

R de recherche

la lettre de la recherche et de l'innovation



**La clinique des données
fête ses 5 ans !**

Découvrez les projets lauréats des appels à projets 2022

Sommaire

3. Edito

Actu

4. Des échanges inspirants, retour sur la mission métropolitaine à Montréal et Québec
5. La clinique des données fête ses 5 ans
6. Projet Ouest Data Hub 2.0
6. Efficacité d'une intervention conjointe médecin généraliste – pharmacien d'officine sur la déprescription de benzodiazépines chez la personne âgée
7. Le CHU de Nantes deux fois lauréat de l'appel à projets santé 2022 lancé par les mutuelles AXA
8. Préoccupations pédagogiques concernant la sécurité de l'apprentissage de la chirurgie de la cataracte pendant le troisième cycle des études médicales : l'étude E3CAPS
8. Le Rémifentanyl, une alternative aux curares pour l'induction anesthésique à séquence rapide ?

Expérimenter une solution innovante

9. Pourquoi innove-t-on ?

Résultats aux appels d'offres

10. Découvrez les projets lauréats des appels d'offres internes 2022
13. Programme de recherche translationnelle en santé 2022

ZOOM sur...

14. Du montage d'un projet de recherche jusqu'à sa clôture, le département promotion accompagne les équipes de recherche à toutes les étapes
16. Les Fédérations Hospitalo-Universitaires GenOMeds, PRECI CARE, et GO NASH

L'instant éco

18. Analyse de sensibilité : S'assurer de la fiabilité d'une évaluation médico-économique



Directeur de publication : Philippe El Sair

Responsables de publication : Romain Marlange, Aude Martineau

Rédacteurs en chef : Florane Pasquier

R de Recherche remercie pour leur précieuse collaboration : Arnaud Bourreille, Pierre-Antoine Gourraud, Isabelle Brisson, Joëlle Martin-Gauthier, Mathieu Wargny, Emilie Varey, Alexandra Gallin, Jean-François Huon, Fleur Lorton, Laure De Decker, Jean-Baptiste Ducloyer, Nicolas Grillot, Patrice Le Pape, Jean-Baptiste Gourraud, Adrien Tissot, Gilles Blanco, Gwenaëlle Roussey, David Jacobi, Anne-Gaëlle Corbillé, Chloé Lefevre, Pierre Bourgoïn, Bastien Jamet, Jean-Baptiste Lascarrou, Marie Blandin, Jean-Christophe Rigal, Stéphane Bézieau, Alban Baruteau, Bertrand Cariou, Sabrina Banon, Valéry-Pierre Riche, Baritiana Rakotoarivelo, Héléne Aublé, Sandrine Renaud.

Crédits photos : CHU Nantes

Tiré à 150 exemplaires

Maquette - Mise en page et impression : MAYA imprimerie, Tél 02 28 21 02 02

Edito

Chers collègues,

C'est avec plaisir que je me joins à Pierre Antoine Gourraud pour vous présenter le dernier numéro du R de Recherche, qui témoigne une fois de plus du dynamisme de nos équipes et de l'engagement du CHU en faveur de la promotion de la recherche dans tous ses domaines : clinique, translationnelle, paramédicale et en matière d'innovation. Alors que nous entrons dans la période estivale, j'en profite pour remercier tous ceux qui ont contribué à la rédaction du rapport d'évaluation HCERES de la recherche au CHU. Nous n'avons pas encore reçu le retour officiel de nos évaluateurs, mais je suis convaincu qu'il sera positif.

Comme chaque année, les appels d'offres internes en recherche ont suscité un grand nombre de candidatures provenant de l'ensemble de nos unités. Après une évaluation minutieuse de chaque dossier par des experts externes et les rapporteurs du conseil scientifique, dix projets ont été sélectionnés et financés. Nous souhaitons aux porteurs de projets, dont vous trouverez la liste dans ce numéro, beaucoup de succès dans leurs travaux. Cette année a également été marquée par l'implication des mutuelles AXA dans le mécénat et le soutien à la recherche au sein des populations vulnérables. Deux projets portés par le CHU de Nantes ou son Fonds de dotation ont été retenus : le projet BIOMINRISK, dirigé par le Dr Fleur Lorton, qui vise à identifier les facteurs de risque de mort subite du nourrisson et à en comprendre les mécanismes, ainsi que le projet PREVIPAGE, porté par le Pr Laure de Decker, qui se concentre sur la prévention de la détérioration de la santé des personnes âgées. Deux autres projets nantais, menés par le Pr Stéphane Bézieau et le Dr Grégory Bouchaud, viennent compléter cette liste prestigieuse et confirmer la position de notre communauté, Nantes Université, en tant que leader des sites financés dans la région.

En cette année 2023, nous célébrons également un anniversaire important : les 5 ans de la Clinique des Données (C2D). Plus précisément, les 5 ans depuis l'autorisation de la CNIL qui nous a reconnu comme pionniers dans l'utilisation de cette nouvelle source de données au service de la recherche, de l'évaluation des soins, du codage des soins et, en fin de compte, des soins eux-mêmes. Depuis 2015, la Clinique des Données a développé une expertise dans l'exploitation des données massives en facilitant l'accès à deux sources de données issues du Système National des Données de Santé (SNDS) : les données médico-administratives de 11 millions de séjours en établissement de soins, ainsi que les données provenant de 1,2 milliard de feuilles de soins chaque année. Il s'agit du fruit de notre production commune de soins recueillie dans l'Entrepôt de Données de Santé (EDS) du CHU de Nantes. Ces données concernent plus de 1,5 million de patients, 62 millions de documents textuels et 540 millions de données structurées.

Cette évolution nous a permis de développer et d'enrichir le « catalogue » de sources de données exploitables par les épidémiologistes de la « C2D ». Ainsi, la Clinique des Données a affirmé son rôle de double ressource, renforçant la communauté des chercheurs du CHU et de Nantes Université, en étant à la fois : une équipe d'experts classique en méthodologie, épidémiologie et biostatistiques des données, et une source de données à part entière, au service des équipes de recherche.

En tant que lauréats du premier appel à projet visant à financer la mise en place des EDS, avec le projet Ouest Data Hub 2.0, les cinq prochaines années s'inscrivent déjà dans une dynamique de collaboration inter-CHU, inter-établissements et régionale.

Nous vous souhaitons une excellente lecture de ce numéro R de Recherche et restons déterminés à promouvoir et à soutenir la recherche au sein de notre CHU.

Bien cordialement,

*Pr Arnaud Bourreille - Institut des Maladies de l'Appareil Digestif,
Délégué à la recherche clinique et à l'innovation*
Pr Pierre-Antoine Gourraud - Responsable de la Clinique des données

Des échanges inspirants, retour sur la mission métropolitaine à Montréal et Québec

Cette année, soixante professionnels issus de différents secteurs : hospitalier, académique, économique, industriel, culturel et politique, du territoire Nantais, ont pris part à la mission métropolitaine à Montréal et Québec. Cette mission organisée annuellement par Nantes Métropole et Nantes Saint-Nazaire Développement se déroulait du 22 au 26 mai et s'organisait autour de temps forts collectifs pour tous les membres de la délégation et de rendez-vous individuels, pris par chaque membre en fonction de ses objectifs. La constitution de cette délégation a également pour objectif de favoriser le rapprochement entre différents acteurs du territoire issus de divers horizons et de développer les synergies locales, ainsi que le décroisement des réseaux professionnels. Pour le CHU de Nantes cette mission était l'occasion de s'inspirer et d'échanger avec les institutions Montréalaises sur de nombreux sujets : la conduite du changement, l'implication des patients partenaires, la recherche et l'innovation.

La modernisation des organisations hospitalières en particulier dans un contexte de regroupement d'activités.

De nombreux parallèles sont à faire entre le projet Ile de Nantes et le CHU de Montréal (CHUM), ainsi que le Centre Intégré Universitaire de Santé et de Services Sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal (CCSMTL). En effet, le CHUM résulte de la fusion de 3 établissements sur un site commun et le CCSMTL fait suite au regroupement administratif de 10 établissements. Leurs retours d'expériences étaient donc riches sur la conduite du changement auprès des professionnels et des usagers, et les défis posés par le regroupement d'activités accompagné de la mutualisation des locaux et des ressources matérielles et humaines.

Rencontre avec deux patients partenaires du CHUM

Les missions remplies par les patients partenaires du CHUM sont diverses : patient expert, usager ressource, co-investigateur. L'intégration des patients aux différents sujets de réflexion d'un hôpital (soins, recherche, innovation, formation...) est essentielle afin de proposer des projets au plus proche des besoins. Cette activité est structurée et accompagnée au sein des établissements hospitaliers par des équipes spécifiquement dédiées.

Management de l'innovation en santé dans les hôpitaux

Les discussions autour de cette thématique ont permis d'aborder de nombreux sujets : offre de service proposée, types de projets d'innovation accompagnés, les relations avec les entreprises de la healthtech, les méthodes de travail (processus, outil), la communication interne et externe sur l'activité, le rattachement de l'équipe innovation au sein de l'hôpital, ou encore les interactions avec les acteurs locaux de l'innovation.

Développement d'un programme de résidence hospitalière pour les startups

Le CHU de Nantes projette de développer un programme de résidence hospitalière pour les startups dans le champ de la healthtech. Ce programme pourrait être construit en collaboration avec les composantes de Nantes Université, à l'image du programme innovateur en résidence porté par TransMedTech qui pourrait servir de modèle. Un rapprochement des deux organisations est envisagé afin de travailler en synergie sur le management de projets d'innovation en mode collaboratif (ex. jury de concours conjoints, échanges de pratiques professionnelles, mises en relation).

Favoriser les échanges dans le cadre de la formation médicale et de la recherche

Une collaboration entre l'Institut de cardiologie de Montréal, le CHU de Nantes, Nantes Université et l'Inserm est envisagée sur des actions de formation médicale de spécialisation, de recherche clinique et fondamentale.



