnes issues de l'industrie, de l'hôpital et de l'écosystème régional (Atlanpôle, Université...).



Copyright : Johann Clouet

Les brèves d' Easydo **R**e !

La communauté d'Easydore s'agrandit puisqu'elle accueille depuis le 8 novembre le CHU de Lille qui vient de retenir le logiciel nantais comme outil de gestion de ses projets de recherche !

Avec Lille, ce sont 26 établissements qui bénéficient dorénavant de cet outil collaboratif !



Comment prévenir les pneumonies à l'hôpital ?

HAP² : 1^{er} projet européen coordonné par l'équipe du Pr Antoine Roquilly
et financé à hauteur de 10 millions d'euros



Projet européen HAP²

Le projet européen HAP², porté par le Pr. Antoine Roquilly, service anesthésie et réanimation chirurgicale (chef de service Pr. Karim Asehnoune), vise à améliorer le traitement et la prévention des pneumonies acquises à l'hôpital, un enjeu majeur de santé publique en Europe.

Les infections associées aux soins sont un problème majeur de santé publique et les pneumonies sont la première cause d'infections associées aux soins avec plus de 500 000 épisodes traités chaque année en Europe.

Ces pneumonies ont des conséquences médicales dramatiques. Elles prolongent l'hospitalisation en réanimation de plus de sept jours en moyenne, altèrent la qualité de vie des patients même après guérison de l'infection et sont à l'origine de 10% des décès chez les patients qui les développent.

Par ailleurs, d'un point de vue médico-économique, ces épisodes de pneumonies augmentent de façon notable le coût du séjour hospitalier.

Dans ce contexte, le projet « **Host-targeted Approaches for the Prevention and the treatment of Hospital-Acquired Pneumonia** » (HAP²), piloté par le Pr Antoine Roquilly, a pour but de développer des thérapies ciblées sur l'hôte (par opposition aux thérapies dirigées contre le pathogène, comme par exemple les antibiotiques) et des biomarqueurs pour améliorer la prévention et le

traitement des pneumonies associées aux soins. HAP² permettra aussi d'explorer des pistes de lutte contre l'antibiorésistance.

HAP² a pour objectifs sur la période 2020-2024 de :

- valider un score clinico-biologique pour prédire l'évolution des pneumonies,
- réaliser deux essais cliniques de phase II, pour démontrer l'efficacité de deux médicaments : l'Interleukine 12 humaine recombinante et l'Interféron gamma (associés aux antibiotiques) dans la prévention (essai 1) et le traitement (essai 2) des pneumonies,
- identifier et valider des biomarqueurs (caractérisation de la réponse individuelle à ces traitements),
- démontrer l'adaptabilité et l'acceptabilité de ces interventions.

Le projet, financé pour 5 ans pour un budget total de 10M€ implique 10 partenaires (hôpitaux, universités et industriels) en Europe (France, Espagne, Grèce, Pays-Bas, Suisse) et aux Etats-Unis.

Interview du Professeur Antoine Roquilly

Comment le projet a-t-il vu le jour ?

Antoine Roquilly : « Après un post-doctorat à l'université de Melbourne dans l'équipe du Pr José Villadongos, spécialiste de l'étude de l'immunité innée, j'ai ciblé mes recherches sur les cellules dendritiques et leur capacité de production de l'Interleukine 12 (ou IL-12) chez les patients à risque de pneumonies nosocomiales. Ce travail m'a permis de mettre en avant les dysfonctionnements de la réaction immunitaire des patients de réanimation et de déposer un brevet pour la prévention et le traitement des pneumonies noso-comiales par IL 12 humaine recombinante.

Fin 2017, en cherchant comment se procurer ces molécules pour réaliser des essais cliniques, j'ai découvert un appel d'offres européen publié dans le cadre d'Horizon 2020, catégorie amélioration de la santé et du soin. Cet appel concernait les projets centrés sur

les approches ciblées sur l'hôte pour améliorer la prévention, le traitement et/ou la guérison des infections. Ces approches devaient pouvoir être cliniquement testées ; les stades très préliminaires de développement de molécules n'étaient pas concernés.

C'était un appel en deux étapes. La lettre d'intention de 10 pages a été déposée en octobre 2018. La réponse favorable pour participer à la 2^{ème} étape a été reçue en janvier 2019.

Cela laissait quatre mois pour déposer le dossier complet la date limite étant mi-avril 2019. La réponse définitive et positive nous est parvenue début août 2019. »

Que reprenez-vous de cette expérience ? Quels bénéfices pouvez-vous déjà exprimer, et anticiper pour la suite ?

Cette expérience a été très riche en enseignements pour l'équipe de recherche clinique puisque c'était le

premier essai dans un appel d'offres européen.

Nous avons, avec le Pr Asehnoune, pu constituer un vrai réseau de scientifiques reconnus internationalement pour leur expertise dans le domaine des infections respiratoires et des approches à haut débit en immunologie et microbiologie. Ils se sont tous rapidement fédérés autour de ce projet prometteur.

HAP² va réellement permettre de disposer d'informations essentielles pour mieux comprendre et donc traiter les pneumonies liées aux soins.

HAP² va favoriser les échanges entre scientifiques et la circulation des connaissances.

Quels conseils donneriez-vous à des collègues qui souhaiteraient se lancer ?

En premier lieu, notre succès montre qu'un appel d'offres européen peut être obtenu même par des novices !

Il faut pour cela bien s'entourer et la cellule Europe du CHU de Nantes a été d'une grande aide grâce à sa parfaite maîtrise des appels d'offres européens et son professionnalisme.

L'assistance d'un cabinet de consultants spécialisés dans la rédaction d'AO européens a aussi été très utile ; de même que l'obtention d'un AO MRSEI¹ de l'ANR dont l'enveloppe a permis la création et le renforcement du réseau (financement des meetings, d'une partie du consulting...)

Il est nécessaire de faire preuve de beaucoup de rigueur, de se préparer le plus en amont possible des deadlines, un peu comme pour une compétition sportive afin de mettre toutes les chances de son côté. Il faut s'entourer d'experts, beaucoup échanger et ne négliger presque aucune remarque.

D'un point de vue pratique, il est indispensable de répondre en tout point aux demandes de l'AO européen, « cocher toutes les cases ».

Enfin, présenter des publications et des résultats préliminaires en rapport avec le projet est un véritable atout.

Présentation de l'équipe de recherche transversale

L'activité de recherche clinique a démarré en anesthésie-réanimation chirurgicale il y a 10 ans avec un premier essai clinique « Hydrocortisone therapy for patients with multiple trauma : the randomized controlled HYPOLYTE study² » qui concernait l'intérêt des corticoïdes dans la prévention des pneumonies chez les patients traumatisés graves. Ensuite, la participation à un essai industriel et l'obtention d'un financement de la SFAR pour l'essai clinique CORTI TC « Hydrocortisone and fludrocortisone for prevention of hospital-acquired pneumonia in patients with severe traumatic brain injury : a

double-blind, multicentre phase 3, randomised placebo-controlled trial »³ a permis le recrutement d'un TEC. L'UIC8 était créée.

