

Ri² CHU ANGERS

Recherche Investigation Innovation

QUESTION DE RECHERCHE

Cervo : Chirurgie Éveillée du cerveau sous Réalité Virtuelle intégrée aux outils du bloc Opératoire

ACTUS

Quoi de neuf docteur ?
La loi Jardé !

PROJET DE RECHERCHE

MultiPAS : étude sur la réhabilitation améliorée en chirurgie hépatique

FICHE PRATIQUE

De l'idée au dépôt de brevet :
quelles démarches ?

PORTRAIT

Laurent Poiroux

EDITO



La recherche clinique a suivi, durant toutes ces dernières années, les évolutions philosophiques, éthiques et réglementaires de notre société. Et nos pratiques de soins en sont devenues l'aboutissement direct. Elles exigent une même rigueur, une même démarche évaluative, tout en s'inscrivant dans un grand respect de l'être humain et de son intégrité de sujet.

Pour illustrer ces propos, vous retrouverez dans *R²* des informations sur :

- La nouvelle loi de protection de la recherche (loi Jardé), que nous allons tenter de vous résumer au travers des réponses à vos questions.
- La recherche clinique paramédicale. Elle constitue le prochain défi à relever pour nos centres hospitaliers, car primordiale pour améliorer les pratiques et les soins. Laurent Poiroux, dont le dynamisme est reconnu dans ce domaine, viendra prochainement à votre rencontre dans les services du CHU pour discuter avec vous de la recherche dans les soins. Il va animer à partir de cette année 2017, la coordination du réseau « Recherche et innovation paramédicales » du Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation Grand Ouest.
- L'évaluation du Haut Conseil de l'Évaluation et de la Recherche pour l'Enseignement Supérieur (HCERES), qui met en avant l'excellence de notre structure de recherche et de ses diverses composantes, portée par les hommes et les femmes de la DRCI (Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation). Vous y trouverez aussi les six grands axes de recherche évalués par l'HCERES. Ils illustrent la force de la recherche clinique développée sur notre établissement, en lien avec la recherche fondamentale. Nous récoltons aujourd'hui les fruits du travail mis en place par les équipes de la DRCI et les responsables antérieurs, en particulier Amina Moussa et le Professeur Alain Mercat.

Je vous souhaite à tous une bonne lecture et finirai par cette pensée ancienne mais néanmoins toujours d'actualité, tirée d'un ouvrage d'Antoine-Marie Lemierre et qui commence par ces 2 vers « *Croire tout découvert est une erreur profonde ; C'est prendre l'horizon pour les bornes du monde* ».

Pr. Isabelle Pellier
Présidente du conseil scientifique
de la Délégation à la recherche clinique et à l'innovation

Comité de rédaction :

Pr. Pierre Abraham, Dr Cédric Annweiler, Léontina Boulay, Pr. Jérôme Boursier, Dr Julien Cassereau, Jean-Marie Chrétien, Pr. Marc-Antoine Custaud, Pr. Erick Legrand, Elsa Livonnet, Pr. Alain Mercat, Pr. Isabelle Pellier, Pr. Fabrice Prunier, Dr Aline Schmidt, Pr. Valérie Ugo.

Directeur de la publication : Yann Bubien

Rédacteur en chef : Pr. Isabelle Pellier

Rédacteur en chef adjoint : Jean-Marie Chrétien

Responsable de rédaction : Anita Rénier

Secrétaire de rédaction : Nolwenn Guillou

Ont participé à ce numéro :

Julien Barbleux, Frédéric Blazek, Jean-Marie Chrétien, Denise Jolivet, Pr. Philippe Menei, Dr Charline Miot, Pr. Isabelle Pellier, Laurent Poiroux, Pr. Audrey Rousseau.

Ri² CHU ANGERS

Rédaction : 4 rue Larrey - 49933 ANGERS cedex 9
Tél. : 02 41 35 53 33 - 02 41 35 77 05
directioncommunication@chu-angers.fr
ou recherche-clinique@chu-angers.fr
Revue tirée à 3 100 exemplaires et distribuée gratuitement au personnel du CHU d'Angers et aux médecins libéraux du Maine-et-Loire, Mayenne et Sarthe.

N° ISSN 2268-6835

Dépôt légal : Février 2017

Crédit photos :

Catherine Jouannet - Cellule audiovisuelle CHU Angers pour l'ensemble des photos à l'exception de : page 3, Photo de l'équipe du projet Cervo - page 4, imagerie de service pour le haut de page et collection personnelle pour la photos des investigateurs - page 8, imagerie de service.

Conception-réalisation et impression :

NICOLAS TSEKAS - nicolas.tsekas@orange.fr

Ce document est imprimé sur un papier 100% recyclé.

Cervo : Chirurgie Éveillée du cerveau sous Réalité Virtuelle intégrée aux outils du bloc Opératoire

Pr. Philippe Menei, chef du département de neurochirurgie

La chirurgie cérébrale chez un patient éveillé est couramment pratiquée dans une dizaine de centres en France, chez l'adulte mais aussi chez l'enfant comme au CHU d'Angers. Il s'agit d'intervention sur des tumeurs primitives du cerveau, mais aussi des métastases, des malformations vasculaires ou encore pour de la chirurgie de l'épilepsie.

En utilisant une électrode qui inactive transitoirement la zone cérébrale en contact, cette technique permet de cartographier les aires corticales et leurs connexions impliquées dans une tâche que le patient réalise durant l'opération. Les fonctions cartographiées en routine sont la motricité et le langage. D'autres fonctions sont plus rarement explorées soit par manque d'outils adaptés (l'exploration de l'espace et le champ visuel), soit parce qu'elles nécessitent des paradigmes complexes (comme les fonctions exécutives).

La réalité virtuelle (RV) est un domaine scientifique novateur interactif et immersif. Ses applications dans le domaine de la santé