De gauche à droite :
Jean-Baptiste Gourraud, Isabelle Brisson,
Danina Kapetanovich (CCSMTL - Jewish General hospital),
Romain Marlange



De gauche à droite : Romain Marange, Nathalie Charbonneau (Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, CCOMTL), Éliane Favreau (CCOMTL), Laurence Jay-Passot

Les nombreux temps d'échanges entre le CHU de Nantes et les différentes institutions de Montréal ont permis de nourrir de multiples réflexions, en particulier dans la perspective du Nouvel Hôpital sur l'île de Nantes. Les discussions se poursuivent à présent afin de prolonger les réflexions et de concrétiser les échanges notamment sur les échanges d'étudiants, la facilitation de partenariats de recherche et le développement de l'innovation

En mars 2023, une précédente mission a été menée à Montréal par le Pr Pierre-Antoine Gourraud (responsable et fondateur de la clinique des données du CHU de Nantes) et Joëlle Martin-Gauthier (Chef de projet RHU PRIMUS). Les enjeux de celle-ci préfiguraient la mission métropolitaine de mai, puisqu'il était question d'innovation à l'occasion du jury du concours d'innovation du programme Audace et de temps d'échanges avec les équipes du CHUM. La question de la valorisation des données de santé était également à l'ordre de cette mission, lors d'une conférence donnée par le Pr Pierre-Antoine Gourraud. Des présentations de cas ont été proposées pour montrer l'application des données des soins et leur utilisation innovante dans l'assistance décisionnelle en soins comme le RHU KTD-INNOV et le RHU PRIMUS.

La clinique des données fête ses 5 ans !

Créée en 2018, la Clinique des Données (C2D) du CHU de Nantes - Cellule d'Epidémiologie du CIC 1413 - accompagne les équipes investigatrices du CHU de Nantes, du montage de leur projet jusqu'à la valorisation. Avec une activité d'abord fondée sur l'expertise en méthodologie, épidémiologie et biostatistiques, la C2D a élargi son offre à l'exploitation de données massives issues de différentes sources telles que le Système National de Données de Santé (SNDS) ou encore l'entrepôt de données de santé du CHU de Nantes, ouvrant de nouvelles perspectives pour la conduite de projets sur des données de vie réelle.

		RESPONSABLE LEGALE de la source de données : portée par le CHU de Nantes	
		OUI	NON
INTENTIONNALITÉ Données collectées à visée de recherche	NON	Entrepôt de données de santé Données issues du soins 	Données médico-administratives 
	OUI	Cohortes du CHU de Nantes : BRUGADA, ICAN, EASY, VISIOCORT, EXAN, COVER, VALIDate, CoHPT, IT-DIAB, CORONADO...	Cohortes Nationales ou Internationales Bases de données externes 

Les projets accompagnés par la C2D ont pour objectif d'améliorer les connaissances scientifiques et médicales pour la recherche de nouveaux traitements et de contribuer au choix et à l'évaluation des prises en charge, en particulier dans le domaine des technologies innovantes en santé. En 2022, 210 projets ont été accompagnés par l'équipe de la C2D.

L'équipe* est coordonnée par le Pr Pierre-Antoine Gourraud et comprend :

- Un médecin de Santé Publique, coordinateur adjoint de la C2D, le Dr Matthieu Wargny ;
- Quatre épidémiologistes-biostatisticiens et data analysts : Sandrine Coudol, Matilde Karakachoff, Soline Bobet et Thomas Goronflot ;

- Une ingénieure informatique spécialiste de l'entrepôt de données de santé, Delphine Toublant, qui assure également le lien indispensable avec la DSN ;

- Une chef de projet dédiée et rattachée à la Direction de la recherche et de l'innovation, Emilie Varey.

L'équipe accueille également des doctorants : Adrien Bazoge du LS2N spécialisé dans le Traitement Automatique du Langage et le Dr Pacôme Constant Dit Beaufils, neurologue.

Quand et comment les contacter ?

La C2D accompagne vos projets de recherche observationnelle, qu'il s'agisse d'un simple screening

(identification de patients susceptibles d'être inclusibles dans une étude – valable aussi pour les essais interventionnels), la constitution d'une base de données à visée recherche, ou une analyse, dès lors que le projet est financé ou que l'objectif est une publication scientifique.

Les demandes doivent être déposées sur le Portail Recherche accessible depuis l'Intranet, onglet logiciel soins, rubrique recherche clinique, portail recherche <http://ehopappprd:8084/portail-recherche/>

Elles sont systématiquement discutées les jeudis matin en staff d'équipe pour une validation scientifique, réglementaire et technique (faisabilité), en présence également d'un expert du Service d'Information Médicale (SIM).

*de gauche à droite sur la photo de couverture, 1^{er} rang : Matthieu Wargny, Pierre-Antoine Gourraud, Léonor Guilmault
2^{ème} rang : Delphine Toublant, Soline Bobet, Adrien Bazoge, Thomas Goronflot, Matilde Karakachoff, Emilie Varey

Projet Ouest Data Hub 2.0

Le projet Ouest Data Hub 2.0 (ODH2.0) porté par le Groupement de Coopération Sanitaire des Hôpitaux Universitaires du Grand Ouest (GCS HUGO) est lauréat de la première vague de l'appel à projets « Accompagnement et soutien à la constitution d'entrepôts de données de santé hospitaliers » opérée par BpiFrance dans le cadre du plan France 2030 et bénéficiant d'un accompagnement par la Plateforme des Données de Santé (Health Data Hub).



Quels sont les objectifs de ce projet ?

Le renforcement des équipes des Centres de Données Cliniques avec d'une part le recrutement d'ingénieurs en data science et d'autre part, l'enrichissement des sources de données dans chacun des 5 entrepôts des CHU partenaires : CHU d'Angers, CHU de Brest, CHU de Nantes, CHU de Rennes et CHU de Tours, en intégrant notamment des données dites complexes (imageries médicales, données génomiques et physiologiques) complétement des flux dit simples déjà en place (la biologie, les comptes rendus, les informations du PMSI...). Au sein du

CHU de Nantes, les équipes de la clinique des données et de la Direction des services du numérique sont particulièrement impliquées, au regard de l'objectif de consolidation de l'Entrepôt de Données de Santé (EDS) en vue du renforcement de son exploitation.

L'élargissement du réseau inter-régional des EDS à 4 centres hospitaliers : le CHD Vendée, le CHR Orléans, le CH Le Mans ainsi que le Groupe Hospitalier Bretagne Sud à Lorient.

Quels bénéfices sur la prise en charge des patients ?

Le Ouest DataHub 2.0 facilitera les

projets de recherche académiques et industriels sur les données de santé pour le développement d'innovations ayant des impacts concrets sur les soins. En améliorant les connaissances sur les pathologies, ces projets bénéficieront à la prise en charge des patients et à une meilleure organisation du système sanitaire. Le GCS HUGO s'engage dans l'accompagnement de start-ups qui innovent comme par exemple pour améliorer le dépistage du cancer de la vessie ou pour mieux surveiller les dispositifs médicaux implantables, tels que les prothèses chirurgicales.

Efficacité d'une intervention conjointe médecin généraliste - pharmacien d'officine sur la déprescription de benzodiazépines chez la personne âgée

Les benzodiazépines sont bien connues pour leurs actions anxiolytique, hypnotique ou anti-convulsivante. Bien que cette classe de médicaments soulage les symptômes du trouble de l'anxiété et de l'insomnie, elle n'en traite pas pour autant les causes. La durée de traitement recommandée est la plus courte possible, 12 semaines maximum pour les anxiolytiques et 4 semaines pour les hypnotiques. Au-delà de ces durées, les effets favorables des benzodiazépines s'atténuent et des effets secondaires peuvent survenir (troubles cognitifs, troubles de l'équilibre, dépression...). Néanmoins, il n'est pas rare que les patients y soient tout de même attachés : une dépendance s'installe rapidement, et il devient difficile pour eux d'arrêter.

Leur prescription peut être maintenue pendant de nombreuses années, du fait de multiples contraintes : absence de réévaluation, manque de temps, pression du patient, méconnaissance des alternatives thérapeutiques.

La déprescription des benzodiazépines fait l'objet d'actions nationales à destination des professionnels de santé afin de faire évoluer les pratiques et de favoriser le bon usage, mais aucune d'entre elles ne cible directement le patient. La collaboration entre médecins généralistes et pharmaciens d'officine apparaît comme une solution pertinente afin d'accompagner les patients dans l'arrêt de la prise de benzodiazépines lorsque celle-ci n'est plus indiquée.

Le projet BESTOPH-MG (porteur scientifique : Dr Jean-François Huon, pharmacien au CHU de Nantes) financé dans le cadre du Programme de recherche sur la performance du système des soins de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) de 2021 a pour objectif **d'évaluer l'efficacité sur la déprescription de benzodiazépines, à 12 mois d'une intervention personnalisée conjointe du médecin généraliste et du pharmacien d'officine par entretien motivationnel chez les personnes âgées, par rapport à la prise en charge habituelle**. Les entretiens motivationnels sont réalisés par les pharmaciens d'officine. Une formation à cette technique est proposée aux pharmaciens participants (même à ceux du bras contrôle, en fin d'étude). A ce jour, 28 binômes médecin-pharmacien ont déjà été créés dans les Pays de La Loire sur les 40 binômes prévus.

Si vous êtes médecin généraliste ou pharmacien d'officine et intéressés pour prendre part à ce projet de recherche, vous pouvez contacter :

- Emilie Guégan pour les contacts avec les médecins (animatrice du réseau de recherche en soins primaires) : emilie.guegan@chu-nantes.fr
- Alexandra Gallin (pharmacien ARC) pour les contacts avec les pharmaciens : alexandra.gallin@chu-nantes.fr

Le CHU de Nantes deux fois lauréat de l'appel à projets santé 2022 lancé par les mutuelles AXA

En 2022, les mutuelles AXA se sont engagées dans un mécénat scientifique visant à soutenir la recherche en santé au sein des populations les plus vulnérables. Après une étude approfondie des dossiers par le comité scientifique, les mutuelles AXA ont sélectionné les lauréats parmi lesquels on compte 2 projets nantais portés par le CHU de Nantes ou son fonds de dotation, pour un financement total de plus de 3 millions d'euros.

