

Ri² CHU ANGERS

Recherche Investigation Innovation



QUESTION DE RECHERCHE

La recherche à l'heure du Covid-19

ACTUS

Allegro, premier living lab gériatrique hospitalier

PROJET DE RECHERCHE

ACTI-PACT : stimulation physique pour prévenir la dépendance nosocomiale en gériatrie

FICHE PRATIQUE

Bonnes pratiques de publication pour les articles de type Case Report

PORTRAIT

Professeur Alexis d'Escatha

EDITO

Au cœur de la mission d'un CHU, la recherche en santé concerne l'ensemble des personnels médicaux et paramédicaux. Les derniers mois ont montré qu'au cœur d'une des plus grandes crises sanitaire qu'a connu notre pays, les CHU n'ont pas oublié cette mission essentielle en imposant leur statut de leader en la matière.

La recherche clinique s'intègre plus largement à un environnement universitaire où la recherche préclinique et fondamentale est omniprésente. L'ensemble est soumis aux traditionnelles évaluations exigeantes, aussi les acteurs institutionnels doivent mettre en musique la diversité des sujets d'expertise du site, construire un paysage cohérent, favoriser les collaborations et le partage de connaissances. Concevoir et mettre à disposition des chercheurs des outils adaptés, faciliter les approches innovantes, fait partie des missions de la DRCI qui doit se poser autant en organisateur qu'en facilitateur de la recherche.

En multipliant les lieux d'échange et les modalités de communication, dont *R²* est un des supports, nous souhaitons autant supporter les chercheurs confirmés que promouvoir l'acculturation à la recherche des plus jeunes.

Enfin, nous vous donnons rendez-vous en 2021, pour une nouvelle version de *R²*, dont la maquette et le contenu auront été profondément repensés.

En cette rentrée particulière, le challenge de cet éditorial était aussi de réussir à écrire 10 lignes sans le mot COVID-19.

Bonne rentrée à tous.

Pr Valérie Ugo
Vice-Présidente Recherche

Loïc Carballido
Directeur de la Recherche et de l'Innovation

Comité de rédaction :

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

Directeur de la publication :

Cécile Jaglin-Grimonprez

Rédacteur en chef : Pr Isabelle Pellier

Rédacteur en chef adjoint : Jean-Marie Chrétien

Responsable de rédaction : Anita Rénier

Secrétaire de rédaction : Adrien Renard

Ont participé à ce numéro :

Pr Cédric Annweiler ; Pr Alexis d'Escatha ; Dr Damien Luque-Paz ; Frédéric Noublanche.

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 : octobre 2020

Crédit photos :

Catherine Rouger-Jouannet, cellule audiovisuelle CHU Angers pour l'ensemble des photos à l'exception des pages 8 (graphique) et 12 (Adrien Renard).

Conception-réalisation et impression :

✂️ NICOLAS TSEKAS - nicolas.tsekas@sfr.fr

Ce document est imprimé sur un papier 100% recyclé.

La recherche pendant l'épidémie de COVID-19 dans un CHU

Loïc Carballido, Directeur de la Recherche et de l'Innovation au CHU d'Angers

Lorsqu'au printemps 2020 la plupart des CHU de France déclenchent leur plan blanc, tous se préparent à voir déferler en leurs murs "une vague" inédite de patients souffrant d'un mal qu'on ne connaît alors que trop peu. La priorité est aux soins, l'urgence est à la prise en charge. Peu d'acteurs entendent une autre tempête qui s'approche : celle de la recherche sur le nouveau coronavirus (COVID-19). Retour sur ces quelques mois qui ont profondément secoué une mission essentielle des CHU : la recherche en santé.