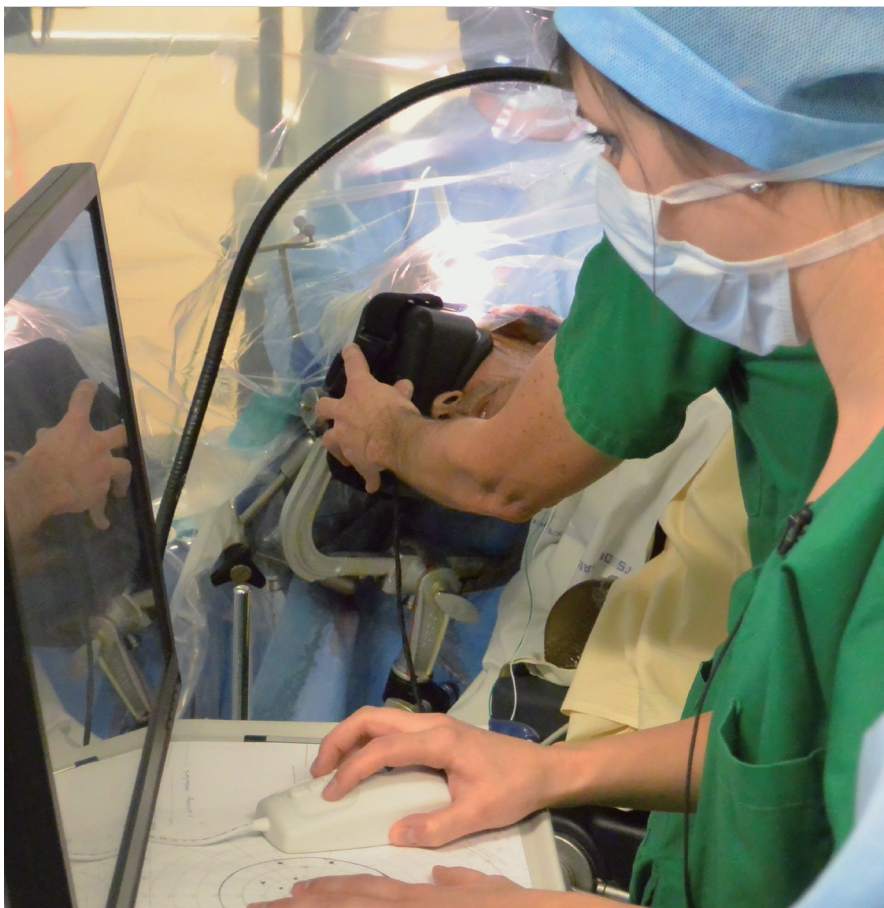
sont en pleine expansion, notamment dans le contexte de l'évaluation de la cognition mais également de l'exploration de la vision.

La RV permet de tester en per opératoire des fonctions complexes et donc de les épargner. C'est dans ce sens que le projet Cervo (Chirurgie Éveillée du cerveau sous Réalité Virtuelle intégrée aux outils du bloc Opératoire) a débuté en 2014. Collaboration entre les services de neurochirurgie et d'ophtalmologie du CHU, le Laboratoire de psychologie des Pays de la Loire et le laboratoire Interactions Numériques Santé Handicap (INSH) dirigé par Évelyne Klinger à l'ESEIA (École d'ingénieurs du monde numérique - Laval), le projet Cervo s'est depuis enrichi d'autres collaborations, dans le champ de la santé et de l'ingénierie.

L'objectif global est de développer un dispositif portable d'exploration des fonctions visuelles et cognitives, adapté à une utilisation au bloc opératoire de neurochirurgie, et d'explorer les possibilités hypno sédatives des tests développés pour application à tout type de chirurgie sous anesthésie loco-régionale.

L'exploration du champ visuel en per opératoire

Les faisceaux de substance blanche qui conduisent les informations visuelles des nerfs optiques (plus précisément des corps géniculés) aux aires intégratives corticales sont les radiations optiques. Elles peuvent être lésées durant toute chirurgie hémisphérique, même au niveau du pôle temporal en raison de leur trajet récurrent. Quand elles sont lésées, apparaît une amputation du champ visuel. Ce déficit, quand il est complet, peut être compensé par le patient quand il tourne la tête, il a néanmoins un important retentissement social, puisqu'il peut entraîner par exemple une incapacité légale de conduire. Le but en neurochirurgie est maintenant de réaliser



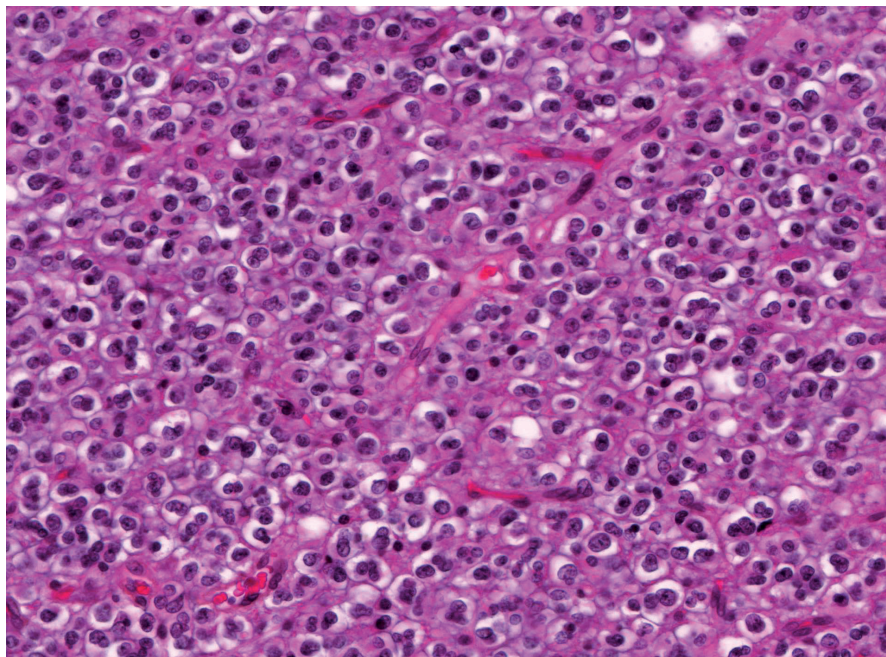
la résection tumorale en préservant les fonctions compatibles avec une qualité de vie acceptable. Il n'y a actuellement pas de test fiable, ni simple, pour l'exploration du champ visuel au bloc opératoire.

L'équipe du projet Cervo a donc développé un programme qui, injecté dans des lunettes de réalité virtuelle, permet de tester rapidement le champ visuel d'un patient alors que le neurochirurgien opère dans des régions proches des radiations optiques. Le programme est piloté par un orthoptiste, en coordination avec le neurochirurgien lorsque celui-ci stimule les zones sous corticales proches des radiations optiques. La première application compassionnelle a été réalisée avec succès fin janvier 2016 chez un patient qui avait perdu un œil pour des raisons oculaires.

Exploration de l'attention spatiale et de la stratégie d'exploration de l'espace

L'attention spatiale et la stratégie d'exploration visuelle sont préférentiellement localisées, chez le droitier, dans l'hémisphère droit, plus précisément dans la jonction pariéto-temporale, mais aussi dans le lobe frontal avec une voie de connexion importante à travers le faisceau longitudinal supérieur et le faisceau occipito-frontal inférieur.