En parallèle, un travail de recherche fondamentale est mené par les Prs Asehnoune et Roquilly au sein du laboratoire EA3826, hébergé au sein de l'IRS2, sur les altérations du système immunitaire des patients de réanimation.

L'équipe d'investigation regroupe aujourd'hui 5 ETP répartis entre 2 TECs, 2 IRCs à mi-temps, 1 IADERC et 1 CEC. Elle est basée au cœur du service de réanimation chirurgicale au PTMC.



L'équipe d'investigation

Zoom sur :

Missions de la cellule Europe

1. Soutenir l'émergence de nouveaux projets :
 - veille ciblée, sensibilisation ;
 - diffusion d'information sur les opportunités de financement ;
2. Monter et accompagner les investigateurs dans les propositions de projets :
 - aide au positionnement stratégique et à la structuration ;
 - appui pour la rédaction, notamment des parties "Impact" (diffusion et valorisation des résultats), "Mise en œuvre" (management, ressources) et de la partie "clinique" (protocole) du dossier de soumission ;
 - montage du budget ;
 - appui pour la soumission sur le portail en ligne
3. Suivre les projets une fois financés :
 - Aide à la contractualisation
 - Chefferie de projet
 - Suivi financier

Vos contacts :

Amélie Guisseau : amelie.guisseau@chu-nantes.fr

- Tél : +33 (0) 2 53 48 28 56

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



Horizon 2020 : osez candidater !



La Commission européenne a publié le 2 juillet 2019 les derniers appels d'offres pour l'année 2020 (prochaines dates limites de soumission les 7 et 22 avril 2020, selon les appels).

Retrouver la liste complète des appels ouverts sur le portail des financements : <https://ec.europa.eu/info/funding-tenders/opportunities/portal/screen/home>

Un nouveau programme-cadre pour la recherche et l'innovation « Horizon Europe » prendra la suite d'Horizon 2020 à partir du 1^{er} janvier 2021.

¹ Cet appel à projets « Montage de Réseaux Scientifiques Européens ou Internationaux (MRSEI) » a pour but d'améliorer le taux de réussite de la France aux appels H2020 et de renforcer son positionnement scientifique par la coordination de projets européens (Horizon 2020 principalement) et/ou internationaux. Les projets sélectionnés sont financés à hauteur de 30 k€ pour une durée maximale de 24 mois.

² Roquilly A, Mahe PJ, Seguin P, Guitten C, Floch H, Tellier AC, Merson L, Renard B, Malledant Y, Flet L, Sebillé V, Volteau C, Masson D, Nguyen JM, Lejus C, Asehnoune K. JAMA.2011.

³ Asehnoune K, Seguin P, Allary J, Feuillet F, Lasocki S, Cook F, Floch H, Chabanne R, Geeraerts T, Roger C, Perrigault PF, Hanouz JL, Lukaszewicz AC, Biais M, Boucheix P, Dahyot-Fizelier C, Capdevila X, Mahe PJ, Le Maguet P, Paugam-Burtz C, Gergaud S, Plaud B, Constantin JM, Malledant Y, Flet L, Sebillé V, Roquilly A. Lancet Respir Med. 2014.



Sur 67 projets éligibles et 25 auditionnés, seuls 15 ont obtenu un soutien financier dans le cadre du 4ème appel à projets « recherche hospitalo-universitaire en santé » ou RHU. Parmi eux, avec un financement de plus de six millions d'euros, le projet SUccESS (Synergy for a Universal Skin Substitute), porté par le Pr Brigitte Dréno et coordonné par le CHU de Nantes permettra de mettre au point, dans le domaine des brûlures, un pansement innovant destiné à favoriser la régénération de la peau.



*En haut de gauche à droite : Dr J.M. Nguyen, Mme I. Benoit (Naios), Mme A. Le Louarn, Pr S Aractingi (Cochin), Mme A. Royer-Moës
En bas de gauche à droite : Mme F. Vrignaud, Mme A. Poinas, Pr B. Dréno et M.A. Khammari*

Les brûlures représentent un problème de santé important nécessitant le développement de traitements spécifiques, en raison de la complexité de la cicatrisation des brûlures par rapport aux autres lésions cutanées. En effet, le but du traitement des brûlures est de restaurer complètement la fonction de la barrière cutanée le plus rapidement possible afin de prévenir et diminuer les risques majeurs de cicatrices, d'infections et la douleur. Actuellement, aucun traitement des brûlures n'est en mesure de répondre à ces problématiques majeures, en particulier dans la brûlure intermédiaire du second degré chez l'enfant qui, dans 80 % des cas, conduit à une greffe de peau.

SUccESS (Synergy for a UnivErsal Skin Substitute) est un programme de recherche qui vise à développer un pansement innovant destiné à favoriser la régénération de la peau en regard des zones brûlées. De plus, SUccESS vise également à améliorer les connaissances sur la cicatrisation par l'identification de nouveaux effecteurs moléculaires actifs et ainsi de nouvelles approches thérapeutiques.

Il implique sept autres partenaires : deux industriels (NAOS et Bionuclei), trois unités Inserm (Institut Cochin, CRCINA avec le laboratoire d'immuno-dermatologie, Institut du thorax), la plate-forme protéomique Protim (Université de Rennes I) et le réseau TELAP (Télémédecine Appliquée aux Plaies).

Au CHU de Nantes, plusieurs équipes du domaine de la recherche seront impliquées : l'Unité de Thérapie Cellulaire et Génique (UTCG) pour la mise au point d'un secrétome obtenu à partir de cellules cutanées fœtales, le service de dermatologie, à l'origine du projet, le service des brûlés pour la réalisation des deux essais cliniques et le service de gynécologie-obstétrique pour les prélèvements cutanés, ainsi que le CIC de Biothérapie et toutes les structures d'appui de la direction de la recherche et de l'innovation.

Le projet, d'une durée de cinq ans, débute dès cet automne et nécessite déjà un fort investissement de tous les acteurs concernés.



Appels d'offres internes

Le CHU a lancé en décembre dernier la campagne annuelle des appels d'offres internes en soutien de l'activité de recherche de nos équipes. 69 LOI puis 29 projets ont été déposés et soumis à l'évaluation du comité scientifique.

Au total, 10 projets ont été sélectionnés pour un soutien financier de plus de 600 K€. Aux côtés du CHU de Nantes, le CHD Vendée participe à hauteur de 50 K€.

Nous adressons nos félicitations aux lauréats !