BIOMINRISK

(Centre d'Investigation Clinique Femmes, Enfants, Adolescents - CHU de Nantes)



Porteur scientifique : Dr Fleur Lorton, spécialisée en pédiatrie

Financement : 2,2 millions d'euros

Chaque année en France, environ 300 enfants de moins de 2 ans décèdent dans un contexte de **Mort Inattendue du Nourrisson (MIN)**. Ces décès, représentant la première cause de mortalité infantile chez les moins de 1 an en France, surviennent de manière soudaine et sans cause évidente. Chaque décès résulte probablement de **l'interaction de plusieurs facteurs** qui varient d'une situation à l'autre, rendant très difficile l'identification d'une cause unique. Bien que des facteurs de risque externes (environnement de sommeil, exposition au tabac/drogue au cours de la grossesse) et de vulnérabilité interne (génétiques, anatomiques, biologiques) aient pu être identifiés, **50 à 70% des cas de MIN demeurent inexpliqués.**

L'objectif du projet de recherche BIOMINRISK est d'identifier de nouveaux marqueurs biologiques de MIN pour une meilleure compréhension de ses mécanismes autour de trois axes : génétique, neurobiologique et radio-anatomique. A terme, le projet BIOMINRISK vise à réduire le nombre de décès évitables en lien avec la MIN en France, et dans d'autres pays, par des actions de prévention personnalisée rendues possibles grâce à ces nouveaux biomarqueurs.

PREVIPAGE

(Unité d'Investigation Clinique de gérontologie - Fonds de dotation du CHU de Nantes)



Porteur scientifique : Pr Laure de Decker, spécialisée en gériatrie/onco-gériatrie

Financement : 1,2 million d'euros

Le vieillissement de la population et la volonté de vieillir au domicile posent le défi majeur de la **prévention de la détérioration de la situation de santé des personnes âgées** et plus particulièrement des plus de 80 ans (aînés). En effet, si l'espérance de vie augmente, l'entrée dans la dépendance semble se stabiliser à 83 ans en moyenne. **La chute reste la principale cause d'entrée dans la dépendance.** Ses conséquences sont la plupart du temps néfastes sur la santé et la vie sociale de la personne âgée. Après une chute, afin d'éviter que cet événement survienne de nouveau, les aînés réduisent leurs activités physiques et leurs sorties conduisant ainsi à un isolement progressif et à une accélération de la perte d'autonomie. **Le vieillissement de la population et les projections démographiques, nous poussent à nous interroger sur nos capacités collectives à prévenir ou retarder l'entrée dans la dépendance.**

Le projet PREVIPAGE vise à évaluer un dispositif innovant de prévention, impliquant un infirmier de pratique avancée (spécialité en soins infirmiers), intervenant en appui des professionnels du soin de premier recours, associé à une intervention en activité physique adaptée, afin de diminuer le nombre de chutes et ainsi retarder la dégradation de la situation de santé des aînés.

Préoccupations pédagogiques concernant la sécurité de l'apprentissage de la chirurgie de la cataracte pendant le troisième cycle des études médicales : l'étude E3CAPS

La chirurgie de la **cataracte est l'intervention la plus pratiquée** en France (884 254 en 2018). L'incidence des complications peropératoires est faible mais compte-tenu du volume important de patients opérés, leur nombre absolu est élevé. L'incidence des complications augmente significativement lorsque la chirurgie est pratiquée par un **étudiant du 3^{ème} cycle en ophtalmologie (E3O)**. L'apprentissage sur simulateur respecte le principe « jamais la première fois sur le patient » affirmé par la HAS en 2012 et son efficacité pour réduire ces risques a été démontrée, mais il n'y a pas de données sur le programme pédagogique nécessaire avant d'obtenir un « permis d'opérer »,

Par ailleurs, les E3O sont régulièrement soumis à des situations de privation de sommeil : permanence des soins, examens, apprentissages théoriques, parentalité, loisirs. Même si intuitivement,

on pourrait penser que ces privations de sommeil augmentent les risques de complications peropératoires et donc occasionner une perte de chance pour le patient, il n'existe pas de preuve établie.

Grâce au simulateur Eyesi® de l'entreprise Alcon®, celui du réseau HUGO et au financement obtenu via l'appel à projets « recherche en simulation » du GIRCI Grand Ouest, ce projet de recherche en pédagogie a pour objectif de réduire les risques peropératoires de la chirurgie de la cataracte autour de 2 axes :

- Modéliser la **courbe d'apprentissage des E3O débutants** pour préciser le programme de formation nécessaire à la création d'un « permis d'opérer » au niveau national.
- Evaluer l'impact de la **privation de sommeil sur la performance chirurgicale d'E3O expérimentés** pour accélérer la

réorganisation des soins et sensibiliser les chirurgiens étudiants et diplômés.

Cette étude interrégionale (NCT05722080) a démarré en janvier 2023 au CHU de Nantes et se poursuit jusqu'à la fin 2024 avec les CHU de Tours, Rennes et Angers. Une première publication est en cours.

Investigateur principal : Pr Pierre Lebranchu, Nantes.
Coordinateurs scientifiques : Dr Jean-Baptiste Ducloyer à Nantes et Dr Raoul Kanav Khanna à Tours.
Chef de projet : Alexandra Poinas, Nantes.



Simulateur Eyesi (VrMagic)

Le Rémifentanyl, une alternative aux curares pour l'induction anesthésique en séquence rapide ?

En 2018, le projet REMICRUSH, porté par le Dr Nicolas Grillot (spécialisé en anesthésie - réanimation au CHU de Nantes), était lauréat du Programme de recherche clinique interrégional de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS). Les résultats de ce projet finalisé en septembre 2021 ont fait l'objet d'une publication en janvier 2023 dans la revue JAMA.

Contexte

Chaque année dans le monde, plusieurs millions de patients nécessitent une anesthésie générale en urgence. L'inhalation gastrique est une complication anesthésique rare mais sévère d'autant plus chez le patient considéré comme « estomac plein ». Afin de prévenir cette complication, une intubation trachéale au cours d'une induction dite « en séquence rapide » est nécessaire. Après une préoxygénation soignée, l'anesthésiste associe classiquement un hypnotique et un curare (relâchement musculaire rapide). Cependant, les curares sont associés à certains effets secondaires tels qu'une anaphylaxie, une curarisation prolongée, des troubles métaboliques voire des complications respiratoires postopératoires.

L'association d'un même agent hypnotique au Remifentanyl (un morphinique d'action rapide) a été proposée comme une alternative à la combinaison classique hypnotique - curare), mais sa non-infériorité n'était pas démontrée.

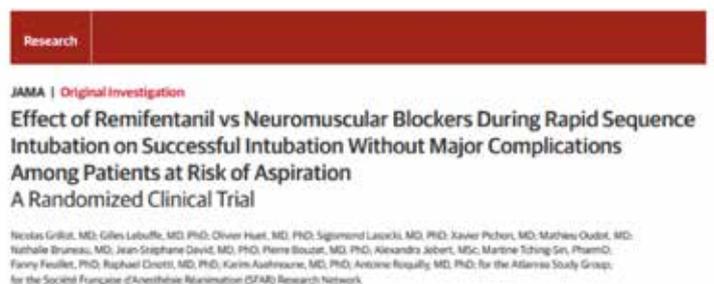
Méthode

1150 patients (18 – 80 ans) ont été inclus dans cette étude multicentrique randomisée impliquant 15 établissements de santé. Après injection d'un hypnotique, une dose du curare ou de Remifentanyl était administrée aux patients.

Résultats

L'intubation trachéale à la première laryngoscopie et sans complication majeure a été un succès chez 71,6 % des patients du groupe curare contre 66,1 % pour les patients du groupe Remifentanyl. Les analyses statistiques démontrent que l'utilisation du Remifentanyl ne satisfait pas aux critères de non infériorité composite retenu et est même inférieure, en comparaison aux curares d'action rapide. Ces résultats participent ainsi à une meilleure prise en charge anesthésique des patients admis au bloc opératoire.

« Je tiens particulièrement à remercier les équipes de recherche, ainsi que les équipes médicales et paramédicales du CHU de Nantes pour leur aide à la concrétisation de ce projet. » Dr Nicolas Grillot

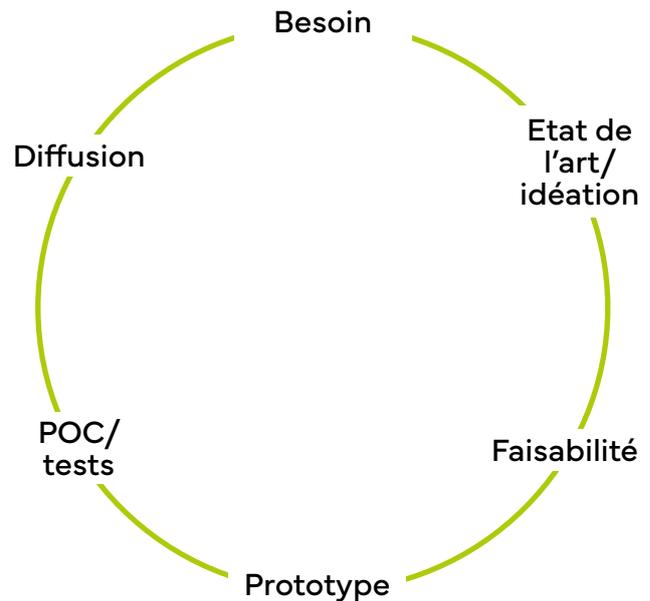


Pourquoi innove-t-on ?

Pourquoi innove-t-on ? On innove pour répondre à un besoin non satisfait, pour résoudre un « problème ». Une innovation, c'est une invention ayant trouvé son marché, autrement dit c'est un nouvel objet, un nouveau service, un nouveau procédé ou processus ayant rempli ses promesses. Comment s'assurer que la solution idéale l'est vraiment ? C'est par l'expérimentation qu'on arrive à faire la POC. La quoi ? La « Proof Of Concept », la preuve de concept. Au Département Partenariats et Innovation (DPI), on accompagne, on guide des porteurs de projets d'innovation à travers les différentes phases du cycle de l'innovation qu'on peut schématiser ainsi (cf. schéma ci-contre).