Quand le réseau de l'attention spatiale est atteint (par un AVC ou dans les suites d'une chirurgie), apparaît un handicap important qui est l'héminégligence spatiale. Il est maintenant bien établi qu'il existe une double dissociation d'une part entre négligence personnelle et extra-personnelle et d'autre part entre négligence pour l'espace proche et pour l'espace lointain. Il existe de plus des négligences centrées sur l'espace ou



Oligodendrogliome anaplasique (grade III de l'OMS 2016). Infiltration du parenchyme cérébral par des cellules tumorales aux noyaux arrondis cernés d'un halo clair (aspect en "nid d'abeilles"), caractéristique de ce type de gliome diffus. Coloration par l'hémalum-éosine-safran.

le champ, et d'autres centrées sur l'objet. L'héminégligence est classiquement étudiée par des tests neuropsychologiques comme les tests de bissection de lignes ou de barrage d'objet. Cependant ces tests "papier crayon" sont limités et difficiles à utiliser en condition chirurgicale. La réalité virtuelle (RV) va permettre d'explorer en per opératoire ces différents aspects, en engageant le patient dans des activités fonctionnelles plus ou moins interactives et parfaitement contrôlées.

Rôle antalgique de la réalité virtuelle

L'exploration visuelle de l'espace fait intervenir préférentiellement l'hémisphère droit, or il existe des hypothèses reliant

l'activation de l'hémisphère droit et les états de conscience modifiée. L'équipe du projet Cervo va explorer les possibilités que des programmes de RV, du type de ceux développés pour l'exploration visuelle de l'espace, puissent être utilisés, au prix de modifications minimales, à des fins hypno-analgésiques et/ou hypno-sédatives, pour tout type de chirurgie sous anesthésie locorégionale.

Validation clinique

Après une étude pilote sur l'exploration per opératoire du champ visuel*, l'équipe de recherche a dessiné une étude de tolérance des lunettes de réalité virtuelle en chirurgie cérébrale éveillée. Cette étude de phase I va évaluer en critère principal la tolérance, chez des patients immergés dans un monde virtuel, des tests usuels sur le langage, mais en 3D et entrecoupés de séquences "relaxantes". L'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament) et le CPP (Comité de protection des personnes) ayant donné leur autorisation, l'étude va débuter. ■

*Mazerand E, Le Renard M, Hue S, Lemee J-M, Klinger E, Menei P. Intraoperative Subcortical Electrical Mapping of the Optic Tract In Awake Surgery Using Virtual Reality Headset. World Neurosurg. 2016 Oct 15.



De gauche à droite : Gwenaëlle Soulard, attachée de recherche clinique, Pr. Philippe Menei, chef du département de neurochirurgie, Dr Eveline Klinger, Laboratoire Interactions Numériques Santé Handicap de l'École d'ingénieurs ESIEA.

MultiPAS : étude sur la réhabilitation améliorée en chirurgie hépatique

Julien Barbieux, interne dans le service de chirurgie digestive

La réhabilitation améliorée correspond à une nouvelle manière de prendre en charge les patients en chirurgie. Débutée dans les années 90, elle s'appuie sur des nouvelles thérapies et combinaisons de soins visant à réduire la durée de la convalescence post-opératoire, la morbidité, la durée d'hospitalisation, mais aussi le coût global des soins. En effet, le stress opératoire et l'atmosphère hypercatabolique qui l'entoure sont sources de complications.

Dans ces approches de réhabilitation améliorée, le principe est de lutter par un ensemble d'actions contre ce stress chirurgical qui induit un hypermétabolisme et un hypercatabolisme post-opératoire. L'objectif est de maintenir un état d'homéostasie péri-opératoire par l'association d'un ensemble de mesures (réduction du jeun, réalimentation précoce, anesthésie optimisée, mobilisation précoce...) dans une approche multidisciplinaire.

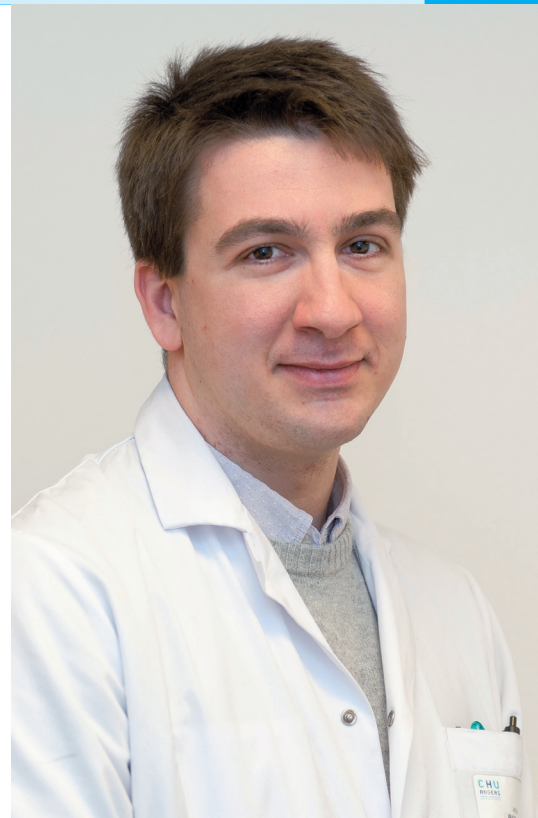
Plusieurs publications depuis 2008 ont vu le jour à propos de la chirurgie hépatique et des programmes de réhabilitation améliorée. Ces travaux ont montré que cette réhabilitation était faisable et sûre. Cependant, il n'existe pas actuellement de données françaises concernant l'évaluation

de ces pratiques en chirurgie hépatique.

Le projet MultiPAS porté par le CHU d'Angers est la première étude française comparant l'efficacité d'un programme de réhabilitation améliorée en chirurgie hépatique par rapport aux soins conventionnels prodigués usuellement. Il s'agit d'un essai pilote, contrôlé, randomisé avec deux bras parallèles : un bras réhabilitation améliorée et un bras soins conventionnels. L'objectif principal est de comparer l'efficacité de la mise en place d'un programme de réhabilitation améliorée après chirurgie hépatique par rapport à la prise en charge conventionnelle. Il est attendu une diminution de la durée d'autonomisation en faveur du groupe réhabilitation améliorée de 48 heures.