AOI Recherche Clinique



Dr Claire BENETEAU

Apport de l'exome dans les morts fœtales in utero inexplicées

PHU 7

« La mort fœtale in utero (avant 14 SA), reste encore inexplicée dans 30 à 50% des cas. Nous projetons de réaliser des analyses par séquençage d'exome (séquençage de l'ensemble des gènes qui codent pour des protéines) chez 30 fœtus décédés in utero et leurs parents. Nous espérons que cette étude permettra de mettre en évidence des causes génétiques aux décès fœtaux et contribuera à plus long terme à améliorer la prise en charge des couples.»



Dr Laurène LECLAIR-VISONNEAU

IBIM-Park : Etude du rôle de l'inflammation, des modifications de barrière épithéliale intestinale et du microbiote intestinal dans la maladie de Parkinson

PHU 2

« Il est désormais bien établi que la maladie de Parkinson est non seulement une pathologie de la substance noire et du système nerveux central mais aussi une maladie de l'axe intestin-cerveau. Notre hypothèse est que l'inflammation digestive surviendrait très précocement au cours de la maladie de Parkinson et qu'elle s'associerait à une hyperperméabilité de la barrière épithéliale intestinale et à une modification de la composition du microbiote intestinal. Nous proposons d'étudier et comparer les marqueurs d'inflammation dans le Système Nerveux Entérique, la perméabilité colique et le microbiote intestinal de patients ayant une forme pré-motrice de maladie de Parkinson (trouble du comportement en sommeil paradoxal idiopathique), une maladie de Parkinson au stade précoce et à la phase d'état et des sujets témoins.»



Dr Alexis CHENOUEARD

Etude des signaux de danger DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns) en post-opératoire de chirurgie cardiaque pédiatrique (Projet IMMUNOPED 2)

PHU 5

« Nous avons récemment mis en évidence une association entre l'expression monocyttaire d'HLA-DR, qui est un marqueur d'immunosuppression, et l'apparition d'une infection chez les nourrissons en post-opératoire de chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle (CEC). Dans ce projet, nous tenterons d'étayer les connaissances sur la réponse immuno-inflammatoire induite par la CEC, en se focalisant sur les signaux de danger (DAMPs) sécrétés après la CEC et sur les conséquences d'un relargage précoce sur l'immunosuppression, en particulier sur l'expression d'HLA-DR.»



Dr Antoine NEEL

Immunomonitorage CD8 Après Déplétion lymphocytaire B dans les vascularites à ANCA. (ICADA)

PHU 3

L'objectif de l'étude « Immunomonitorage CD8 Après Déplétion lymphocytaire B dans les vascularites à ANCA » (ICADA) est de tenter d'identifier des biomarqueurs CD8 témoignant des effets pléiotropes / indirects de la déplétion lymphocytaire B. Ce travail cherchera à identifier une signature T CD8+ reflétant les effets de la déplétion lymphocytaire en utilisant 3 approches : la cytométrie polychromatique, l'analyse du transcriptome des T CD8+ par RNAseq et l'analyse du répertoire TCR des CD8+. L'objectif à terme sera de valider ce biomarqueur en pratique clinique grâce au réseau du Groupe Français d'Etude des Vascularites.

AOI Cohorte



Pr Brigitte DRENO

Constitution d'une cohorte prospective de patients atteints d'hidradénite aiguë suppurée suivis dans le Grand Ouest (Institut de Dermatologie du Grand Ouest IDGO) : la cohorte COVER

PHU 1

« La cohorte COVER va permettre une prise en charge multidisciplinaire (dermatologie, gastro-entérologie, bactériologie, nutrition, psychiatrie, chirurgie plastique) et standardisée de l'hidradénite aiguë suppurée (HS ou maladie de Verneuil) et sera ainsi la première cohorte internationale prospective de patients atteints de HS aussi complète, faisant d'IDGO et du CHU de Nantes une référence nationale et internationale de la pathologie.»

AOI Paramédical



Nathalie DESFRICHES-DORIA

Infirmière anesthésiste

Pulmojet : Etude observationnelle sur le retentissement respiratoire de la Jet ventilation haute fréquence (JVHF) en radiologie interventionnelle (RI)

PHU 12

« La jet ventilation haute fréquence est utilisée pendant les procédures de thermoablations tumorales rénales, hépatiques et pulmonaires en Radiologie Interventionnelle. Elle permet une stabilisation des tumeurs, en supprimant les mouvements diaphragmatiques. Elle facilite leur ciblage et leur destruction ainsi que le respect des structures anatomiques environnantes (parfois vitales). S'intéresser au retentissement respiratoire, c'est avoir des données objectives pour permettre à d'autres équipes de se lancer.»

AOI Analyse secondaire



Dr Claire BLANCHARD

Impact à un an de la parathyroïdectomie sur la diminution ou non des risques cardiovasculaires

PHU 1

« L'hyperparathyroïdie primaire (pHPT) est la 3ème endocrinopathie (incidence annuelle de 4/100 000). CoHPT (Cohorte sur l'hyperparathyroïdie primaire) est une cohorte monocentrique, prospective descriptive, et pronostique au sein du CHU de Nantes mise en place depuis 2016, et rattachée à une biocollection (Pr Bertrand Cariou). Aucune donnée dans la littérature ne montre une diminution des événements cardio-vasculaires après la chirurgie chez les patients atteints d'pHPT modérée. L'objectif est de déterminer l'impact à un an de la chirurgie ou de la surveillance chez les patients atteints d'pHPT modérée, sur les paramètres biologiques cardiovasculaires.»



De gauche à droite :
Pr Magali GIRAL,
Luc COLAS,
Sophie BROUARD

Pr Magali GIRAL

Etude de l'association entre rejet de greffe et atopie chez les receveurs d'une transplantation rénale Acronyme : ICART (IgE Correlation with Atopy and Renal Transplantation)

PHU 1

« Une étude récemment parue en 2019 montre la présence d'une réponse allogénique contre le greffon (DSA) de type IgE avec une activité fonctionnelle (dégranulation mastocytaire) dans un modèle de greffe de peau et de cœur laissant suggérer une implication de l'immunité de type 2 en transplantation d'organe solide. Actuellement, l'atopie est la prédisposition majeure associée à une immunité de type 2 contre des allo-antigènes. De plus en plus de preuves mettent en évidence le rôle de l'immunité de type 2 (notamment des mastocytes et des IgE spécifiques d'antigène) dans les pathologies auto-immunes et en transplantation où la présence de cette immunité de type 2 est souvent un facteur de mauvais pronostic. L'étude ICART se propose d'étudier le lien entre l'atopie et la survenue d'un rejet ainsi qu'une réponse IgE spécifique du greffon en contexte de transplantation rénale à partir de la cohorte péri-biopsie.»