Il existe plusieurs types d'expérimentations. Au CHU, on connaît bien les essais cliniques où l'on vérifie l'innocuité ou l'efficacité clinique d'un médicament ou d'un dispositif médical, les études médico-économiques qui permettent d'évaluer les coûts de mise en œuvre d'un dispositif, d'un produit ou d'une organisation médicale au regard des effets attendus. Mais il existe aussi d'autres types d'expérimentations : les tests d'usages. Ils permettent d'évaluer l'expérience utilisateur, l'ergonomie, l'acceptabilité, ou encore la performance de l'innovation sur des aspects non-cliniques. Découvrez le projet planche de transfert, un exemple made in Nantes de conception et d'expérimentation de solution innovante.

Projet planche de transfert



Il existe aussi d'autres types d'expérimentations : les tests d'usages. Ils permettent d'évaluer l'expérience utilisateur, l'ergonomie, l'acceptabilité, ou encore la performance de l'innovation sur des aspects non-cliniques. Découvrez le projet planche de transfert, un exemple made in Nantes de conception et d'expérimentation de solution innovante.

Certaines personnes qui n'ont pas l'usage de leurs jambes utilisent une planche de transfert pour passer, en toute autonomie, de leur fauteuil à une autre assise comme une chaise, un canapé ou leur lit, par exemple.

Tout a commencé par un constat en 2017 : les patients n'étaient pas satisfaits de leur planche de transfert et ils l'ont dit aux kinésithérapeutes de Médecine Physique de Réadaptation (MPR). « trop lourde », « elle se dérobe pendant le transfert », « trop chère », « ne glisse pas bien », « pas adaptée au transfert voiture ». Les étudiants de l'IUT de Nantes, Département Sciences et Génie de Matériaux, et les kinésithérapeutes (Anne Denis, Catherine Pelhouet, Fabienne Levassor) du plateau technique du MPR ont travaillé pendant 3

années à la conception de la planche de transfert idéale. Ils ont développé plusieurs prototypes. Comment choisir ? Laquelle devrait-on pousser vers le transfert de technologie ? Pour baser leur choix sur des données plus objectives, une étude comparative a été réalisée. La perception des patients sur les caractéristiques de deux prototypes et de leur planche habituelle a été évaluée. Le DPI a rassemblé autour de l'équipe projet une coordinatrice d'étude clinique et deux méthodologistes du CHU de Nantes pour aider l'équipe à écrire le protocole, conduire l'étude et analyser les résultats obtenus. A l'issue de l'étude, l'équipe projet a pu vérifier que le prototype A était la planche préférée des patients et qu'ils la préféraient à leur planche habituelle. Fort de ce constat, l'équipe a pu avancer vers l'étape suivante : le transfert de technologie de cette planche à un industriel, toujours avec le concours du DPI.

Découvrez les projets lauréats des appels d'offres internes 2022

Dans le cadre des Appels d'Offres Internes (AOI) 2022, 10 projets ont été retenus pour un financement total de 605 000 €. Félicitations aux lauréats !

	Nombre de lettres d'intention déposées	Nombre de lettres d'intention retenues	Nombre de dossiers déposés	Nombre de dossiers retenus
AOI Analyse secondaire	11	6	6	2
AOI Cohorte	13	5	5	1
AOI Commun Nantes/La Roche	2	2	2	1
AOI Innovation	1	1	1	1
AOI Paramédical	4	2	2	1
AOI Recherche clinique	22	8	8	4

AOI Analyse secondaire



PolySIRP - Impact d'un polymorphisme SIRP α entre donneur et receveur en transplantation rénale.

Porteur scientifique : Pr Gilles Blancho

Le projet PolySIRP est un projet interdisciplinaire innovant visant à identifier si la molécule **SIRP α** est impliquée dans l'inflammation et/ou le rejet des greffons rénaux. Ce projet s'appuiera sur la biocollektion DIVAT (Données Informatisées et VALidées en Transplantation, UMR 1064 CR2TI) regroupant les antécédents et le suivi de la plus grande cohorte de patients transplantés rénaux de France. Afin d'évaluer l'implication d'une incompatibilité du gène **SIRP α** dans la réaction immunitaire de l'hôte et le devenir du greffon, **ce projet mettra en relation des données génétiques anonymisées des couples**

donneur/receveur et les échantillons biologiques associés de la biocollektion DIVAT.

Ce projet repose sur la collaboration avec l'UMR 1064 CR2TI.



MAP pKT - Cartographie du système immunitaire chez les enfants greffés rénaux.

Porteurs scientifiques : Dr Gwenaelle Roussey & Nicolas Degauque

Le rejet cellulaire infra-clinique chez l'adulte est peu renseigné dans la littérature scientifique, et ceci est encore plus vrai chez l'enfant dont le système immunitaire est en développement. L'objectif du projet MAP pKT est de caractériser la dynamique de réponse du système immunitaire après une transplantation rénale pédiatrique et de réaliser une cartographie in situ de nouvelle génération des populations cellulaires et

des interactions fonctionnelles, à partir de biopsies de greffon rénal pédiatriques. **Ce projet vise à améliorer la santé des enfants grâce au concept de médecine de précision, par l'approfondissement de notre compréhension de la réponse immune dans la circulation périphérique et dans les greffons, à la suite d'une greffe rénale pédiatrique.**

Ce projet s'appuiera sur la biocollektion CENTAURE KIDS et la collaboration entre les services cliniques du CHU de Nantes de néphrologie pédiatrique, d'anatomopathologie et de néphrologie/transplantation, le CR2TI, ainsi que les plateformes technologiques de référence.

AOI Cohorte



NBC - Cohorte Nantaise de patients opérés de chirurgie bariatrique : impact sur le vieillissement cellulaire des cellules grassieuses

Porteur scientifique : Pr David Jacobi

La chirurgie bariatrique est considérée comme le traitement de référence pour l'obésité, avec 50 000 interventions réalisées chaque année en France. Après cette intervention, on observe une perte de poids durable ainsi qu'une amélioration des troubles métaboliques, ce qui contribue à accroître l'espérance de vie des patients. Ce type de chirurgie offre une opportunité

d'étudier le tissu adipeux. **Dans le but d'approfondir nos connaissances sur l'impact de cette intervention sur le vieillissement cellulaire et de mieux comprendre les mécanismes qui influencent la durée de vie des patients, une étude longitudinale prospective sera menée au sein du CHU de Nantes. Ce projet novateur examinera simultanément le vieillissement cellulaire, les rythmes circadiens et alimentaires, le microbiote intestinal et l'inflammation du tissu adipeux chez les patients.**

Ce projet s'appuie sur la collaboration entre le centre spécialisé dans la chirurgie bariatrique du CHU de Nantes (Centre spécialisé de l'Obésité Ouest Atlantique), l'institut du thorax (UMR 1087), l'institut de l'appareil digestif (UMR 1280 PhAN) et la plateforme GENOBIRD (SFR Bonamy).

AOI Recherche clinique



TinPSP - Etude pilote en cross over randomisée contrôlée contre sham en double aveugle évaluant l'effet de la stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) ciblant le gyrus frontal inférieur droit sur le contrôle inhibiteur chez des patients atteints de Paralyse Supra-nucléaire Progressive

Porteur scientifique : Dr Anne Gaëlle Corbillé

La paralysie supranucléaire progressive est une maladie neurodégénérative rare. Les symptômes de cette maladie (instabilité posturale, syndrome parkinsonien, paralysie de l'oculomotricité, troubles cognitivo-comportementaux) surviennent vers l'âge de 60 ans et l'évolution de celle-ci est rapide. Il apparait que le gyrus frontal inférieur (lobe frontal), structure clé du réseau du contrôle inhibiteur, est fréquemment touché par cette maladie (déficit neurotransmetteurs). Actuellement, il n'existe aucun traitement pharmacologique efficace contre la paralysie supranucléaire progressive. La stimulation transcrânienne à courant continu représente une alternative thérapeutique intéressante. **L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact d'un protocole de stimulation par tDCS sur les performances cognitives et comportementales de patients atteints de cette maladie en comparaison à une intervention placebo contrôlé (tDCS sham).**

Ce projet repose sur la collaboration avec l'UMR 1246 SPHERE.



TENS-SCI - Etude du système nerveux entérique et de la barrière épithéliale intestinale via la réalisation de biopsies coliques chez les patients porteurs de lésion médullaire.

Porteur scientifique : Dr Chloé Lefèvre

Les pathologies de la moelle épinière entraînent de nombreuses déficiences d'organes, notamment des déficiences végétatives. Parmi celles-ci, les dysfonctions digestives et anorectales dégradent considérablement la qualité de vie des patients. Le rôle des dysfonctions de l'innervation végétative extrinsèque dans les troubles digestifs chez le patient médullo-lésé est bien connu, mais il n'existe que peu d'études concernant la dysfonction de l'innervation intrinsèque digestive dans cette pathologie. Le système nerveux entérique et la barrière épithéliale intestinale sont des acteurs centraux impliqués dans les troubles digestifs observés au cours de nombreuses pathologies digestives ou extra-digestives. **Cette étude vise à caractériser le remodelage fonctionnel et moléculaire de la barrière épithéliale intestinale et du système nerveux entérique à partir de biopsies coliques prélevées dans une population de patients lésés médullaires.** Ces données seront comparées à des données contrôle afin de caractériser ce remodelage.

Ce projet repose sur la collaboration avec l'UMR 1235 TENS.