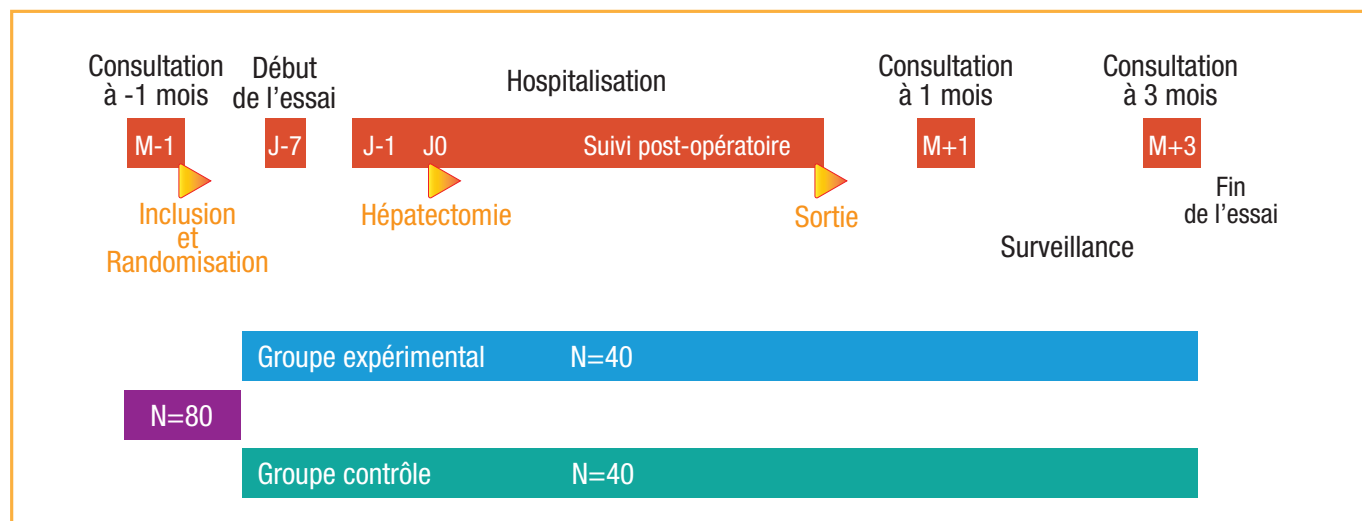
Le projet MultiPAS a été monté pendant le Master 2 réalisé au cours de mon internat de chirurgie digestive. Ce projet a bénéficié de l'expertise, au CHU, de la Maison de la Recherche lors de sa conception puis du Centre de Recherche Clinique pour sa mise en place et son bon déroulement. MultiPAS a franchi le cap des 25 inclusions sur les 80 attendues.

En cas de résultats probants, ces principes seraient appliqués à l'ensemble des hépatectomies. Secondairement,



Julien Barbieux

il conviendrait de réaliser un travail de plus grande ampleur (PHRC) démontrant l'efficacité des prises en charge de réhabilitation améliorée en chirurgie hépatique. ■





Quoi de neuf docteur ? La loi Jardé !

Frédéric Blazek, juriste au CHU d'Angers

Avec le décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016, la loi Jardé entre en application. Auparavant, seules les recherches biomédicales et les soins courants étaient réglementés. Désormais, toutes les recherches impliquant la personne humaine seront encadrées par le code de la santé publique, qu'elles soient interventionnelles ou non, et seront soumises aux Comités de Protection des Personnes (CPP*).

les actes pratiqués et les produits utilisés le sont de manière habituelle (catégorie 3). Les recherches impliquant la personne humaine sont des recherches, prospectives, organisées et impliquant la participation des patients ou des volontaires sains. Certaines de ces recherches peuvent être dirigées par des non-médecins.

Un nouveau dispositif de soumission : tirage au sort des CPP

Le promoteur soumettra le projet au CPP* attribué aléatoirement par la Commission nationale des RIPH*. Cette nouvelle instance est chargée de la coordination, de l'harmonisation et de l'évaluation des

pratiques des CPP. Pour les RNI, le CPP sera en charge de réaliser le travail effectué antérieurement par le CCTIRS* concernant la protection des données nominatives.

Consentement écrit ? Exprès ? Information ?

Le consentement libre et éclairé doit être recueilli par écrit pour les recherches de catégorie 1. Pour les recherches avec risques et contraintes minimales (catégorie 2), c'est le consentement "exprès" qui prévaut, celui-ci peut être exprimé oralement. Pour les RNI, le participant est informé de l'objet de l'étude et de la possibilité de s'opposer à la recherche et au traitement de ses données.

Quelle est la définition d'une recherche impliquant la personne humaine (RIPH) ?

La loi Jardé distingue les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle (catégorie 1), les recherches interventionnelles avec des risques et contraintes minimales (catégorie 2) et les recherches non interventionnelles (RNI) dans lesquelles tous

* GLOSSAIRE

CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé

CEREES : Comité d'Expertise pour les Recherches, les Études et les Évaluations dans le domaine de la Santé

CIL : Correspondant Informatique et Libertés

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CNRIPH : Commission Nationale des Recherches Impliquant la Personne Humaine

CPP : Comité de Protection des Personnes

INDS : Institut National des Données de Santé

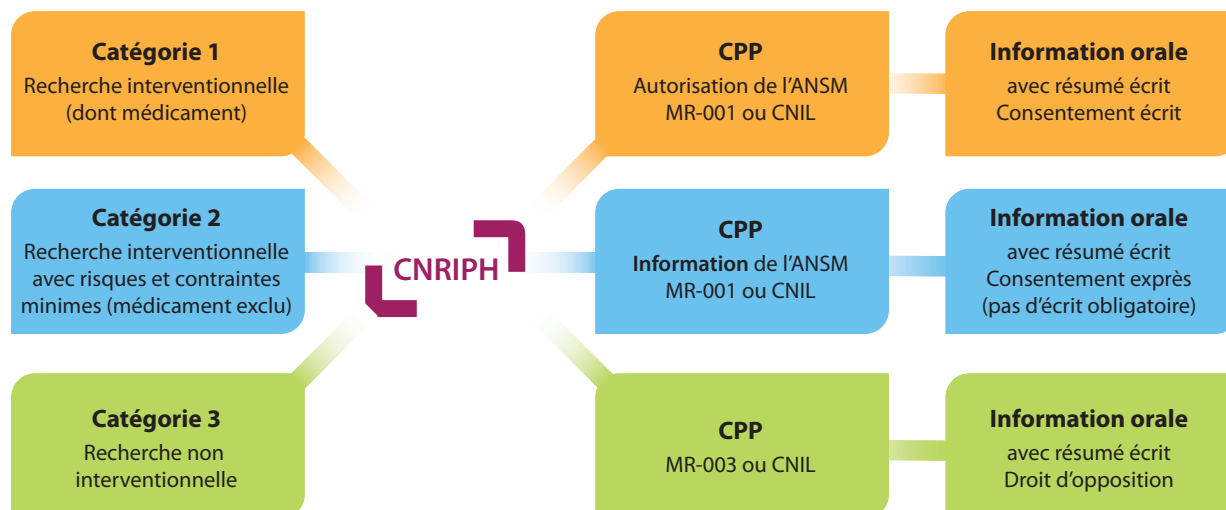
RIPH : Recherches Impliquant la Personne Humaine

Urgence vitale : une nouvelle notion à prendre en compte

Pour les inclusions en situation d'urgence vitale, il est possible de déroger à l'obtention du consentement initial. Cette possibilité doit être argumentée dans le protocole et validée

par le CPP. Dès que possible l'intéressé(e), la famille ou la personne de confiance reçoit l'information et exprime son consentement pour la poursuite éventuelle de la recherche. À tout moment, l'opposition à l'utilisation des données est possible. ■

Pour publier dans les meilleures revues, il ne faut pas oublier d'enregistrer toutes les RIPH sur ClinicalTrials.gov



QUESTIONS À :

Denise Jolivot, responsable de la cellule promotion

Jean-Marie Chrétien, responsable de la cellule gestion des données et évaluation ; correspondant informatique et libertés adjoint pour la recherche

Ri² : Qu'est-ce que la nouvelle loi Jardé change pour les investigateurs ?