AO Commun Nantes/La Roche-sur-Yon



Dr Delphine DRUI
CHU de Nantes



Dr Caroline VIGNEAU-VICTORRI
CHU de Nantes



Dr Bernadette LUCAS-POULIQUEN
CHD Vendée



Dr Claire MAURIAT
CHD Vendée

IDEnTification de nouveaux geNes de prédisposition dans le cancer THYroidien différencié – IDENTITY-K

PHU 2

« IDENTITY-K est un projet novateur, pluridisciplinaire et translationnel soutenu par une coopération naturelle de longue date entre les services d'Endocrinologie du CHD de Vendée et du CHU de Nantes, du service de génétique partagé et de l'unité de recherche de l'Institut du Thorax. Lauréat de l'appel offre commun 2019 et soutenu par la fondation Genavie, ce projet écrit à 4 mains va permettre, pour la première fois dans le Grand-Ouest, de mener une étude clinico-génétique des cas rares de cancers de la thyroïde familiaux et d'envisager la découverte de nouvelles cibles génétiques et thérapeutiques.»

ESCAPE (EffetS du CANNabidiol chez les Patients: Evaluation)

PHU 7

« ESCAPE est une recherche non interventionnelle prospective transversale évaluant l'épidémiologie de la consommation du cannabidiol (CBD) dans des populations susceptibles de l'utiliser à finalité thérapeutique, les patients douloureux ou pharmacodépendants. La prévalence de la consommation de CBD dans la population d'étude sera évaluée ainsi que les effets recherchés et ressentis, les caractéristiques des consommateurs, l'impact de la consommation sur les traitements en cours et la satisfaction du patient vis-à-vis de sa consommation de CBD.»

A propos...

Ne ratez pas les prochains appels d'offres internes !
Diffusion prévue par mail dès janvier 2020.

Erratum du R de Recherche n°24 :

le projet MidDATA de Yvan DEROUIN est rattaché au PHU12 et non au PHU 3 comme annoncé

Nouvelle structuration de la plateforme de méthodologie et de biostatistique

Composition

La plateforme de méthodologie et de biostatistique (PMB), qui existe depuis 2008, est une structure rattachée au département promotion de la direction de la recherche et de l'innovation (DRI).

Elle est composée de deux enseignants-chercheurs en Biostatistique (Jean-Benoit Hardouin et Véronique Sébille) et de sept ingénieurs biostatisticiens (Fanny Feuillet, Brice Leclère, Aurélie Gaultier, Béatrice Guyomarc'h, Maxime Leroy, Aurélie Le Thuaut, Morgane Péré, Bastien Perrot) et d'une sociologue (Séverine Mayol) pour un total de 6,9 ETP. Elle est aussi en lien avec Lucie Planche, ingénieur biostatisticienne au CHD de la Roche sur Yon (DRCI 44-85).

De gauche à droite : Maxime Leroy, Brice Leclère (PHU11), Bastien Perrot, Béatrice Guyomarc'h, Aurélie Le Thuaut, Véronique Sébille, Jean-Benoit Hardouin, Séverine Mayol, Morgane Péré.

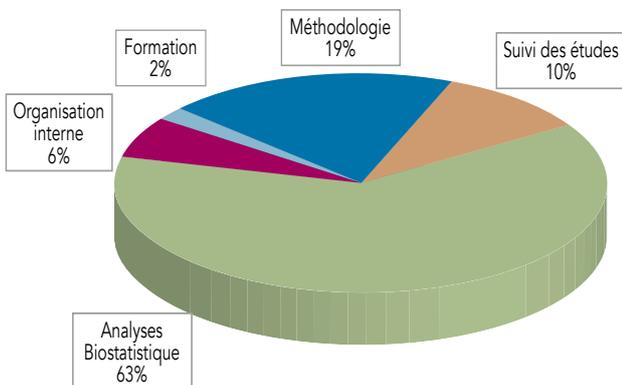


Missions

La PMB a pour mission d'aider à la conception et la mise en place des études de recherche clinique promues par le CHU, en particulier dans le cadre de réponses à des appels à projets (PHRC nationaux ou inter-régionaux, AOI, Sociétés Savantes, autres), quel que soit le type d'études (interventionnelles ou non), et d'aider à l'exploitation, l'analyse et la publication des résultats.

Depuis juin 2019, la plateforme a été renforcée avec l'arrivée de Séverine Mayol, sociologue afin d'intégrer une expertise sur les études qualitatives (basées principalement sur de l'observation des patients, sur des entretiens individuels ou en groupes).

En 2018, 157 études ont bénéficié par la PMB de conseils méthodologiques (19% du temps de travail de la PMB) et 178 études ont bénéficié d'analyses statistiques (63% du temps de travail de la PMB).



Temps consacré aux activités de la plateforme de Méthodologie/Biostatistique en 2018.

Certification ISO 9001

En juin 2018, la PMB a intégré le processus de certification de la DRI sur un périmètre comprenant les études randomisées et les essais à financement industriels. Cela a donné l'occasion d'harmoniser les pratiques des membres de la plateforme sur :

- la définition des populations d'analyse (intention de traiter, intention de traiter modifiée, Per Protocol)
- la structuration des programmes pour les analyses statistiques
- la création des listes de randomisation
- la rédaction du Plan d'Analyse Statistique (PAS)
- la réalisation d'une revue de données.

Elle poursuit actuellement ce travail d'harmonisation en travaillant notamment sur la gestion des données manquantes, la structuration des objectifs, la réalisation des modèles d'analyses (choix et sélection des variables d'ajustement).

Solliciter la PMB

La PMB peut être sollicitée pour tout nouveau projet en vue d'obtenir une aide pour le montage d'une étude ou pour une analyse de données. Les sollicitations sont généralement faites par l'intermédiaire des chefs de projet de la DRI. Néanmoins, en vue d'une aide ponctuelle, la PMB peut être directement contactée.

Les questions à se poser

En amont de toute sollicitation, veillez à vous questionner sur l'analyse bibliographique

- Quel est l'objectif de l'étude ?
- Quels patients ?
- Quelle intervention (le cas échéant) ?
- Quels critères d'évaluation ?
- Quelle pertinence clinique (quelles retombées attendues) ?

Contact : jeanbenoit.hardouin@chu-nantes.fr



Depuis le mois de juin, la plateforme accueille Séverine Mayol, docteure en sociologie des politiques sanitaires et sociales spécialisée dans la recherche qualitative. La création d'un poste de "méthodologue en recherche qualitative" au sein du département promotion de la recherche répond à une volonté de soutenir le déploiement de volets qualitatifs dans les recherches menées au sein du CHU.

La recherche qualitative : une approche complémentaire aux objectifs précis

L'approche qualitative en recherche n'est pas en compétition avec la recherche quantitative, plus répandue et traditionnelle en recherche médicale. Son histoire et ses objectifs en font une approche complémentaire, visant à améliorer la connaissance de l'expérience vécue par les individus. La recherche qualitative est issue des sciences humaines et sociales et s'organise autour des traditions de recherches des nombreuses disciplines qui les composent.