Mars 2020 - Toutes les ressources de l'hôpital, soignantes, techniques et administratives doivent désormais se concentrer sur une seule priorité : être capables de prendre en charge un nombre considérable de patients porteurs de la COVID-19 tout en continuant à assurer les soins indispensables pour ceux qui ne peuvent s'en passer. Le temps long, celui des projets, de la recherche, doit s'effacer pour répondre à l'urgence. Les chercheurs, qui sont aussi des soignants, et les fonctions supports qui les accompagnent, réalisent alors que le temps n'est plus à l'investigation, la priorité n'est plus là. Les nouvelles de l'Est ne sont pas bonnes et Paris s'apprête à "entrer dans le dur". Si la communauté scientifique commence à frémir face à quelques coups d'éclat médiatiques qui annoncent la découverte d'un traitement, la priorité reste la prise en charge. Tout le monde se demande comment l'hôpital va

tenir et réfléchir à un essai médicament multicentrique semble, pour l'heure, une folie. Les projets déposés sont alors peu nombreux, la plupart des établissements se concentrent sur le soin.

Pourtant, face à ce virus pour lequel aucune stratégie thérapeutique ne semble faire ses preuves, les yeux se tournent rapidement vers la recherche en santé. La bascule a lieu en quelques jours, à la fin du mois. Désormais, patients, journalistes, décideurs, soignants, investigateurs sont tous convaincus : la recherche scientifique peut apporter quelques réponses sur cet inconnu qui nous fait vaciller.

La flexibilité des acteurs et la résilience des organisations ont permis de réaliser ce qui était impensable il y a moins d'un an.

Les premières réunions d'investigateurs se font à l'aube, dans une salle de réunion d'un service de réanimation ou dans la salle de pause d'un service des maladies infectieuses débordé, avant les transmissions du matin. Elles continuent tard le soir, sur un coin de table d'une DRCI, car entre les deux il faut soigner. La prise en charge thérapeutique reste un échec : l'hôpital transformé, les services de réanimation se remplissent, les services d'hospitalisation classiques se vident et l'on souffre toujours autant du COVID.

Les idées émergent, les projets fusent, les réunions s'enchaînent. Le repos n'existe plus, la volumétrie de patients augmente et les projets de recherche se multiplient...

Avril 2020 - *"Le temps que nous obtenions les autorisations et la confirmation des financements, l'épidémie sera terminée, ce n'est pas la peine."*

Quel investigateur n'a pas prononcé cette phrase en ce début du mois d'avril alors que la fatigue commençait à pointer ? Quel directeur de la recherche n'a pas entendu ces mots de la part de ses collaborateurs dans une DRCI qui devait étudier les projets à une cadence inouïe ?

Pour la première fois, depuis le début de la crise, le doute s'installe sur ce que la recherche en santé peut apporter dans ce

contexte si particulier, d'évolution si rapide. Ce qui appartient au temps long doit permettre de venir soulager le temps court. L'impossible équation.

Si les acteurs de terrain se sont surinvestis pour produire, en un temps record, des projets de recherche rigoureux, les études sont-elles viables si les inclusions ne peuvent démarrer rapidement ? Une fois de plus, à tous les étages décisionnels, réactivité et souplesse permettent d'accomplir ce qui était impensable il y a un an. Le PHRC-national se transforme en "appel à projets spécial COVID", l'ANSM rend ses avis en moins d'une semaine et les CPP en moins de dix jours. Vers le 10 avril, nombre d'investigateurs se retrouvent rattrapés par une machine administrative qui, pour une fois, a été parfois plus rapide qu'eux. Il faut alors accélérer pour ouvrir plus de centres, cibler les régions qui présentent le plus grand potentiel d'inclusions, convaincre les partenaires à s'engager malgré l'absence de financements. Le dynamisme et l'adrénaline des acteurs de la recherche font que les heures ne comptent plus. Les nuits n'ont jamais été aussi courtes, les mines autant fatiguées. Jamais les couloirs des DRCI n'avaient été occupés par autant de blouses blanches et pourtant, quelle harmonie ! Jamais les chefs de projets, les data manager, les méthodologistes n'ont autant échangé et travaillé avec une telle intensité auprès des médecins investigateurs.

Les messages délivrés au sujet des financements ne sont pas clairs et hésitants. Les financements nationaux seront-ils à la hauteur des attentes ? Face à l'incertitude, les directions générales des CHU se positionnent : certains établissements choisissent d'attendre, d'autres se lancent sur fonds propres en proposant aux centres associés une politique du "0 surcoût" afin de réduire le budget moyen des études et d'atténuer la prise de risque financière. Parallèlement, les services mécénat entrent en action et initient un appel massif aux dons. En quelques semaines, le montant des fonds levés est significatif.