Denise Jolivot : Pour les recherches interventionnelles (catégories 1 et 2), les changements concernent surtout les équipes promotion en charge de l'instruction des dossiers au sein des DRCI. Pour les RNI (recherches non interventionnelles), souvent réalisées dans le cadre d'une thèse ou d'un mémoire de DES/DESC, il faudra davantage d'anticipation de la part des investigateurs pour préparer les dossiers.

Ri² : Un projet de thèse comportant une étude sur données rétrospectives, mené uniquement au CHU, est-il encadré par la nouvelle réglementation ?

J-M.C. : Jusqu'à aujourd'hui, ce type d'étude relevait d'une déclaration normale auprès de la CNIL* ou d'un enregistrement dans le registre du CIL*. D'après l'article 53 de la loi informatique et liberté (mise à jour de nov. 2016), cela ne devrait pas changer. Mais, les discussions préalables à la publication des décrets concernant l'INDS* et le CEREES* laissent à penser que toutes ces études devront être soumises ou enregistrées auprès de l'INDS. Les décrets à venir préciseront ce point.

Ri² : Dans le cadre d'une étude sur données existantes, des questionnaires sont remplis par les patients pour connaître leur devenir. La nouvelle réglementation s'applique-t-elle ?

D.J. : Oui, il s'agit d'une étude de catégorie 3 qui sera soumise au CPP* car les nouvelles données sont fournies par le patient.

Ri² : Que prévoit la réglementation pour les patients qui décèdent

suite à une inclusion en situation d'urgence vitale avant d'avoir pu recueillir un consentement ou informer la famille ou la personne de confiance ?

J-M.C. : Bien que ce cas ne soit pas explicitement prévu par la loi, les règles concernant l'information nécessitent d'informer la famille du patient ou la personne de confiance sur l'inclusion dans la recherche afin de donner à celle-ci la possibilité de s'opposer au traitement des données.

Ri² : Les différentes instances auront-elles la capacité de traiter tous les projets ?

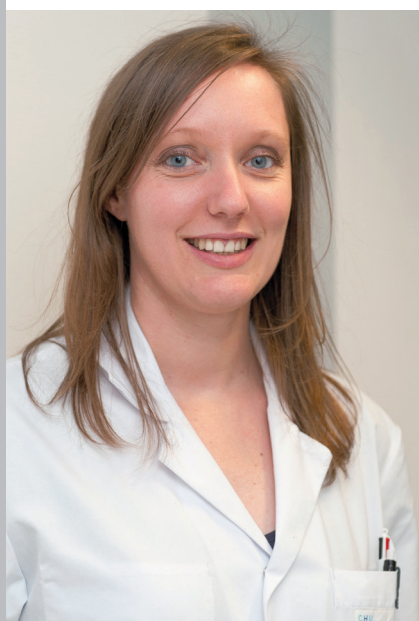
D.J. : La charge de travail des équipes de promotion et des CPP va être alourdie. Même avec un processus allégé, les RNI représenteront un volume important de travail.

J-M.C. : Je suis inquiet de la capacité de l'INDS et du CEREES à traiter les études sur données. Avec environ 8 000 nouveaux internes par an dont la moitié en médecine générale, et une activité de recherche en croissance, 3 000 à 6 000 dossiers par an pourraient être soumis. Il faut espérer que les études sur données monocentriques fassent uniquement l'objet d'un enregistrement auprès de l'INDS.



Le rôle des cytokines de l'immunité innée dans l'infection par le virus de l'hépatite C

Dr Charline Miot - Chef de clinique-assistant hospitalo-universitaire - Laboratoire d'immunologie et allergologie



Dr Charline Miot

L'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) est un problème de santé publique. Cette infection est responsable de pathologies hépatiques sévères, en particulier d'une fibrose hépatique qui peut évoluer vers une cirrhose et mettre en jeu le pronostic vital.

Une équipe de recherche du CHU centre ses travaux sur la biologie du système immunitaire inné, en particulier sur les médiateurs solubles. Elle s'intéresse au rôle de deux cytokines de l'immunité innée encore peu étudiées, l'interleukine 26 (IL-26) et l'interleukine 34 (IL-34), dans l'infection virale chronique par le VHC.

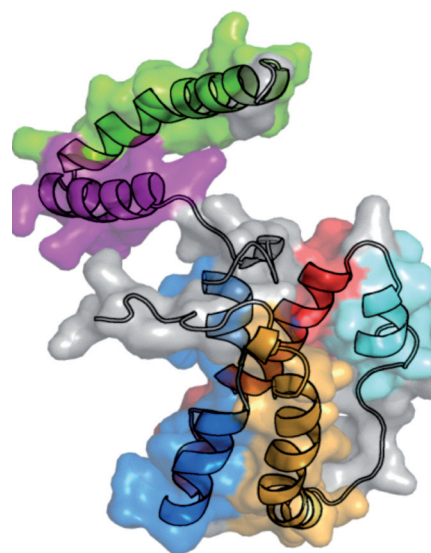
Le groupe de chercheurs a observé une élévation des taux sériques d'IL-26 chez les patients atteints d'hépatite C chronique, ainsi qu'une expression accrue de l'IL-26 dans les lymphocytes T des patients comparativement à des sujets sains. Par ailleurs, il a montré que l'IL-26 participe à la réponse antivirale contre l'infection

par le VHC, en activant les cellules Natural Killer (NK) qui sécrètent alors des interférons de type I et sont capables de tuer des hépatocytes infectés par le VHC. Ces résultats mettent en évidence des propriétés antivirales originales de l'IL-26 dans l'immuno-surveillance vis-à-vis de l'infection par VHC.

Concernant l'IL-34, l'équipe a mis en évidence une augmentation des taux sériques d'IL-34 chez les patients infectés par le VHC ainsi qu'une corrélation entre ces taux et le stade de fibrose hépatique. Sécrétée par les hépatocytes infectés par le VHC, l'IL-34 induit l'expression, par les macrophages, de facteurs pro-fibrosants qui activent les cellules stellaires hépatiques responsables de la génération de la fibrose hépatique. Ces résultats mettent en évidence le rôle de l'IL-34 dans la fibrose hépatique induite par l'infection par le VHC.