ECMOQoI - Evaluation de la qualité de vie à long terme chez des nouveau-nés et nourrissons réanimés par Extra-Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO): étude transversale prospective

Porteur scientifique : Dr Pierre Bourgoin

Les nouveau-nés, nourrissons et enfants admis en réanimation avec des défaillances respiratoire ou cardiaque extrêmement sévères peuvent bénéficier d'une ECMO (technique de réanimation) avec un taux de survie qui varie entre 45% et 75%. Cependant, malgré un taux de survie encourageant, 20 à 40% des patients présentent un événement neurologique aigu au cours du support par ECMO (convulsions, accident vasculaire cérébral ...). Ces complications sont multifactorielles, et sont la conséquence de l'état de choc menant à la nécessité d'un support par ECMO ou encore une complication du traitement. La considération du risque neurologique associé à l'usage de cette technique de réanimation est un élément clé de l'évaluation de la balance bénéfice-risque de l'ECMO. Cependant, l'impact de ces complications neurologiques sur le devenir à plus long terme ne fait l'objet que de peu des descriptions, parfois contradictoires, dans la littérature. **L'objectif de cette étude est de décrire la qualité de vie des enfants supportés par ECMO au cours de leur séjour en réanimation, en référence à une population d'enfants du même âge, hospitalisés en réanimation pédiatrique dans la même période.**

Collaboration : Pr Arnaud Roy, Centre de Référence des Troubles de l'Apprentissage (CHU de Nantes).



Dyna-MI - Evaluation des performances diagnostiques de la scintigraphie myocardique de perfusion dynamique en comparaison avec la mesure invasive intra-coronaire de Fractional Flow Reserve (FFR, mesure de la réserve coronaire) dans l'évaluation des sténoses

coronaires résiduelles après syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST

Porteur scientifique : Dr Bastien Jamet

La scintigraphie myocardique de perfusion dynamique est une technique d'imagerie fonctionnelle innovante, apportant des informations complémentaires aux clichés scintigraphiques conventionnels statiques, notamment chez les patients pluri-tronculaires. Une validation à grande échelle des performances diagnostiques de la réserve de flux myocardique par scintigraphie myocardique de perfusion dynamique permettrait de proposer cette alternative non invasive à la mesure invasive de FFR. **L'objectif de cette étude est de déterminer les performances diagnostiques de la réserve de flux myocardique mesurée de façon absolue par scintigraphie myocardique de perfusion dynamique en comparaison à la FFR mesurée en intra-coronaire.**

Les services de médecine nucléaire et de cardiologie interventionnelle du CHU de Nantes sont impliqués dans ce projet.

AOI Commun Nantes/La Roche



HYPERION2 - Evaluation précoce et objective du pronostic neurologique des patients victimes d'arrêt cardiaque

Porteurs scientifiques : Dr Jean-Baptiste Lascarrou (CHU de Nantes) et Dr Gwenhael Colin (CHD Vendée)

Les lésions cérébrales représentent les conséquences les plus redoutées après la réanimation d'un arrêt cardiaque. Elles sont responsables de deux tiers des décès de patients admis en réanimation post arrêt cardiaque. Les patients présentant ces lésions doivent être la cible prioritaire des interventions à visée neuro-protectrice. Ces interventions nécessitent d'évaluer de manière précise le degré de sévérité des lésions, afin de ne pas exposer les patients à des traitements inutiles pouvant induire des effets indésirables. Les biomarqueurs constituent un des outils permettant d'effectuer un diagnostic précoce. **Ainsi, l'objectif de cette étude est de disposer d'un outil fiable, simple et rapide d'utilisation pour être capable d'identifier une sous population de patients devant faire l'objet de mesure de neuro-protection à titre préférentiel et inversement, permettant une simplification de la prise en charge pour les patients ne présentant pas de lésion neurologique.**

AOI Paramédical



KiUrge - masseur-Kinésithérapeute en service d'URGENces : quel(s) impact(s) a l'intervention du masseur-kinésithérapeute sur le parcours de soins de la personne âgée chuteuse ?

Porteurs scientifiques : Marie Gallet et Marie Blandin

La sur-sollicitation des services d'urgences est une problématique majeure du système de santé français. La forte croissance du nombre de passages aux urgences ces dernières années a généré de fortes tensions qui peuvent augmenter le risque de dégradation de la qualité des soins prodigués aux patients, ainsi que l'activité des soignants de ces services. Au niveau national, des mesures ont été proposées afin de trouver des solutions à cette problématique. Dans cette perspective, il apparaît que les kinésithérapeutes pourraient jouer un rôle dans les prises en charge pour des motifs orthopédique ou rhumatologique (bien démontré à l'étranger), et dans d'autres domaines d'activités en services d'urgences tels que la gériatrie et la neurologie, en particulier dans l'optimisation du parcours de soin. L'originalité de cette recherche est de questionner le recours au kinésithérapeute dans le parcours de soin de patients âgés chuteurs. **L'objectif principal de cette étude est de comparer l'orientation des patients à la sortie des services d'urgence entre les patients bénéficiant d'un bilan-diagnostic d'un kinésithérapeute et les patients sans bilan d'un kinésithérapeute.**

Collaboration scientifique : Guillaume Le Sant, enseignant-chercheur à l'IFM3R.

AOI Innovation Dispositif Médical



RAIPONCE-C - Système de récupération sanguine et d'auto-transfusion peropératoire SAME™ en chirurgie cardio-vasculaire à haut risque hémorragique.

Porteur scientifique : Dr Jean-Christophe Rigal

La récupération sanguine peropératoire est une technique qui permet, pour les interventions de chirurgies à risque hémorragique, de réduire le recours à la transfusion sanguine homologue (i.e. provenant d'un donneur). Le sang épanché durant l'intervention peut être récupéré par une aspiration chirurgicale spécifique puis « traité », par un processus de lavage et de concentration. Le produit final est un concentré de globules rouges autologue (i.e. provenant du patient) qui peut être ensuite ré-administré au patient. Cependant, au cours de ce traitement une grande partie des plaquettes sont éliminées, nécessitant parfois de réaliser une transfusion de concentrés plaquettaire pour corriger cette perte. Une technique alternative de traitement du sang épanché a été développée sur le principe de la filtration et un dispositif médical récemment mis sur le marché qui permet d'améliorer la récupération des plaquettes en plus des globules rouges. Il s'agit du dispositif SAME™ développé par la société ISEP fondé à Nantes en 2015. L'équipe de chirurgie cardiaque et le Dr Rigal collaborent depuis plusieurs années avec cette startup pour le développement et la validation préclinique de ce dispositif.

L'utilisation de cette technologie dans le cadre de l'AOI-DM permettra de quantifier du recours à la transfusion de concentrés plaquettaire, en peropératoire et sur l'ensemble du séjour hospitalier jusqu'au 30ème jour post-opératoire, chez les patients opérés de chirurgie cardiaque à haut risque hémorragique avec utilisation du dispositif SAME™. Dans les 2 années à venir, les équipes d'anesthésie et de chirurgie cardiaque du CHU de Nantes participeront également à un registre européen sur la récupération sanguine (registre SEPIA) et une investigation clinique (étude «COLTRANE») financée dans le cadre d'un PHRC National.

Programme de recherche translationnelle en santé

Découvrez les projets lauréats du programme de recherche translationnelle en santé 2022.



AspergillusOne-Health - Décrypter la résistance aux azolés chez Aspergillus par une approche One Health

Porteur scientifique :
Pr Patrice Le Pape

La résistance d'Aspergillus (champignon filamenteux de type moisissure) aux antifongiques azolés est l'un des problèmes de santé publique émergents identifié comme prioritaire par l'Organisation Mondiale de la Santé et adapté à une approche intégrée « One Health ». Cette approche vise à mieux comprendre la part des facteurs anthropiques et fongiques à l'origine de cette résistance. Elle a notamment permis de démontrer le lien entre l'utilisation des fongicides azolés en agriculture et l'augmentation de la résistance d'Aspergillus chez les patients atteints d'aspergilloses pulmonaires. **L'objectif de ce projet est de mieux comprendre les facteurs moléculaires qui favorisent cette résistance et d'identifier les hot-spots de transmission pour émettre des recommandations de prévention et/ou de contrôle vers les institutions et lors de la prise en charge des patients.**

Ce projet repose sur la collaboration entre les services de parasitologie/mycologie médicale et de pneumologie du CHU de Nantes, l'UR 1155 Cibles et Médicaments des Infections et de l'Immunité et l'UMR 6112 Laboratoire de planétologie et géosciences de Nantes université, le Centre d'immunologie et des Maladies Infectieuses UPMC UMRS CR7 - Inserm U1135 - CNRS ERL 8255, l'Hôpital La Pitié-Salpêtrière-Paris (AP-HP), l'UR 3142 Infections Respiratoires Fongiques Université d'Angers/ Ecole vétérinaire ONIRIS et l'UMR 1252 SESTIM Sciences Economiques et Sociales de la Santé & Traitement de l'Information Médicale (Inserm / IRD / Aix Marseille Université).



WIRES - Implication phénotypique des variants génétiques fréquents identifiés par GWAS dans le syndrome de Brugada

Porteurs scientifiques :
Pr Jean-Baptiste Gourraud et Flavien Charpentier

Le syndrome de Brugada est une maladie génétique rare qui se caractérise par des troubles du rythme cardiaque avec un risque élevé de conduire à une mort subite d'origine cardiaque. Il serait impliqué dans 4 à 12% de ce type de décès dans la population générale, et dans au moins 20% chez les patients ayant une structure cardiaque normale. Le diagnostic de ce syndrome est basé sur l'analyse du segment ST (élévation) de l'électrocardiogramme. Ce marqueur étant peu stable, un repositionnement des électrodes ou une prise médicamenteuse sont parfois nécessaires pour le dévoiler. Afin d'améliorer le diagnostic du syndrome de Brugada, il est essentiel de développer une nouvelle méthode plus fiable. L'implantation d'un défibrillateur est une solution efficace pour pallier aux arythmies cardiaques des patients. Toutefois, des complications surviennent de manière

fréquente. Il est donc important d'identifier les patients pour lesquels cette solution serait efficace. Des découvertes récentes remettant en cause les théories existantes ont permis de mieux comprendre les mécanismes génétiques et moléculaires sous-jacents à cette maladie. **Dans cette perspective, le projet WIRES a pour objectif de déterminer comment les allèles récemment identifiés sont fonctionnellement associés à cette maladie et de développer de nouveaux outils de diagnostics.**

Ce projet repose sur la collaboration entre le Centre d'Investigation Clinique Thorax du CHU de Nantes, l'Inserm UMR 1087 / CNRS UMR 6291 - Institut du Thorax, l'UMR 1090 Théories et approches de la complexité génomique et le Laboratoire des Sciences du Numérique de Nantes CNRS UMR 6004 - Ecole Centrale de Nantes.