Mai 2020 - *“Heureusement, le confinement porte ses fruits mais nous n'atteindrons pas les effectifs de recrutement espérés. Devons-nous continuer ?”*

C'est la question de ce mois de mai, alors que la France se déconfiner. Si l'épidémie ralentit, l'inflation des projets de recherche ne faiblit pas. Les études parfois concurrentes, peuvent aussi être redondantes. Le rythme d'inclusions diminue. C'est une bonne nouvelle mais l'inquiétude s'accroît : les CHU ont massivement investi sur des projets de recherche dont la faisabilité est remise en question en raison du ralentissement significatif de l'épidémie. Il y a désormais trop de protocoles, en France, et pas assez de patients.

Faut-il se rapprocher de l'étude concurrente située à quelques centaines de kilomètres ?

Faut-il interrompre l'essai prématurément et produire des analyses dont la puissance statistique sera moindre mais dont les conclusions, si elles sont inédites, permettront une publication dans une revue prestigieuse ? Faut-il attendre en se disant que, la deuxième vague arrivant tôt ou tard, le rythme des inclusions repartira à la hausse ? En ce milieu de printemps, les questionnements sont nombreux, la fatigue se fait sentir et la douce harmonie du début de crise se fragilise.

Le contexte national n'aide pas. Il est même contre-productif. La recherche, dont le cheminement se fait habituellement selon un rythme qui lui est propre, le plus souvent dans l'ombre, a été plongée dans une frénésie médiatique absolument inouïe. Les attentes qu'elle a suscitées en matière thérapeutique sont fortes et les décideurs politiques espèrent certaines conclusions avec impatience. Le temps court, celui de l'émotion, d'urgence ou de la décision se heurte avec fracas sur le temps long de l'investigation.

Juin 2020 - L'épidémie est à son plus bas niveau. Les études cliniques, dans leur grande majorité, se terminent ou sont suspendues. C'est désormais le temps des études sur données et sur bio-collections.

Clap de fin.

Un bilan contrasté et une expérience riche d'enseignements

À l'heure où la frénésie liée à cette période exceptionnelle semble se calmer, il est temps de tirer un premier bilan.

Face à une situation jusqu'alors inconnue, les acteurs du monde de la recherche en santé ont été au rendez-vous. Les investigateurs et les établissements ont su mobiliser leurs

ressources pour que la recherche réponde aux défis posés par l'épidémie. Au niveau national, des actions ont été prises pour faciliter la tâche des investigateurs et des DRCI en simplifiant considérablement les processus de décision. Le résultat est là : en quelques semaines, les CHU ont promu plusieurs centaines d'études interventionnelles et observationnelles afin d'améliorer la prise en charge et le traitement du nouveau coronavirus. Toutefois, il ressort de cette période extrêmement prolifique de nombreux dysfonctionnements. La coordination entre établissements de santé est largement perfectible : dans un contexte d'effort national, y compris sur les activités de recherche, il n'y pas de place pour des projets redondants et concurrents. Cette mise en concurrence des études et des établissements a été renforcée par les modalités classiques d'attribution des crédits recherche en France : la course à l'inclusion puis à la publication, les deux critères majeurs dans le calcul des points SIGREC et SIGAPS, a favorisé un effet d'aubaine lié à la situation sanitaire.