Ce travail du groupe de recherche a permis de préciser le rôle de deux cytokines de l'immunité innée dans l'infection par le VHC, et d'ouvrir de nouvelles voies d'exploration dans l'étude des altérations du système

immunitaire inné au cours des infections virales chroniques. Une collaboration établie avec le service d'hépto-gastro-entérologie et le laboratoire de virologie du CHU, ainsi qu'avec l'unité Inserm 966 dirigée par le Pr. Roingeard (CHU de Tours) a permis d'obtenir ces résultats. ■



Modélisation en 3D de l'IL-26.

À PROPOS DE L'ÉTUDE

Équipe de recherche : Pr. Pascale Jeannin (laboratoire d'immunologie et unité Inserm 892), Dr Yves Delneste, Dr Laurence Preisser et Dr Etienne Foucher (unité Inserm 892), Pr. Paul Calès et Dr Isabelle Fouchard-Hubert (service d'hépto-gastro-entérologie), Pr. Françoise Lunel-Fabiani et Dr Hélène Le Guillou (laboratoire de virologie), Pr. Philippe Roingeard et Dr Elodie Beaumont (unité Inserm 966, Tours).

IL-26 is overexpressed in chronically HCV-infected patients and enhances TRAIL-mediated cytotoxicity and interferon production by human NK cells. Miot C, Beaumont E, Duluc D, Le Guillou-Guillemette H, Preisser L, Garo E, Blanchard S, Hubert Fouchard I, Crémion C, Lamourette P, Fremaux I, Calès P, Lunel-Fabiani F, Boursier J, Braum O, Fickenscher H, Roingeard P, Delneste Y, Jeannin P. Gut. 2015;64(9):1466-75.

IL-34 and macrophage colony-stimulating factor are overexpressed in hepatitis C virus fibrosis and induce profibrotic macrophages that promote collagen synthesis by hepatic stellate cells. Preisser L, Miot C, Le Guillou-Guillemette H, Beaumont E, Foucher E-D, Garo E, Blanchard S, Frémaux I, Croué A, Fouchard I, Lunel-Fabiani F, Boursier J, Roingeard P, Calès P, Delneste Y, Jeannin P. Hepatology. 2014;60(6):1879-90.

De l'idée au dépôt de brevet : quelles démarches ?

Une idée, une intuition, à l'occasion d'un projet de recherche ou dans le cadre des activités de soin peut-elle faire l'objet d'un dépôt de brevet ?

Le brevet est un droit de propriété immatériel, associé aux créations techniques ; il protège une solution technique suffisamment décrite à un problème technique bien identifié ; il peut s'agir d'un produit, d'un procédé ou d'une application.

En France, les premières lois modernes sur le brevet datent de 1791 avec une philosophie toujours d'actualité : l'inventeur partage sa nouvelle invention avec la collectivité, en contrepartie, il bénéficie d'un droit d'interdire son exploitation à tout tiers non autorisé : ce monopole d'exploitation est limité dans le temps : généralement 20 ans à partir de la date de dépôt de la demande de brevet.

Quels sont les critères de brevetabilité ?

La demande de brevet est délivrée par une administration (INPI* en France) sous condition de l'examen favorable de trois critères :

- l'invention est nouvelle ; c'est le cas si elle n'est pas comprise dans l'état de la technique, c'est-à-dire toutes les connaissances qui ont été rendues accessibles au public à une échelle mondiale avant le dépôt de la demande de brevet, par tout moyen ;
- l'invention est susceptible d'application industrielle : elle peut faire l'objet d'une

fabrication dans un domaine industriel, quel qu'il soit ;

- l'invention présente un caractère inventif ; ce dernier critère est rempli lorsque pour un homme du métier elle ne découle pas de manière évidente de l'état de la technique ; des caractéristiques inattendues ou des effets surprenants de procédés ou produits sont des indices de l'activité inventive. À noter que l'homme du métier est une personne fictive, certes omnisciente, mais dotée des qualifications normales d'un expert.

Prêts à publier ses résultats de recherche ou observations pratiques ? Prêts à déposer un brevet ?

Breveter et publier ne sont pas deux démarches incompatibles, mais il y a un ordre à respecter : breveter d'abord, publier ensuite.

Attention, dans le cas d'une collaboration avec des partenaires académiques et/ou privés : ceux-ci peuvent être associés à la rédaction du protocole de recherche à l'origine de l'idée de brevet, à sa mise en œuvre (prêt de matériel, fourniture de médicament, etc.) ou à la rédaction de la publication. À chacune de ces étapes il faut veiller au respect de la confidentialité de l'idée de brevet : toute divulgation, à l'occasion d'un congrès, dans un journal, dans un mémoire ou thèse accessible en bibliothèque, sur la page ClinicalTrials.gov, etc., avant le dépôt du brevet, la ferait considérer comme faisant partie de l'art antérieur.

Combien coûte un brevet ?

En France le coût moyen est de 6 000 € ; pour une protection dans 8 pays européens il faut compter entre 29 000 € et 35 000 €.

En pratique : la DRCI* et ses partenaires, dont la SATT* OUEST Valorisation, sont à disposition des hospitaliers pour étudier la brevetabilité de leurs résultats et les guider à tout moment : de la présentation de l'idée de brevet jusqu'à sa matérialisation et son transfert.

En effet, l'hôpital n'a pas vocation à fabriquer ou mettre sur le marché un produit. Il faut pour cela identifier le bon partenaire. Avoir un titre de propriété industrielle, c'est avoir un moyen de garantir au fabricant un retour sur l'investissement, aux utilisateurs finaux l'accès à des soins de qualité et aux professionnels de santé la reconnaissance de leur capacité d'innovation.

* GLOSSAIRE

INPI : Institut National de la Propriété Industrielle

DRCI : Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation

SATT : Société d'Accélération de Transfert de Technologie



Conception
étude de
brevetabilité

Déclaration
d'invention

Faisabilité

Dépôt du
brevet

Maturation
prototypage

Transfert
évaluation en
recherche clinique

RÉSULTATS DES APPELS D'OFFRE 2016

Ces derniers mois auront été marqués par une forte actualité en matière de recherche au CHU. Fin décembre, les 3^{es} Journées franco-phones de la recherche en soins ont attiré à Angers plus de 400 congressistes autour du thème "Les nouvelles technologies en santé, un outil au service de la recherche". Un succès qui confirme la place centrale qu'occupe le CHU dans cette discipline paramédicale en pleine croissance. Ces derniers mois ont également été ceux des résultats des appels d'offres internes, nationaux et interrégionaux. Douze jeunes chercheurs angevins ont ainsi bénéficié du soutien de l'établissement dans leur projet de recherche, pour une enveloppe globale de 250 000 €. Neuf projets médicaux et trois projets paramédicaux, tous ont été présentés aux hospitaliers à l'occasion d'une soirée organisée le 18 janvier au CHU. Le CHU est également représenté parmi les lauréats de l'appel d'offre DGOS 2016, avec un PHRIP, deux PHRC interrégionaux retenus et un PRT-K co-financé par la DGOS et l'Inca.