BEELINED - BOB1 : un régulateur clé de la réponse lymphocytaire dans la dysfonction chronique du greffon pulmonaire

Porteurs scientifiques :
Dr Adrien Tissot, Sophie Brouard, Nataliya Yeremenko

La dysfonction chronique du greffon pulmonaire est la principale cause de décès à long terme après une transplantation pulmonaire. Cette maladie provoque une altération progressive et irréversible de la fonction respiratoire. A ce jour, cette maladie reste mal comprise et peu de solutions thérapeutiques existent. De nouvelles données suggèrent que l'équilibre du système immunitaire entre les cellules effectrices et les cellules régulatrices détermine le résultat de la greffe à savoir le rejet ou la tolérance. Dans cette balance, le rôle des lymphocytes est majeur et mieux comprendre les cascades moléculaires clés qui orientent ces lymphocytes B et T est un enjeu majeur pour améliorer la prise en charge des patients transplantés pulmonaires, mais aussi pour d'autres transplantations d'organes solides, ou maladies auto-immunes. Plusieurs études indiquent que le coactivateur transcriptionnel BOB1/OCA-B/OBF-1 est une molécule essentielle au contrôle des réponses pathogènes lymphocytaires à l'allogreffe pulmonaire et nous avons développé avec des collègues internationaux des inhibiteurs spécifiques de BOB1. **Le projet BEELINED a pour objectifs : (i) d'étudier la présence et le phénotype des cellules exprimant le coactivateur BOB1 dans les cellules pulmonaires et le sang périphérique des patients souffrant de cette maladie ; (ii) de déterminer si le ciblage de BOB1 par ces inhibiteurs spécifiques module la réponse des lymphocytes in vitro et in vivo ; (iii) de caractériser et optimiser les inhibiteurs de BOB1 pour de futures applications thérapeutiques.**

Ce projet repose sur la collaboration entre le service de pneumologie du CHU de Nantes, l'UMR 1064 CR2TI, le laboratoire CEISAM - UMR CNRS 6230 et l'Institut de recherche biomédicale Friedrich Miesher.

Du montage d'un projet de recherche jusqu'à sa clôture, le département promotion accompagne les équipes de recherche à toutes les étapes.

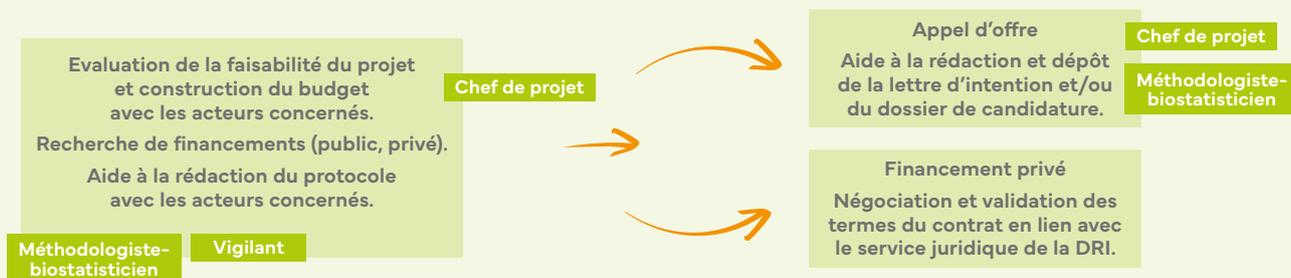
Le département promotion (responsable : Hélène Aublé) de la Direction de la Recherche et de l'Innovation (DRI) accompagne les projets de recherche interventionnels et non interventionnels dont le CHU de Nantes est promoteur (promotion interne). 80 personnes sont rattachées à ce département : chefs de projets, ARC de monitoring, vigilants, data-managers, méthodologistes biostatisticiens, cellules de recherche en soins primaires et paramédicaux.

Les équipes du département promotion accompagnent les investigateurs et leurs équipes (techniciens d'études cliniques, coordinateurs d'études cliniques,...) de leurs projets de recherche : du montage du projet jusqu'à la publication scientifique. Cet accompagnement se fait en collaboration avec les autres départements de la DRI (investigation et recherche translationnelle, gestion, partenariats et innovation), ainsi que les unités d'investigation clinique partenaires (pharmacie, imagerie, biologie, santé publique), et les structures supports en fonction de la recherche menée (Centre de Ressources Biologiques, Clinique des données, Tumorotheque, Unité de Thérapie Cellulaire et Génique). **Avant que le projet soit financé et mis en place, de nombreuses étapes sont nécessaires comme l'évaluation de la faisabilité, la construction du budget ou encore la rédaction du protocole. Il est donc nécessaire d'anticiper ces différentes phases en contactant le département promotion le plus tôt possible.**

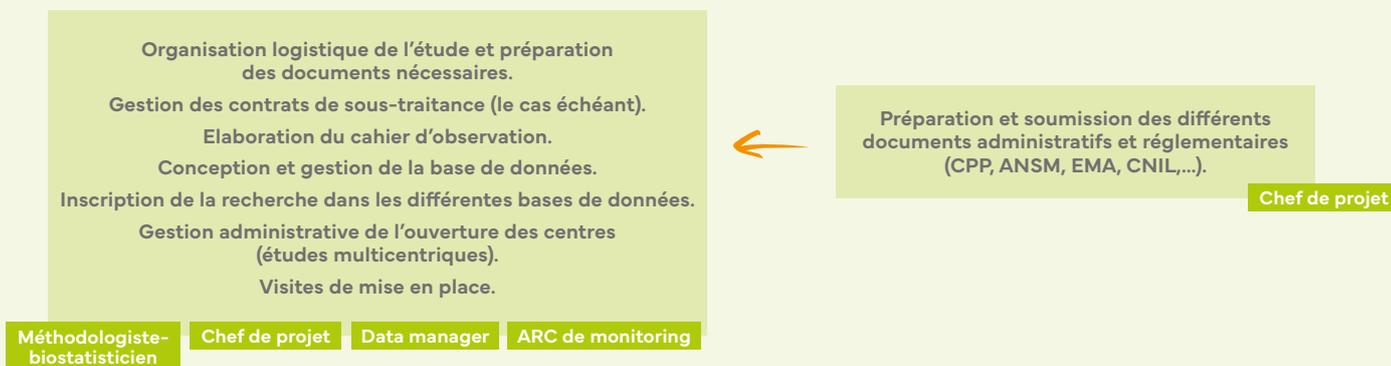
Pour les études interventionnelles : sandrine.renaud@chu-nantes.fr

Pour les études non interventionnelles et hors loi Jardé : zeineb.lamoureux@chu-nantes.fr

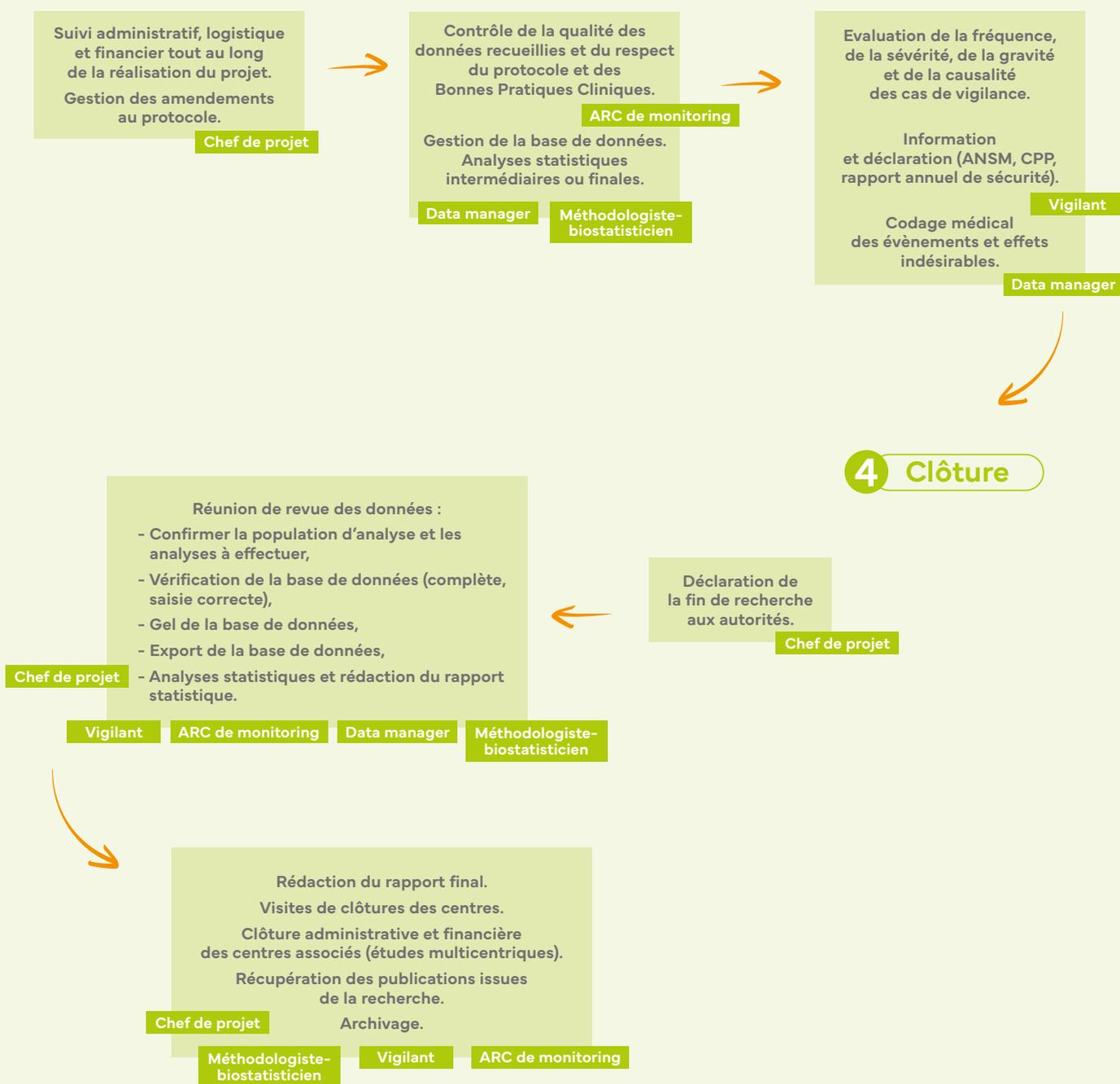
1 Montage du projet



2 Mise en place



3 Réalisation



Les projets de recherche spécifiques aux domaines paramédicaux et aux soins primaires sont accompagnés par deux cellules spécialisées dans ces domaines. **La cellule de recherche en soins paramédicaux** (coordonnateur : Thomas Rulleau) accompagne les équipes dans l'élaboration des protocoles, la soumission aux appels d'offre, la formation continue des professionnels et la publication des études paramédicales. **La cellule de recherche en soins primaires** (coordonnateur : Damien Fairier) accompagne à la structuration d'un pôle fédératif de soins primaires et suit spécifiquement les projets portant sur cette discipline.