Le caractère inflationniste des projets s'explique par l'aspect brutal, soudain et d'évolution rapide de l'épidémie. En effet, la grande majorité des protocoles de recherche ont perdu de leur pertinence au fur et à mesure que l'épidémie s'est affaiblie. Il fallait inclure vite, bien, au détriment d'une certaine concertation entre établissements, d'où cette impression de surenchère, de “ruée vers la recherche” pour les observateurs extérieurs. De plus, cette situation a été mise en exergue par une pression médiatique hors-norme en raison des espoirs suscités par certains essais thérapeutiques. Alors que tout le monde, même les non-initiés, a donné son avis sur la qualité d'une recherche, sur le sérieux d'un protocole, sur l'éthique d'une stratégie thérapeutique, les investigateurs et leurs fonctions supports ont su conserver sang-froid, rigueur et méthode. Même si un traitement ou un vaccin n'a pas encore été identifié, la prise en charge des patients atteints est aujourd'hui différente d'il y a quelques mois. Loin du tapage médiatique qui aurait pu la déstabiliser, la recherche en santé a contribué au fil des semaines, à son rythme, consciencieusement, à améliorer les étapes du diagnostic, de la prise en charge et de la réponse thérapeutique.

Le CHU d'Angers : un établissement qui compte dans le paysage de la recherche sur le nouveau coronavirus en France

Les chiffres parlent d'eux-mêmes. Le CHU d'Angers a promu 17 études qui ont associé

plus de 70 centres. Parmi ces études, on compte 6 RIPH dont deux études médicament, 9 études sur données et 2 bio-collections. Les services les plus impliqués dans les projets de promotion interne sont le département de médecine d'urgence, le centre de consultations de pathologies professionnelles et santé au travail, la gériatrie, les maladies infectieuses et tropicales ainsi que la réanimation médicale. Si certaines études à l'instar d'HYCOVID, POCUSCO et HOME-COV sont terminées et en cours de publication, d'autres études sont toujours ouvertes et incluent encore des patients, notamment COVIT-TRIAL (gériatrie), Renoncement (Département de médecine d'urgence) et Confi-Lomb (pathologies professionnelles et santé au travail).

Parallèlement, l'activité de promotion externe a connu une croissance exceptionnelle. L'hôpital s'est associé à une trentaine de projets, dont 5 RIPH médicament, incluant pour l'heure plus de 250 patients pour d'autres centres promoteurs. Il est important de noter que les propositions de conventionnement ont été bien plus élevées. Toutefois, dans un souci de cohérence et afin de ne pas faire perdre de temps à d'autres projets, la DRCI, en accord avec les investigateurs, a systématiquement refusé de participer aux essais pour lesquels le nombre d'inclusions demandé était trop ambitieux.

Face aux craintes suscitées par les modalités de financement de ces études, la Direction générale de l'établissement a fait preuve de courage en optant pour la politique du financement sur fonds propres avec une généralisation de la pratique du “sans surcoût” par les centres partenaires. Cette innovation, qui déroge aux règles classiques du conventionnement entre établissements publics de santé, a été plutôt bien accueillie. Elle a permis au CHU, malgré un effort financier considérable, d'atténuer le risque en diminuant le budget moyen de ses projets. En contrepartie de la confiance témoignée par les centres participants, qui acceptaient cette politique de la gratuité, le CHU appliqua la réciproque en renonçant également à pratiquer des surcoûts pour les projets de promotion externe.

Avec l'obtention d'un PHRC national et d'un PHRC inter-régional, grâce à la générosité des mécènes et à l'effort de l'établissement sur ses fonds propres, le CHU d'Angers peut aujourd'hui rémunérer l'ensemble des surcoûts de ses études portant sur la COVID-19 et honorer ses engagements auprès de ses partenaires.

L'enjeu des prochains mois sera de terminer les investigations encore ouvertes et surtout de redémarrer les autres projets qui ont été suspendus, avec le même niveau de rigueur et d'intégrité qui caractérise la communauté des investigateurs de l'établissement.

ACTI-PACT : Programme d'ACcompagnement à l'acTivité physique chez la Personne Âgée de 75 ans et plus, hospitalisée en CourT séjour gériatrique -

Protocole d'intervention paramédicale de stimulation physique pour prévenir la dépendance nosocomiale en gériatrie

Frédéric Noublanche, pilote du living lab ALLeGRO

Le vieillissement de la population française est à l'origine d'une augmentation importante des hospitalisations de personnes âgées polymorbides et précaires d'un point de vue médical, social et économique, les faisant entrer dans un processus de dépendance auquel le système de santé tente de s'adapter. De l'absence de prise en charge spécifique et adaptée résulte un risque accru de désadaptation fonctionnelle. Elle se caractérise par une diminution au cours de l'hospitalisation de l'activité physique et une perte de la capacité à réaliser seul les actes de la vie quotidienne. Le risque est d'empêcher le retour au domicile, de majorer les durées de séjour et les dépenses de santé.