Résultats de l'appel d'offre interne

Investigateurs	Projets de recherche
9 projets médicaux	
Dr Chadi Abbara <i>Praticien Attaché - Pharmacologie</i>	Étude pharmacologique ancillaire du protocole BIG-1 - Évaluation de l'intérêt d'un suivi pharmacologique thérapeutique de l'idarubicine, daunorubicine et cytarabine dans les leucémies aiguës myéloïdes
Dr Vanessa Bellœil <i>PH - Gynécologie obstétrique</i>	Étude Algomusic - Impact de la musicothérapie sur le soulagement de la douleur lors des interruptions volontaires de grossesse par aspiration sous anesthésie locale
Dr Loïc Bière <i>MCU-PH - Cardiologie</i>	Étude METABOL-MI - Recherche de biomarqueurs du remodelage cardiaque post-infarctus par une approche métabolomique
Dr Pierre Bigot <i>MCU-PH - Urologie</i>	Rôle de la protéine BHLHE41 dans le carcinome rénal à cellules claires
Philippe Codron <i>Interne - Neurologie</i>	Implication du métabolisme énergétique et protéique dans les formes sporadiques de sclérose latérale amyotrophie
Pr. Géraldine Gascoin <i>PU-PH - Réanimation et médecine néonatales</i>	SMOOTHIE (Surgery Morbid Obesity Health Imbalanced) - Obésité maternelle et programmation fœtale : effet de l'obésité maternelle et/ou de la chirurgie bariatrique sur la croissance et l'équilibre nutritionnel de l'enfant
Benoît Gobron <i>Interne - Rhumatologie</i>	INCREMOS : incrélines et remodelage osseux. Étude pilote pour estimer la concentration physiologique des incrélines chez le sujet sain
Naïg Gueguen <i>Ingénieur - Biochimie génétique</i>	Étude de l'impact thérapeutique de l'acide nicotinique sur les fibroblastes de patients présentant un déficit en complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale
Dr Damien Luque Paz <i>AHU - Hématologie biologique</i>	Étude des mutations associées à la transformation leucémique dans les syndromes myéloprolifératifs
3 projets paramédicaux	
Yoakim Furon <i>Kinésithérapeute - Chirurgie cardiaque</i>	Effets de l'entraînement des muscles inspiratoires (EMI) en préopératoire de chirurgie cardiaque sur la réponse inflammatoire systémique post-opératoire
Flavie Laurieux <i>IDE - Réanimation médicale</i>	Projet Œsophage Nurse (ON) - Mise en place et évaluation d'un programme d'éducation destiné à former les infirmiers et infirmières de réanimation à la pression oesophagienne
Anaïs Moreau <i>IDE - Psychiatrie et addictologie</i>	ALEXART - Impact de l'Art-thérapie sur l'alexithymie chez les personnes ayant un trouble à l'usage d'alcool

Résultats des appels d'offre nationaux et inter-régionaux

Investigateurs	Projets de recherche
3 projets médicaux	
Pr. Isabelle Pellier <i>Oncopédiatrie - (national)</i>	EXOCare - Recherche par exome de nouveaux gènes de prédisposition aux cancers rares chez l'enfant
Dr Aurélien Venara <i>Chirurgie viscérale (inter-régional)</i>	FATGLue : Étude comparant le traitement des fistules anales par injection de graisse versus collage
Dr Pierre-Emmanuel Bouet <i>Gynécologie obstétrique (inter-régional)</i>	CONFIRM : Conversion des Fécondations In Vitro en Inséminations Intra-Utérines en cas de mauvaise réponse à la stimulation ovarienne. Étude prospective randomisée multicentrique
1 projet paramédical	
Benjamin Pilleron <i>IDE - Urgences (national)</i>	SOCIALSORTING : Identification des processus de catégorisation sociale lors de l'accueil du patient par l'Infirmier Organisateur de l'Accueil lors de son activité de triage au sein des urgences et impact sur la prise en charge des patients

La recherche au CHU d'Angers évaluée par le Haut Conseil de l'Évaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur

En 2011-12, l'activité de recherche des CHU a fait l'objet d'une première évaluation expérimentale qui portait sur 4 établissements (Lille, Toulouse, Nancy et les hôpitaux du périmètre Versailles Saint-Quentin). Cette évaluation globale des établissements n'avait pas été porteuse de beaucoup d'enseignements compte tenu de la très grande hétérogénéité de l'organisation de ces établissements et de la difficulté pour le HCERES (Haut Conseil de l'Évaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur) d'appréhender le fonctionnement des CHU. L'expérimentation n'avait pas eu de suite faute d'un accord entre le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche et celui de la santé.

En 2015, le HCERES a proposé aux CHU et Centres de lutte contre le cancer (CLCC) volontaires des régions de la vague B (Normandie, Bourgogne, Franche-Comté, Auvergne, Pays de Loire, Bretagne) de participer à une nouvelle évaluation expérimentale de l'activité de recherche clinique menée en leur sein. Comme la plupart des CHU de la vague B, les 4 CHU concernés dans le GIRCI HUGO (Angers, Brest, Nantes et Rennes) ainsi que l'Institut de Cancérologie de l'Ouest ont donné leur accord et rendu leur dossier d'auto-évaluation mi-décembre 2015.

Cette évaluation de la période 2010 - juin 2015 portait sur :

- l'établissement et sa stratégie de recherche,
- les moyens d'appui à la recherche et à l'innovation,
- les axes de recherche appliqués aux soins et à l'offre de soins.

Les unités d'établissement public à caractère scientifique et technologique (Inserm, CNRS) qui font l'objet d'une évaluation spécifique par le HCERES n'étaient pas concernées.

Cet exercice a été l'occasion de rendre plus visibles les principaux axes de recherche clinique appliqués aux soins de notre établissement. Les 6 axes soumis à l'évaluation l'ont été sur la base de l'excellence de leur production scientifique (Nb et % de rang AB).