Les objectifs de la recherche qualitative sont de comprendre la complexité des comportements des acteurs¹ du système de santé, et non de les quantifier. La description des comportements adoptés par les acteurs doit permettre de saisir les représentations sociales, les raisons d'agir, l'expérience sociale ou encore le sens que le comportement revêt pour l'acteur. En somme, la recherche qualitative répond donc aux questions « comment » et « pourquoi », plutôt que « combien » et « pour quels résultats ».

Une méthodologie visant à recueillir des expériences sociales

Pour ce faire, les recherches qualitatives reposent sur une méthodologie spécifique aux sciences humaines et sociales et font appel à des outils de recueil de données mettant en scène le chercheur ou l'enquêteur.

Parmi ces outils, les plus courants² en recherche médicale sont les entretiens (qui peuvent être structurés, semi-structurés ou libres) avec les acteurs et les Focus Group (entretiens de groupe). Dans les deux cas, il s'agit sur la base d'un échange entre un ou plusieurs acteurs et le chercheur, de recueillir dans les discours des enquêtés, des logiques et des explications singulières, qui, cumulées permettront d'appréhender les logiques sociales qui président aux actions.

La construction de l'échantillon repose sur une volonté de faire varier les contextes sociaux des expériences vécues. Ainsi, le profil des enquêtés est, autant que possible, diversifié (sexe, âge, profession, ancienneté...), mais sans rechercher la représentativité de la population générale. Le profil des enquêtés est défini en rapport avec la question de recherche, et la taille de l'échantillon repose sur le principe de la saturation du discours/de l'observation, il est ainsi difficile³ de déterminer avec précision le nombre d'entretiens ou la durée de la période d'observation en amont de la recherche. Les données recueillies, même si elles relèvent d'expériences individuelles et singulières, ont en commun des variables sociales et sont la résultante de dynamiques sociales que l'analyse tâche de rendre visible.

L'analyse des données qualitatives s'inscrit également dans les traditions de recherche et de pensée des sciences humaines et sociales. Les mêmes entretiens peuvent ainsi donner lieu à des analyses différentes : il est possible de s'attacher exclusivement au contenu (analyse thématique), ou à la logique du discours (analyse textuelle). En analyse qualitative, l'ancrage théorique revêt une importance

particulière en cela qu'elle guide le chercheur dans l'interprétation qui est faite des données. Les « lunettes » qu'il chausse l'amèneront à être plus attentif par exemple à la construction de l'expérience à partir des interactions sociales (individualisme méthodologie) ou la construction du savoir expérientiel (phénoménologie).

Le recours au logiciel d'aide à l'analyse n'est pas systématique. Dans le cas d'une recherche portant sur de nombreux entretiens, les logiciels facilitent le traitement des données et les mises en relation.

Validation et valorisation de la recherche qualitative

La publication d'article présentant exclusivement une approche qualitative nécessite d'adapter les habitudes de rédaction et les circuits de valorisation. La validation des résultats par les pairs repose sur la qualité du protocole de recherche. Il est ainsi indispensable dans un article de recherche avec approche qualitative de développer l'ensemble des aspects méthodologiques et l'ancrage théorique.

Selon la question de recherche posée, les résultats obtenus, en sus des revues médicales, peuvent faire l'objet d'un article proposé aux revues en sciences sociales, en français ou en anglais. Des revues nationales comme la revue Santé Publique ou Revue Française des Affaires Sociales, ou internationale comme Qualitative Research Journal peuvent constituer des supports complémentaires aux circuits habituels et pertinents pour la valorisation des recherches médicales avec approche qualitative.

Le poste de méthodologue en recherche qualitative au CHU de Nantes

La création d'un poste spécialisé vise à répondre aux besoins des équipes de recherche qui souhaitent développer, dans leurs recherches, une approche qualitative ou une méthode mixte afin d'éclairer l'ensemble de la situation étudiée.

Il s'agit concrètement d'être en appui, en fonction des besoins des équipes, à la formulation de la question de recherche, à l'élaboration du dispositif de recueil de données qualitatives, à la rédaction du protocole de recherche et à l'identification des compétences et des prestataires nécessaires pour mener à bien la recherche (recueil, analyse...), en collaboration avec les équipes et les habitudes de travail, mais aussi à la diffusion et la valorisation des résultats.

Séverine Mayol
severine.mayol@chu-nantes.fr
Tél. 02 53 52 62 45

¹ En sciences sociales, acteur désigne le support de l'action sociale. Les acteurs peuvent être des individus (ici professionnels, patients, entourage...) et des institutions (l'hôpital, l'école...).

² D'autres outils, moins fréquents en recherche médicale, existent tels que l'observation (qui peut être participante, directe ou indirecte), l'étude de document (vidéos, images...). Les chercheurs ont le plus souvent recours à des combinaisons d'outils de recueil de données.

³ Mais non impossible, notamment grâce à la littérature existante sur le sujet de recherche.

Fin d'étude : les questions à se poser ?