Le décret 2004802 de 2004 rappelle que les infirmiers lèvent les patients et les aident à marcher sans faire appel aux techniques de rééducation, pour assurer leur confort.

L'efficacité d'une telle démarche infirmière d'accompagnement à l'activité physique n'a pas encore été étudiée en milieu hospitalier. Nous avons formulé l'hypothèse qu'un accompagnement formalisé par les paramédicaux dans un service de gériatrie pourrait prévenir la diminution de l'activité physique de la personne âgée, et la survenue de chute(s) et de ré-hospitalisation(s) précoce(s).

864 participants recrutés

L'étude ACTI-PACT est un essai interventionnel multicentrique randomisé en grappe avec permutation séquentielle impliquant 6 services de court séjour gériatrique français. Tous les centres (grappes) appliquent au départ les soins usuels (groupe "Contrôle", phase 1), puis chaque centre permute vers l'intervention



Frédéric Noublanche

(groupe "Intervention", phase 2) dans un ordre déterminé aléatoirement. Le critère d'évaluation principal sera l'évolution relative du nombre de pas entre J0 et J6. Au cours des 24 mois d'inclusion, 864 participants seront recrutés dans l'étude (144 par centre), soit 432 participants pris en charge comme "Contrôles", puis 432 autres participants avec la stratégie "Intervention". Seront inclus les patients ≥ 75 ans, hospitalisés en court séjour gériatrique, et ayant donné leur consentement écrit (ou représentant légal, le cas échéant).

Le protocole ACTI-PACT est financé par un Programme Hospitalier de Recherche Infirmier et Paramédical (PHRIP). Les demandes du comité de protection des personnes et de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) sont en cours.

Les conclusions de cette étude détermineront l'efficacité d'une stimulation physique par les paramédicaux pour limiter la désadaptation nosocomiale des patients gériatriques, et diminuer leur risque de chute et de réhospitalisation précoce. ■



Exercice de stimulation physique

ALLeGRO, premier living lab gériatrique hospitalier

Expérimenter des technologies innovantes destinées aux personnes âgées hospitalisées, c'est l'objectif d'ALLeGRO, le premier living lab gériatrique hospitalier de France. Inaugurée lors de la Connected Week en 2018, cette chambre connectée est un incubateur d'innovations au service du bien vieillir. Pourquoi ? Comment ? Réponses du Pr Cédric Annweiler, chef du service de gériatrie au CHU d'Angers.

Le concept de living lab dans ce cadre est-il déjà développé ailleurs qu'en France ?

Il existe aujourd'hui plus de 300 living labs dans le monde, dont environ 10 % dans le domaine de la santé. Parmi eux, plusieurs sont orientés "séniors", et testent des dispositifs visant à pallier leurs incapacités et handicaps le plus longtemps possible et ainsi favoriser le maintien au domicile, ce qui est louable. Toutefois, ces différents

living labs ne s'adressent qu'aux séniors en bonne santé ou ayant des problèmes de santé stabilisés, mais aucun n'évalue les besoins des séniors hospitalisés pour un problème de santé aigu ou décompensé. Pour nous, professionnels de santé, il apparaît paradoxal que le système hospitalier reste en décalage face à l'émergence des nouvelles technologies et des nouveaux services aux séniors. C'est donc précisément le champ que nous explorons au CHU d'Angers avec le living lab ALLeGRO (Angers Living Lab en Gériatrie hOspitalière), dont l'objectif est de s'attacher aux besoins des personnes âgées malades hospitalisées, "en état de santé dépassée", et d'améliorer leurs soins hospitaliers. Bien entendu, ce dispositif nous permet aussi de nous pencher sur les besoins des soignants hospitaliers travaillant en gériatrie.

Un autre dispositif a-t-il inspiré ALLeGRO ?