Les forces du site Santé



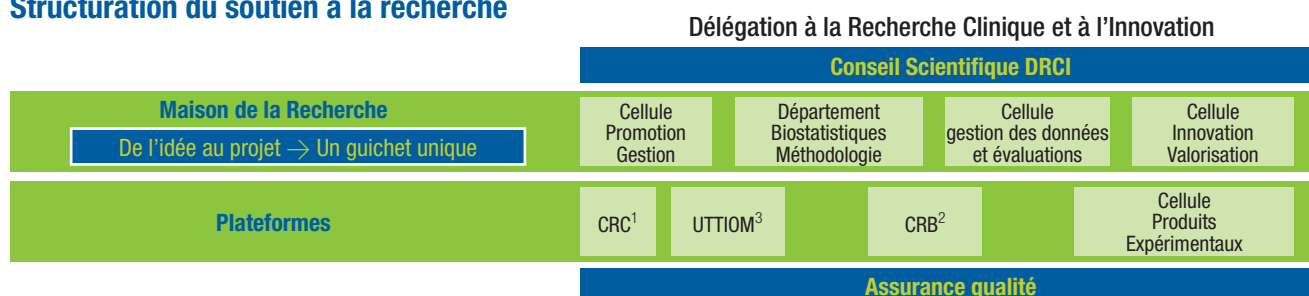
L'évaluation s'est déroulée mi-mai 2016. Elle a souligné la cohérence de la réorganisation des pôles de l'établissement par rapport aux 6 axes identifiés et aux 11 laboratoires de la Structure fédérative de recherche Interaction cellulaires et applications thérapeutiques (SFR Icat).

Elle a particulièrement mis en exergue le professionnalisme, la disponibilité, la réactivité et l'excellence de l'ensemble des équipes de soutien à la recherche de la Délégation à la recherche clinique et à l'innovation du CHU (Maison de la recherche, CRC¹, CRB² et CPE).

L'investissement récent et marqué du CHU d'Angers dans le domaine de la recherche en soins, ainsi que la volonté, à l'initiative du Doyen de l'UFR Santé, d'associer la recherche en sciences humaines à la recherche clinique ont été identifiés comme des éléments novateurs et en devenir.

Bien que petit par la taille (24^e), le CHU d'Angers est un établissement dont la dynamique est attestée par sa réussite régulière aux appels d'offres DGOS et par sa production SIGAPS et SIGREC par ETP médical qui le place dans les 12 meilleurs CHU sur ces deux critères.

Structuration du soutien à la recherche



¹ CRC : Centre de recherche clinique ² CRB : Centre de ressources biologiques ³ UTIOM : Unité transversale de thérapeutiques innovantes en oncologie médicale

Laurent Poiroux

Coordonnateur paramédical de la recherche au CHU, Laurent Poiroux incarne la dynamique volontariste de l'établissement dans cette discipline. À l'issue des 3^{es} Journées Francophones de la Recherche en Soins organisées par le CHU, qui ont à nouveau remporté un franc succès auprès des soignants fin 2016, rencontre avec celui qui compte déjà 3 PHRIP à son actif.



Ri² Angers : *Comment votre parcours s'est-il orienté vers la réanimation ?*

Laurent Poiroux : J'ai quasiment toujours travaillé en réanimation. Ces services très particuliers demandent aux professionnels qui y exercent des compétences multiples. L'urgence vitale côtoie le temps plus long de la réflexion éthique. La maîtrise technique doit s'allier à une réelle humanité. Dans ce contexte, le rôle de l'infirmier est d'aider au maintien des fonctions vitales mais aussi de prévenir tous les effets secondaires de l'hospitalisation que peuvent être la douleur, le manque de sommeil, la soif, la privation de ses proches, etc. Ce sentiment d'utilité est d'ailleurs accru par la proximité et la qualité des relations avec les médecins et les autres partenaires de soins.

Ri² : *Vous êtes d'ailleurs spécialisé dans ce domaine...*

L. P. : Effectivement, en 1993, j'ai obtenu à Lausanne, en Suisse, un diplôme de spécialisation en réanimation. Cette formation, reconnue dans de nombreux pays, m'a notamment sensibilisé à l'intérêt de l'intégration de résultats d'études scientifiques, dans la pratique des soins infirmiers.

Ri² : *Votre arrivée comme cadre de santé en réanimation médicale au CHU d'Angers a été un élément déclencheur dans votre activité de recherche. Comment s'est-elle mise en place ?*

L. P. : Sous l'influence de l'équipe médicale, la recherche est très présente dans le service. J'ai été d'emblée sensible à cette

culture de la recherche et lorsque j'ai eu envie de me lancer dans cette aventure, j'ai bénéficié du soutien du Pr. Alain Mercat. L'obtention d'un premier PHRI en 2010 a alors impulsé un vrai élan. Il a ensuite permis le financement de CHIC, un projet co-écrit avec Cyril Le Roy (PHRIP 2013) et d'EarlyMob (PHRIP 2014). Depuis, de nombreux autres projets de recherche ont vu le jour, dans d'autres services du CHU.

Ri² : *Quels sont vos sujets de recherche ?*

L. P. : Mes sujets sont axés sur l'étude de l'impact des soins infirmiers sur le parcours de soins des patients de réanimation. Les sujets sont spécifiques mais variés puisque je m'intéresse à la gestion du patient ventilé avec une étude sur l'oxygénothérapie, à la perfusion avec un projet sur la sécurisation de l'administration des catécholamines et aussi à la prévention des conséquences de l'hospitalisation, avec un projet sur la mobilisation précoce des patients de réanimation.

Ri² : *Vous êtes aujourd'hui coordonnateur paramédical de la recherche au CHU. Quelles sont vos missions à ce poste ?*

L. P. : Ma principale mission est de faire en sorte que les paramédicaux du CHU aient envie de faire de la recherche. Je les forme et les accompagne jusqu'à la publication des résultats de leurs travaux. Nous avons à ce jour, trois publications internationales avec un professionnel non-médecin en premier auteur. Je facilite aussi la collaboration avec les professionnels de la Maison de la

recherche du CHU, qui auparavant avaient plus l'habitude de travailler avec le corps médical. Cette collaboration est efficace puisque depuis 2010, alors que cet appel d'offre est un des plus sélectifs de la DGOS, le CHU a obtenu 6 PHRIP.

Ri² : *Quelles sont vos actualités à venir ?*

L. P. : Un DU intitulé "recherche paramédicale en santé" débute à l'Université d'Angers en janvier 2017. J'en assure la coordination pédagogique. Nous avons plus de 15 inscrits pour cette première édition. À partir du début 2017, je vais aussi assurer l'animation du réseau de recherche paramédicale du GIRCI-Grand Ouest. J'espère contribuer à rendre notre inter-région encore plus compétitive dans les appels d'offres nationaux, notamment en aidant à la structuration de réseaux thématiques pour les chercheurs paramédicaux. Par ailleurs, il va falloir penser à organiser les 4^{es} JFRS. Ces journées sont devenues, en quelques années, un des congrès de recherche en soins les plus attractifs de la francophonie. ■

En 7 dates :

- 1968 : Naissance à L'Haj'-les-Roses
- 1989 : Diplôme d'État d'Infirmier
- 1995 : Arrivée au CHU d'Angers
- 2010-2013-2014 : Années d'obtention des PHRIP nationaux
- 2014 : Prise de poste de la coordination paramédicale de la recherche au CHU