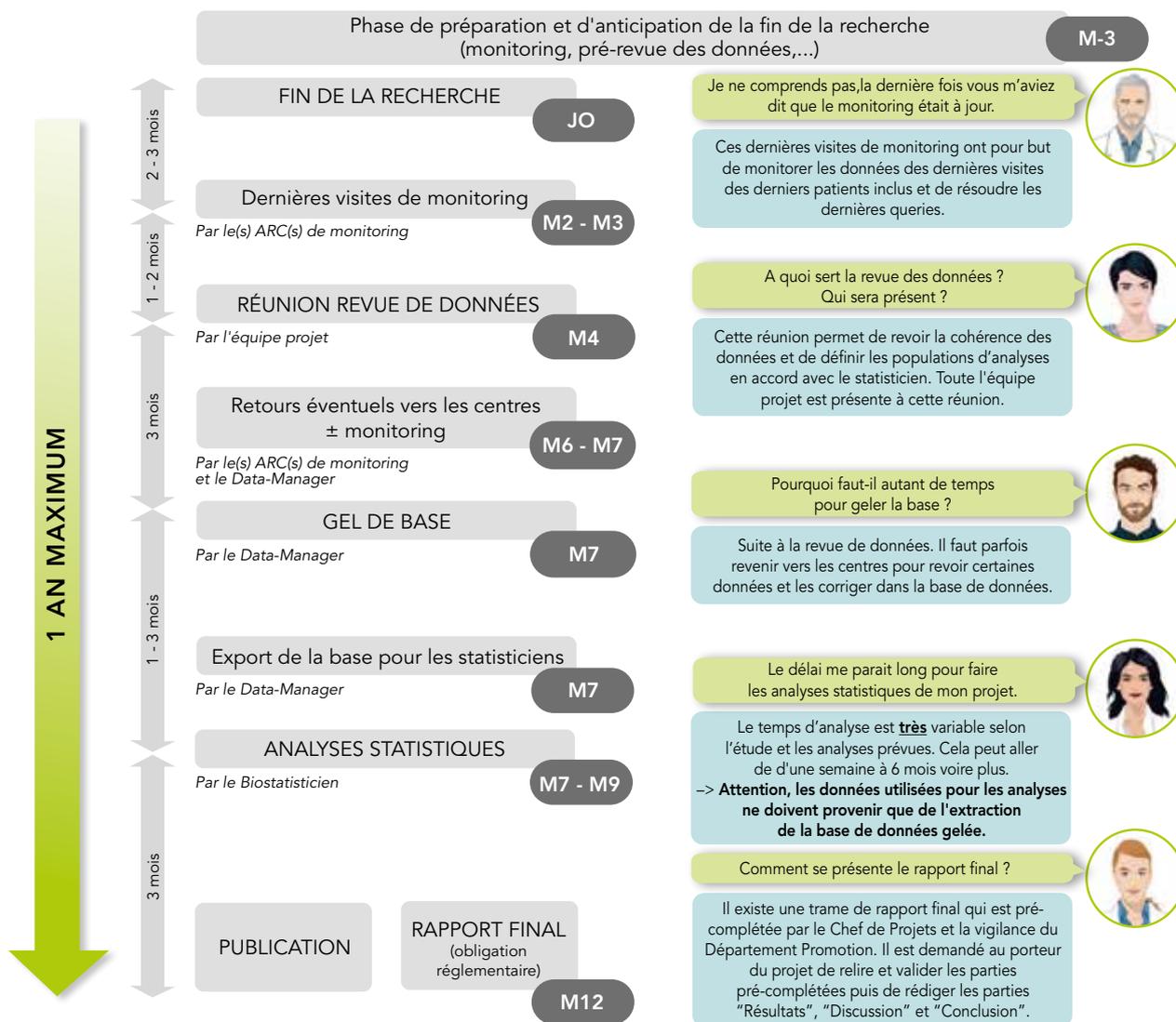
Mon étude se termine, quand vais-je pouvoir publier ?



Voici les étapes indispensables avant de pouvoir publier :

Les dates et délais présentés dans le schéma ci-dessous sont donnés à titre indicatif et sont soumis notamment aux facteurs de variation suivants :

- Nombre de centres
- Fréquence de monitoring
- Disponibilité et réactivité des centres
- Nombre de patients
- Grade de monitoring



- Je ne comprends pas, la dernière fois vous m'aviez dit que le monitoring était à jour.**
Ces dernières visites de monitoring ont pour but de monitorer les données des dernières visites des derniers patients inclus et de résoudre les dernières queries.
- A quoi sert la revue des données ? Qui sera présent ?**
Cette réunion permet de revoir la cohérence des données et de définir les populations d'analyses en accord avec le statisticien. Toute l'équipe projet est présente à cette réunion.
- Pourquoi faut-il autant de temps pour geler la base ?**
Suite à la revue de données. Il faut parfois revenir vers les centres pour revoir certaines données et les corriger dans la base de données.
- Le délai me paraît long pour faire les analyses statistiques de mon projet.**
Le temps d'analyse est **très** variable selon l'étude et les analyses prévues. Cela peut aller de d'une semaine à 6 mois voire plus.
-> **Attention, les données utilisées pour les analyses ne doivent provenir que de l'extraction de la base de données gelée.**
- Comment se présente le rapport final ?**
Il existe une trame de rapport final qui est pré-complétée par le Chef de Projets et la vigilance du Département Promotion. Il est demandé au porteur du projet de relire et valider les parties pré-complétées puis de rédiger les parties "Résultats", "Discussion" et "Conclusion".



Et vous investigateur, avez-vous d'autres questions ?



J'ai bien compris les différentes étapes avant publication mais je suis inquiet car je dois présenter les résultats de mon étude à un congrès qui aura lieu 8 mois après la fin de la recherche... Est-ce possible ?

Il est tout à fait envisageable de réduire les délais en anticipant suffisamment avant la fin de la recherche. Toutefois, certains délais restent incompressibles comme le temps des analyses. Pour chaque étude, le Chef de Projets établit, avec l'ensemble des intervenants au projet, un rétroplanning de clôture qui permet de tenir compte des délais nécessaires pour chaque étape. Ce rétroplanning permet également à chacun de pouvoir intégrer cela dans leur planning respectif et ainsi respecter les délais.

Ma prochaine étude va inclure beaucoup de patients et beaucoup de centres vont y participer. Est-il possible de ne pas attendre la fin de l'étude pour revoir toutes les données ?

Tout à fait. Vous pouvez envisager des revues de données régulières selon la durée de l'étude. Cela permettra, de plus, d'anticiper les éventuels problèmes ou erreurs de saisie. Par contre, aucune analyse statistique intermédiaire ne pourra être réalisée si cela n'a pas été prévu dans le protocole. Il s'agira uniquement de revoir la qualité de la saisie des données.



Les actus de LIREGO



Lirego, catalogue de formation en recherche clinique, du GIRCI GO, vous propose de nouvelles formations en recherche clinique.

Formation BPC : RETRAINING FORMEDEA®

Pour Qui ?

Toute personne ayant besoin d'un certificat BPC et ayant déjà validé le Refresh.

Comment ?

- Accès e learning
- 40 questions aléatoires sur 10 thématiques différentes
- Durée entre 1h et 1h30

Reconnue TransCelerate
Regardez notre démo « Retraining Formedeia » sur YouTube



Guide des internes

Pour Qui ?

Vous êtes interne ? Vous avez une thèse à réaliser pour votre internat, mais vous ne savez pas par où commencer ?

Son objectif ?

Vous orienter et vous renseigner dans la réalisation de votre projet.

Comment ?

En vous indiquant selon votre timing, et votre besoin, la typologie de la recherche et les démarches réglementaires à effectuer au préalable.

Guide des typologies de recherche

Pour Qui ?

Vous vous posez des questions sur les typologies de recherche et les démarches réglementaires nécessaires à la réalisation de chaque recherche ? Ce guide est fait pour vous !

Et n'oubliez pas, nos autres formations disponibles sur notre site : www.lirego.fr



Une question ? bp-lirego@chu-nantes.fr

A propos de Lirego: Créé en 2009, le réseau formation du GIRCI a pour vocation de mettre à disposition des formations en recherche clinique à destination des investigateurs et du personnel de recherche. Sur les trois dernières années, 4 379 attestations de formations ont été délivrées à l'issue d'au moins un des cours mis en ligne dont 2 217 attestations sur le parcours Formedeia et 710 sur le Refresh Formedeia. Les inscriptions sous forme de sessions collectives peuvent également être mises en place.