Les Fédérations Hospitalo-Universitaires GenOMeds, PRECI CARE, et GO NASH

Les Fédérations Hospitalo-Universitaires (FHU) sont des projets de recherche, d'enseignement et de soins multi-sites visant à faire collaborer des hôpitaux, universités et unités de recherche autour d'une même thématique. En 2021, trois FHU portées par le CHU de Nantes ont été labélisées par le GCS HUGO en partenariat avec les Universités et AVIESAN : GenOMeds, PRECI CARE et GO NASH.

Les FHU ont plusieurs objectifs :

- Promouvoir l'excellence des soins au travers de l'innovation diagnostique ou thérapeutique,
- Structurer l'offre de soins de référence sur le territoire,
- Mettre l'accent sur la transversalité et le décloisonnement des disciplines au-delà du secteur santé dans le but de favoriser la recherche et l'innovation,
- Favoriser le continuum scientifique et médical entre recherche fondamentale et recherche clinique,
- Mettre en place des enseignements et des actions de formation à l'échelle interrégionale et nationale,
- Favoriser la diffusion des résultats auprès du grand public,
- Avoir un effet levier en favorisant la soumission à des appels à projets nationaux ou européens.

FHU PRECI CARE : Développer une médecine de précision en cardiologie pédiatrique et congénitale

Structurer un programme de référence sur la génétique des malformations cardiaques congénitales et des cardiomyopathies pédiatriques

Avec une incidence de 0.8 à 1%, les cardiopathies sont la première cause de malformation à la naissance. Les dernières décennies ont été marquées par des progrès considérables dans le dépistage et la prise en charge de ces pathologies. Plus de 90% des enfants nés avec une cardiopathie congénitale atteignent l'âge adulte, si bien que l'enjeu n'est plus de « survivre à » mais de « vivre avec une malformation cardiaque.

Dans cette perspective, la FHU PRECI CARE a pour objectifs (i) **de constituer de grandes cohortes et biocollections associées aux malformations cardiaques**, (ii) **d'identifier les facteurs de susceptibilité individuelle impactant la survenue ou l'évolution des cardiopathies congénitales et des cardiomyopathies** ; (iii) **d'identifier les facteurs de vulnérabilité et de protection du neuro-développement** ; (iv) **innover et délivrer une médecine de précision sur la période anténatale jusqu'à l'âge adulte, en**

traitant chaque patient de façon personnalisée ; (v) d'accélérer la formation et de diffuser les connaissances.

La FHU PRECI CARE est portée par le CHU de Nantes (Pr Alban Baruteau, cardiologue) et associe 20 équipes partenaires composées de 10 équipes médicales, 10 équipes de recherche sur 6 laboratoires, ainsi que 4 structures supports, 5 partenaires industriels, 4 structures associées et 8 équipes associées.

L'ambition de la FHU PRECI CARE est de structurer pour la prochaine décennie un programme de référence de visibilité internationale sur la génétique des malformations cardiaques congénitales et des cardiomyopathies pédiatriques, ainsi que sur le neuro-développement des enfants porteurs de malformation cardiaque, dans le but de développer un des premiers programmes européens de médecine cardiovasculaire de précision en pédiatrie et plusieurs innovations thérapeutiques, scientifiques et pédagogiques au bénéfice du patient.

Par le développement de nouveaux axes de soin, de recherche, de formation et de transfert technologique pour répondre à ces nouveaux enjeux de santé publique, la FHU PRECI CARE vise à structurer et à améliorer la qualité des soins dispensés tout au long du suivi aux patients porteurs d'une cardiopathie congénitale ou d'une cardiomyopathie pédiatrique, à positionner l'interrégion Grand Ouest au plus haut niveau médical et scientifique en cardiologie pédiatrique et congénitale, et à consolider son attractivité internationale.

La FHU GenOMedS : Faire reculer l'errance et l'impasse diagnostique chez les patients atteints de maladies rares

Du réseau GEM-EXCELL à la FHU GenOMedS

Le réseau GEM-EXCELL fédère toutes les forces génétiques du Grand Ouest. Structuré et labélisé en 2019 par le Groupement de Coopération Sanitaire des Hôpitaux Universitaires du Grand Ouest (GCS HUGO), GEM-EXCELL est un réseau d'excellence regroupant des experts des 5 CHU du Grand Ouest dans les domaines de la génétique et de la génomique. Il mutualise et fédère les moyens et les expertises de l'inter-région afin de développer et structurer les activités dans tous les domaines de la génétique et de la génomique au service de toutes les disciplines médicales.

En 2021, avec la participation de nombreux partenaires de l'inter-région, le réseau GEM-EXCELL a candidaté à l'appel d'offre FHU du GCS HUGO en déposant un projet intitulé GenOMedS (Génétique Omiques Médecine et Société). Le projet a été retenu et labélisé le 1^{er} Janvier 2022 par AVIESAN pour une durée de 5 ans.



La FHU GenOMedS

La FHU GenOMedS est coordonnée par le CHU de Nantes (Pr Stéphane Bézieau, chef du service de génétique médicale) et le CHU de Rennes (Pr Sylvie Odent, cheffe du service de génétique clinique). Son objectif est d'étudier l'impact des technologies « omiques » pour les personnes atteintes d'une maladie rare d'origine génétique (hors cancer) et leurs implications sur le plan sociétal. La FHU GenOMedS réunit des équipes médicales, des équipes de recherche, des industriels et des associations de personnes malades de l'inter-région. Au CHU de Nantes, le service de génétique médicale, la Plateforme d'Expertise Maladies Rares des Pays de La Loire (PRIOR), le Centre de Référence des Anomalies du Développement (CLAD-Ouest) et le Centre de diagnostic préimplantatoire sont engagés activement dans cette FHU.

L'ambition des partenaires de la FHU GenOMedS est :

- **D'améliorer le parcours de soins** des personnes atteintes de maladies rares d'origine génétique, du dépistage aux innovations thérapeutiques en passant par le diagnostic et l'accès aux soins ;
- **De contribuer à la production des connaissances et à la recherche** dans un champ médical en devenir ;
- **Et de favoriser un partage facilité des enseignements de la recherche vers les soins** pour permettre aux patients d'accéder plus rapidement aux technologies et thérapies innovantes.

Les axes de travail de la FHU GenOMedS



FHU GO NASH : Structurer un réseau multidisciplinaire pour améliorer la prise en charge des patients atteints de stéato-hépatique dysmétabolique

La stéatohépatite dysmétabolique non alcoolique (NASH : non-alcoholic steatohepatitis) est un enjeu majeur de santé publique, notamment en raison de sa forte prévalence et de ses complications sévères (cirrhose, cancer du foie). Cette maladie se caractérise par une accumulation de graisse dans les cellules hépatiques. Elle touche environ 1 adulte sur 5 en France. La FHU GO-NASH coordonnée par les CHU de Nantes (Pr Bertrand Cariou, endocrinologue) et d'Angers (Pr Jérôme Boursier, hépatologue) vise à **structurer un réseau transversal et multidisciplinaire afin de répondre aux enjeux scientifiques et aux besoins médicaux non satisfaits dans le domaine de la NASH.**

Soins

La prise en charge des patients atteints de la NASH est très hétérogène en raison des spécificités des différents acteurs de santé impliqués dans le parcours de soins. L'harmonisation des procédures, la création de plateformes de diagnostic, et la promotion des interactions entre les spécialités des partenaires de la FHU seront l'occasion de structurer des parcours de soins multidisciplinaires originaux, de l'enfance à l'âge adulte avec pour objectifs la prévention, le dépistage, la prise en charge précoce de la maladie, et l'éducation thérapeutique. Les parcours proposés seront également étendus aux soins primaires.

Recherche

Le projet de recherche de la FHU GO NASH s'inscrit dans une dynamique translationnelle. Ainsi, il a pour objectifs (i) d'identifier de nouvelles cibles moléculaires dans la physiopathologie de la NASH et de ses complications, et (ii) de développer la stratification non-invasive de la sévérité de l'atteinte hépatique, avec pour objectif la production de solutions et d'outils pour l'aide à la prise de décision médicale en pratique clinique. Ces outils seront également utilisés dans les cohortes disponibles pour mieux définir l'histoire naturelle de la maladie, notamment les relations entre sévérité de l'atteinte hépatique et complications extra-hépatiques de l'obésité, permettant ainsi de mieux cerner le pronostic global et d'élaborer une prise en charge personnalisée des patients de la NASH.

Enseignement

La forte prévalence de cette maladie implique de mieux identifier et améliorer la prise en charge de la NASH. Des actions de formation et de communication auprès des étudiants en biologie-santé, des professionnels de santé, des patients et du grand public sont conduites dans le cadre de ce projet.



Analyse de sensibilité : s'assurer de la fiabilité d'une évaluation médico-économique

L'analyse de sensibilité est un ensemble de méthodes utilisées à la dernière étape d'une Evaluation Médico-Economique (EME) et qui permet d'évaluer la robustesse du résultat de l'analyse de référence. Elle consiste à choisir certains paramètres pertinents, d'en faire varier la valeur, et de mesurer l'effet de cette variation sur le résultat de l'analyse. On peut choisir de faire varier par exemple le type de modèle s'il s'agit d'une modélisation, la méthodologie utilisée ou les hypothèses émises. En effet, ces éléments créent de l'incertitude.