Projet « INSTINCTIVE »

Seul lauréat nantais parmi les 52 projets retenus dans le cadre de l'appel à projet national Equipe FRM, le programme de recherche translationnelle INSTINCTIVE vise à identifier de nouveaux régulateurs des concentrations de LDL-C (mauvais) cholestérol afin de développer de nouveaux traitements des maladies cardiovasculaires. Il s'inscrit dans le cadre du projet RHU CHOPIN coordonné par le Pr Bertrand Cariou.



Les maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) sont la première cause de mortalité en Europe. Parmi les facteurs de risque, le LDL-C joue un rôle prépondérant en favorisant le développement de l'athérosclérose. L'athérosclérose est une maladie artérielle chronique caractérisée par des dépôts de lipides dans les artères de moyen et gros calibre. Le LDL-C est la cible privilégiée des approches thérapeutiques visant à réduire le risque cardiovasculaire. Le traitement de première intention repose sur les statines mais celles-ci ne permettent pas toujours d'atteindre la cible de LDL-C chez les patients à haut risque cardiovasculaire ou intolérants à ce type de traitement. Pour répondre à ce besoin thérapeutique, le projet INSTINCTIVE, issu du programme de Recherche Hospitalo-Universitaire CHOPIN, **vise à identifier de nouveaux régulateurs des concentrations de LDL-C afin de développer de nouveaux médicaments pour le traitement des maladies cardiovasculaires.**

Pour ce projet de recherche translationnelle en lien direct avec le service d'Endocrinologie, Diabétologie, Nutrition (EDN) et le CIC EDN, l'équipe « Dyslipidémies et Lipotoxicité » de l'unité de recherche de l'Institut du Thorax (Inserm UMR 1087/CNRS UMR 6291) du Pr Bertrand CARIOU :

- cherchera à identifier de nouveaux partenaires de la protéine PCSK9 qui régule le taux de LDL-C, cible de nouveaux traitements hypocholestérolémiants. Pour cela, elle utilisera une technique innovante (BioID) qui permet d'identifier de nouveaux partenaires de PCSK9, et potentiellement de nouvelles cibles thérapeutiques, dans les cellules du foie.
- vérifiera ensuite si chacune de ces protéines est capable de réguler le taux de LDL-C. Afin de découvrir de nouveaux gènes du métabolisme du LDL-C, l'équipe conduit au CIC EDN un essai clinique (HYPOCHOL) dans lequel elle



recrute des individus ayant des taux génétiquement bas de LDL-C. Elle réalisera d'abord une analyse génétique afin d'éliminer des mutations sur les gènes responsables. En l'absence de mutation, une enquête familiale sera réalisée afin de trouver de nouveaux gènes en analysant l'ensemble du génome.

- étudiera la fonction de ces gènes grâce à un modèle cellulaire innovant (cellules IPS) permettant d'obtenir des cellules de foie à partir d'échantillons d'urines des individus.

La force du projet INSTINCTIVE repose sur la combinaison d'un historique de collaborations éprouvées dans le cadre du RHU CHOPIN et bénéficie largement de son effet levier.

Ce projet de recherche est également structurant pour le parcours de soins des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale avec notamment la mise en place prochaine, en lien avec le service de génétique médicale du CHU de Nantes, du diagnostic des mutations et d'un centre de référence des dyslipidémies pour la région Grand-Ouest.

Le label FRM est accordé pour 3 ans, à l'issue d'un appel à projets national « Equipes FRM » mené par la Fondation pour la Recherche Médicale. Il « apporte un soutien fort et durable à des équipes proposant un programme de recherche innovant en biologie avec des applications potentielles en santé. »

Contacts : Pr Bertrand Cariou, Matthieu Pichelin, chef de projet translationnel
Mail : matthieu.pichelin@chu-nantes.fr

Fiche médico-économique n° 12

Lecture critique d'article médico-économique

Dans la littérature médico-économique, deux types d'articles sont le plus souvent retrouvés : les articles présentant des résultats d'une évaluation médico-économique associée à un essai clinique et les articles présentant les résultats d'une évaluation médico-économique s'appuyant sur une modélisation utilisant les données de coûts et d'efficacité publiées dans d'autres études.

Il existe différentes grilles de lecture critique d'article médico-économique. Nous avons retenu la grille de lecture du CHEERS (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards ; PMID: 23538200) qui a été élaborée

pour aider les relecteurs des articles avant qu'ils ne soient publiés. Nous vous en proposons une traduction pour présenter une lecture critique de l'article de Ganesalingam et al, 2015 (PMID : 26251241) présentant une évaluation médico-économique modélisée concernant la prise en charge de l'AVC par thrombectomie mécanique associée au stent retriever. Les lignes des articles n'étant pas numérotées nous nous référons aux numéros de pages et paragraphe de la page. Pour la lecture, nous avons numéroté les paragraphes (§) en recommençant la numérotation à chaque page.

Section/Elément	N°	Recommandations	Numéro de ligne
Titre et résumé			
Titre	1	Identifie l'étude comme une évaluation économique ou utilise des termes spécifiques tels que "analyse coût-efficacité", et décrit les interventions comparées.	Titre de l'article : p2591 Les interventions ne sont pas totalement décrites.
Résumé	2	Décrit dans un résumé structuré les objectifs, la perspective, le cadre, la méthodologie (y compris le design et les critères), les résultats (y compris l'analyse de référence et d'incertitude) et les conclusions.	Résumé de l'article : p2591
Introduction			
Contexte et objectifs	3	Enonce explicitement le contexte général de l'étude. Présente la question de l'étude et sa pertinence au regard des décisions en matière de politique ou de pratique de santé.	p2591 (§1-3)-2592(§1-2)
Méthodes			
Population cible et sous-groupes	4	Décrit les caractéristiques de la population analysés et de ses sous-groupes, y compris pourquoi ils ont été choisis.	p2592 (§4) et p2594 (§1)
Lieu	5	Indique les aspects pertinents du (des) système(s) dans lequel (lesquels) la (les) décision(s) doit (doivent) être prise(s).	p2592 (§2-4)
Perspective	6	Décrit la perspective de l'étude et la relie aux coûts évalués.	p2592 (§4)
Comparateurs	7	Décrit les interventions ou les stratégies comparées et explique pourquoi elles ont été choisies.	p2591 (§1-3) et p2592 (§5)
Horizon temporel	8	Indique l'horizon temporel au cours duquel les coûts et les conséquences sont évalués et le justifie.	p2592 (§4) Le choix de la durée n'est pas justifiée
Taux d'actualisation	9	Indique le choix du/des taux d'actualisation utilisé(s) pour les coûts et les résultats et le justifie.	p2592 (§4)
Choix des critères d'évaluation	10	Décrit les critères qui ont été utilisés comme mesure du bénéfice et leur pertinence au regard de l'analyse effectuée.	p2592 : (§3-4) et p2594 : (§1-2)
Mesure des effets de santé	11a	Évaluation économique basée sur une étude : Décrit en détail le design de l'étude et la raison pour laquelle l'étude constitue une source de données suffisante d'efficacité.	NA
	11b	Évaluation économique basée sur un modèle : décrit en détail la méthodologie d'identification des études incluses et synthétise les données d'efficacité clinique.	P2592 (§5), p2593 ('Table 1') et p2594 (§2-3)
Mesures et valorisation des effets basés sur les préférences	12	S'il y a lieu, décrit la population et les méthodes utilisées pour obtenir les préférences associées aux effets.	p2594 (§2 et 'Table 1 continued')
Estimation des ressources et valorisation	13a	Évaluation économique basée sur une étude : Décrit les approches utilisées pour évaluer les ressources consommées associées à chacune des interventions. Décrit les méthodologies de recherche principale ou secondaire permettant de valoriser chaque ressource en fonction de son coût unitaire. Décrit tout ajustement fait pour approximer des coûts d'opportunité.	NA
	13b	Évaluation économique basée sur un modèle : Décrit les approches et les sources de données utilisées pour estimer les ressources consommées associées aux états de santé du modèle. Décrit les méthodologies de recherche principale ou secondaire permettant de valoriser chaque ressource en fonction de son coût unitaire. Décrit tout ajustement fait pour approximer des coûts d'opportunité.	p2592 (§6-9) et p2593 ('Table 1')

Devise, date de référence et conversion	14	Indique les dates d'utilisation des quantités de ressources estimées et des coûts unitaires. Décrit les méthodes d'ajustement des coûts unitaires estimés à l'année des coûts déclarés, s'il y a lieu. Décrit la méthodologie de conversion des coûts dans une devise commune et le taux de change.	p2592 (§4)
Choix du modèle	15	Décrit et justifie l'arbre de décision utilisé pour le modèle. Il est fortement recommandé de fournir une figure pour montrer la structure du modèle.	p2592 (§4 et Figure 1)
Hypothèses	16	Décrit toutes les hypothèses structurelles ou autres qui sur lesquelles reposent le modèle d'analyse décisionnel	p2592 (§5) et p2594 (§3)
Méthodologie d'analyse	17	Décrit toutes les méthodes d'analyse appuyant l'évaluation. Il peut s'agir de méthodes de traitement des données biaisées, manquantes ou censurées, de méthodes d'extrapolation, de méthodes d'appariement ; les méthodes de validation ou d'ajustement (comme les corrections de demi-cycle) d'un modèle et les méthodes de traitement de l'hétérogénéité et de l'incertitude de la population.	p2592 (§4)
Résultats			
Paramètres de l'étude	18	Rapporte les valeurs, les plages de valeurs, références et, le cas échéant, les distributions des probabilités de tous les paramètres. Indique les raisons ou les sources des distributions utilisées pour représenter l'incertitude, s'il y a lieu. Il est fortement recommandé de fournir un tableau pour montrer les valeurs d'entrée.	p2593-2594 (Table 1) et p2594 (§2-3)
Coûts et résultats incrémentaux	19	Pour chaque intervention, indique les valeurs moyennes des principales catégories des coûts et résultats estimés, ainsi que les différences moyennes entre les groupes comparés. S'il y a lieu, indique les rapports coût-efficacité différentiels.	p2594 (§8), 2595 (§1) et p2596 (Table 2)
Caractérisation de l'incertitude	20a	Évaluation économique basée sur une étude : Décrit les effets de l'incertitude sur les différentiels de coûts, de résultats et coût-résultats estimés, ainsi que l'impact des hypothèses méthodologiques (comme le taux d'actualisation, la perspective de l'étude).	NA
	20b	Évaluation économique basée sur un modèle : Décrit les effets de l'incertitude sur les résultats pour tous les paramètres d'entrée et l'incertitude liée à la structure du modèle et aux hypothèses.	p2596 (§1-2)
Caractérisation de l'hétérogénéité	21	S'il y a lieu, signale les différences de coûts, de résultats ou ratio coût-efficacité qui peuvent être expliqués par des variations entre des sous-groupes de patients ayant des différences caractéristiques en baseline ou d'autres variations observées dans les effets qui ne sont pas réductibles par un complément d'information.	NA
Discussion			
Résultats de l'étude, limites, extrapolation et connaissances actuelles	22	Résume les principaux résultats de l'étude et décrit comment ils appuient les conclusions auxquelles on est parvenu. Discute des limites et de la généralisation des résultats et de la façon dont ceux-ci correspondent aux connaissances actuelles.	p2596 (§3-4, §8-9)
Autres			
Source de financement	23	Décrit le financement et le rôle du financeur dans l'identification, la conception, la réalisation et la communication de l'analyse. Décrit les autres sources de soutien non monétaires.	p2597 (§3)
Conflits d'intérêt	24	Décrit tout conflit d'intérêts potentiel des collaborateurs de l'étude, conformément à la politique de la revue. En l'absence d'une politique sur les revues, nous recommandons aux auteurs de se conformer aux recommandations de l'International Committee of Medical Journal Editors.	p2597 (§4)

L'étude coche la quasi-totalité des cases de la grille : toutes les étapes et tous les aspects méthodologiques d'une évaluation médico-économique sont respectés et présentés. Cela ne préjuge pas nécessairement de la qualité de l'étude mais indique que le lecteur dispose en principe de tous les éléments utiles pour juger de son intérêt, de sa pertinence méthodologique et de sa portée potentielle.

Le Service Evaluation Economique et Développement des Produits de Santé (SEEDePS) est un service opérationnel 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 du SEEDePS – Pharmacien/Économiste de la santé - valerypierre.riche@chu-nantes.fr – 82.891
- Cécile DERT – Chef de projet - cecile.dert@chu-nantes.fr – 82.852
- Ingrid BENARD – Chef de projet - ingrid.benard@chu-nantes.fr – 82.879
- Gerald-Reparate RETALI – Economiste de la santé – geraldreparate.retali@chu-nantes.fr – 87.488
- Solène SCHIRR-BONNANS – Economiste de la santé – solene.schirbonnans@chu-nantes.fr – 84.972
- Philippe TESSIER – Economiste de la santé – philippe.tessier@univ-nantes.fr – 02 53 48 46 03

Ganesalingam J, Pizzo E, Morris S, Sunderland T, Ames D, Lobotesis K. Cost-Utility Analysis of Mechanical Thrombectomy Using Stent Retrievers in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. sept 2015;46(9):2591-8.
Husereau Don, Drummond Michael, Petrou Stavros, Carswell Chris, Moher David, Greenberg Dan et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement *BMJ* 2013; 346 :f1049