Le guide méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande deux types d'analyses de sensibilité afin d'évaluer l'incertitude entourant les résultats : l'analyse de sensibilité déterministe et l'analyse de sensibilité probabiliste. L'analyse de scénario et l'analyse de seuil sont d'autres types d'analyses de sensibilité pour explorer ce type d'incertitude. L'analyse de scénario permet aussi de traiter d'autres types d'incertitudes. Elles seront toutes présentées dans les sections suivantes et accompagnées d'une illustration basée sur des études en vie réelle.

Analyse de sensibilité déterministe

Cette analyse consiste à faire varier une par une les valeurs des variables (Exemple : coût de production du traitement) considérées comme pertinentes et d'estimer la conséquence de ces variations sur les résultats. Dans ce cas, l'analyse est dite univariée. Il est aussi possible de faire varier plusieurs variables en même temps (analyse de sensibilité multivariée) selon le même principe (non présentée dans cette fiche). Une étape importante à effectuer avant cette analyse est de choisir les variables potentiellement les plus impactantes sur les résultats de l'étude. Le choix de ces dernières se fait sur la base d'une revue de la littérature, d'avis d'experts du domaine, d'études préliminaires, etc. Voici une illustration de ce principe basée sur une étude comparant un traitement innovant à un traitement standard permettant la cicatrisation d'une plaie chronique. Elle est présentée en Figure 1 :

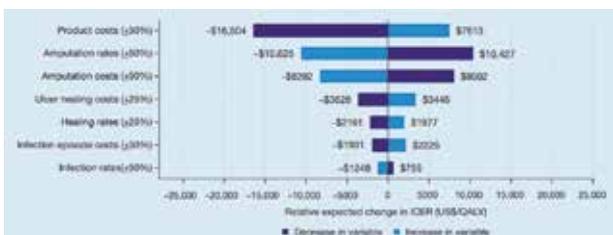


Figure 1 : Diagramme de Tornado (Analyse de sensibilité univariée)

En abscisse (Figure 1), est représentée la différence entre le Ratio Différentiel Coût-Résultat moyen de l'analyse principale (RDCR ou ICER : Incremental Cost-effectiveness Ratio, cf Fiche EME N°1, R de recherche n°14 Janvier 2014), représenté par la droite centrale fixée sur la valeur 0, et le RDCR obtenu suite à la variation de valeur de la variable potentiellement impactante.

Les variables sélectionnées sont présentées sur l'axe des ordonnées (à gauche) avec l'intervalle de valeurs testées (ex : +/-50% par rapport à la valeur initiale dans l'analyse principale). Elles sont classées sur le graphique de la plus impactante à la moins impactante sur le résultat de l'EME, ce qui lui donne sa forme « entonnoir » ou « Tornado ». Sur la figure 1, si la valeur des « products costs » est réduite de 50 %, le RDCR est diminué de 16 500\$/QALY et si la valeur des « products costs » est augmentée de 50%, le RDCR augmente de 7 613\$/QALY. Les RDCR ainsi calculés pourront ensuite être comparés à valeur sociétale choisie pour une unité d'efficacité (ex : 50 000 \$/année de vie en bonne santé) et aider les autorités de santé dans leur prise de décision concernant la diffusion du produit innovant.

Analyse de sensibilité probabiliste

Dans le cadre d'une analyse de sensibilité probabiliste, les paramètres de l'étude sont distribués aléatoirement selon des lois de probabilité prédéfinies et dans un intervalle de valeurs lui aussi prédéfini. Un tirage aléatoire des coûts et des résultats est réalisé au sein de ces distributions de probabilités et de ces intervalles de valeurs, permettant de calculer un nuage de points de RDCR représentés ci-dessous (Figure 2) :

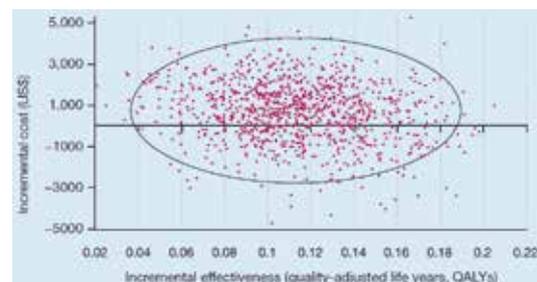


Figure 2 : Différents RDCR sortis à partir des paramètres aléatoires

¹ « Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS ».

² « Methods_for_health_economic_evaluations ».

³ Carter et Myntti. « Cost-Utility of a Biofilm-Disrupting Gel versus Standard of Care in Chronic Wounds: A Markov Microsimulation Model Based on a Randomised Controlled Trial ».

Le nuage de points, en figure 2, représente l'incertitude autour du RDCR moyen. L'ellipse en noir représente la zone où se trouve 95 % des RDCR, avec un coût incrémental (la différence de coût) entre les deux stratégies comparées compris entre -2 000 \$ et 4 700 \$ et une efficacité incrémentale (la différence d'efficacité) comprise entre 0,035 QALY et 0,190 QALY. Par la suite, une courbe d'acceptabilité est tracée.

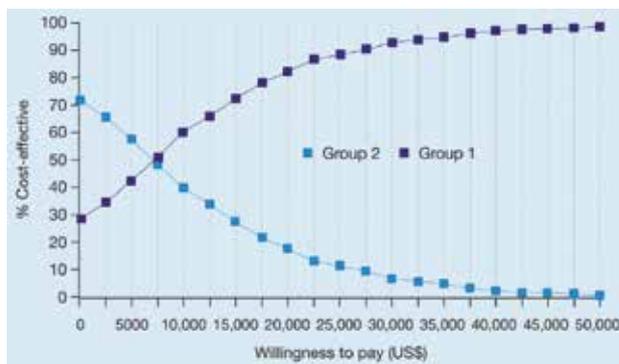


Figure 3 : Courbe d'acceptabilité

Sur la Figure 3, selon la Disposition A Payer (DAP) de la Société pour un QALY (en abscisse), la probabilité que le traitement soit coût-efficace (en ordonnée) varie. La courbe « group 1 » représente le groupe associé au traitement innovant et la courbe complémentaire (group 2) représente le groupe associé au traitement standard. Nous observons qu'à partir d'un certain point (le croisement des deux courbes, correspondant à une DAP de 7 500\$), la probabilité que la stratégie innovante soit coût-efficace est supérieure à 50%. Ces éléments sont transmis aux décideurs publics pour une aide à la décision d'allocation des budgets nationaux de santé.

Analyse de seuil

L'analyse de seuil quant à elle, consiste à déterminer la valeur seuil d'un ou plusieurs paramètres à partir de laquelle la conclusion de l'étude est différente. Au Royaume-Uni, le NICE (National Institute for Health and Care Excellence, équivalent de la HAS) a déterminé des valeurs seuils de DAP : lorsque le RDCR est en dessous de 20 000 £ ou au-dessus de 30 000 £, il est considéré que la stratégie de l'étude n'est pas coût-efficace. Une illustration de ce concept sera proposée dans la section suivante (cf. Tableau 1).

Analyse de scénario

Cette forme d'analyse de sensibilité teste le meilleur (coût faible et efficacité élevée) et le pire scénario (coût élevé et efficacité faible) d'une EME. Cette analyse explore de manière complète l'incertitude. Le résultat de l'étude est re-généré avec les nouveaux éléments associés à chaque scénario. Voici ci-dessous un exemple de ce type d'analyse, basé sur une étude comparant différentes prises en charge de patient souffrant de dépression, au Royaume-Uni :

	QALY*	Total costs (£)	ICER (£ per QALY)	Probability of Cost-Effectiveness		
				Threshold = £13,000 per QALY	Threshold = £20,000 per QALY	Threshold = £30,000 per QALY
i) Assuming acupuncture has the same cost as counselling (£65)						
Usual Care	0.558	524	-	0.15	0.06	0.03
Counselling	0.620	1,050	8,497	0.50	0.55	0.56
Acupuncture	0.617	1,073	Dominated	0.35	0.39	0.42
ii) Using depression related costs						
Usual Care	0.601	513	-	0.08	0.03	0.02
Acupuncture	0.659	853	5,819	0.61	0.58	0.54
Counselling	0.663	1,025	50,612	0.32	0.39	0.44
iii) Complete case analysis						
Usual Care	0.638	648	-	0.43	0.29	0.20
Acupuncture	0.682	1,121	10,979	0.57	0.70	0.79
Counselling	0.643	1,378	Dominated	0.01	0.01	0.01
iv) Population for which acupuncture is not appropriate						
Usual Care	0.604	958	-	0.21	0.09	0.05
Counselling	0.666	1,450	7,935	0.79	0.91	0.95

*Some of the differences with the base case results (Table 4) are because of the probabilistic nature of the calculations.

doi:10.1371/journal.pone.0113726.t006

Tableau 1 : Analyse de scénario et analyse de seuil.

Dans cette étude, 3 stratégies sont comparées : le traitement par l'acupuncture, le conseil et le soin usuel. Différents scénarios sont listés dans le Tableau 1 avec les résultats associés. En sus, nous avons l'analyse de seuil sur le RDCR ; les seuils sont choisis par le NICE. Il est à noter qu'en France, la HAS n'impose pas de seuil limite. Au même titre que les autres analyses présentées dans cette fiche, ces éléments sont fournis au décideur public afin de les éclairer dans leur prise de décision vis-à-vis de la diffusion d'un nouveau produit de santé.

Vous souhaitez réaliser une évaluation médico-économique, contactez-nous :

- Valéry-Pierre Riche :
valerypierre.riche@chu-nantes.fr
- Bari Rakotoarivelo :
baritiana.rakotoarivelo@chu-nantes.fr

⁴ « Pharmacoeconomics 2008; 26 (9): 733-744 ».

⁵ Spackman et al., « Cost-Effectiveness Analysis of Acupuncture, Counselling and Usual Care in Treating Patients with Depression: The Results of the ACUDep Trial ».

Les équipes
du CHU de Nantes
vous souhaitent
un bel été