Non, pas directement. Il existe d'autres living labs communautaires, mais jusqu'à présent aucun living lab gériatrique hospitalier doté d'une chambre expérimentale. A notre connaissance, il s'agit donc d'un dispositif et d'une organisation inédite en France et dans le monde.

S'agit-il bien d'une chambre d'hospitalisation au sein du CHU dans laquelle des innovations sont testées et évaluées ?

Absolument. L'idée d'ALLeGRO est d'offrir aux partenaires publics et privés, notamment aux industriels et start-ups et à l'enseignement supérieur, un espace réaliste grandeur nature en milieu hospitalier (correspondant à une chambre d'hospitalisation au sein du service de Médecine gériatrique aiguë), qui leur permet d'évaluer leurs dernières innovations en phase de développement directement auprès des usagers, c'est-à-dire des personnes âgées malades hospitalisées, mais également des soignants. Cela permet d'impliquer patients et soignants dans un processus de co-conception et de co-développement des dispositifs de demain, et ainsi d'accélérer le développement des nouvelles technologies tout en les adaptant aux véritables besoins des usagers. Bien entendu, ces évaluations n'impliquent que les personnes malades qui ont donné leur consentement, et nous demandons aussi l'avis des familles.

Quels types de produits et services peuvent y être testés ?

En fait, nous ne demandons qu'à être surpris !



Le living lab Allegro a été présenté aux partenaires industriels et institutionnels du CHU lors de la Connected Week, en 2018.

Nous proposons pour commencer à nos partenaires de tester soit leurs prototypes en phase de développement, soit éventuellement de nouveaux services ou de nouvelles organisations de soins, soit enfin de nouveaux usages pour des produits déjà existants, par exemple le vélo Cycleo de Cottos Medical, le coussin Gaspard, la tablette Ardoiz du groupe La Poste, ou encore différents services et solutions multimédias développés par Engie.

Mais l'intérêt d'ALLeGRO est aussi de proposer un incubateur d'idées, c'est-à-dire des ateliers de mise en relation des partenaires directement avec les patients et les soignants, dans le but de permettre à ces derniers de faire remonter leurs véritables besoins, d'éviter ce que j'appelle les "fausses bonnes idées" que l'on peut se faire lorsque l'on n'est pas soi-même une personne âgée malade, et de guider le développement technologique futur en l'adaptant aux attentes des patients âgés et des équipes de soins.

Ce living lab permet-il une transposition à des conditions d'hospitalisation à domicile, ou même de services globaux à domicile ?

En effet, si notre objectif initial est d'améliorer les soins hospitaliers aux personnes âgées, une ambition future sera effectivement de pouvoir transposer les innovations testées et validées par ALLeGRO aux hospitalisations à domicile. Cette démarche est en plein essor et les besoins sont sensiblement les mêmes. Nous envisageons également une extension du dispositif à l'EHPAD Saint-Nicolas du CHU pour répondre aux besoins spécifiques des résidents âgés.

Un des objectifs est-il de permettre de mieux vivre et vieillir à domicile ? Ou d'apporter de meilleurs soins principalement à l'hôpital ?

Il s'agit principalement d'améliorer les soins hospitaliers. Toutefois, indirectement, on peut s'attendre à ce qu'améliorer la qualité de nos soins et les adapter aux vrais besoins des patients âgés, aura comme conséquence d'augmenter les chances de retour au domicile suite à l'hospitalisation et ainsi de mieux vivre et vieillir chez soi. C'est aussi cet aspect qui a convaincu +de Vie - Fondation Hôpitaux de Paris-Hôpitaux de France de soutenir notre projet.

Pourquoi avoir choisi ce nom ?

ALLeGRO est l'acronyme de "Angers Living Lab En Gériatrie hOspistalière". Il nous semblait essentiel d'inscrire dans le nom tout ce qui fait l'essence même du projet, c'est-à-dire les aspects "sénior" et "hospitalier" du living lab, tout en faisant



Pr Cédric Annweiler

référence dans le même temps à la ville d'Angers, qui accompagne le projet et qui a obtenu en 2016 le label "French Tech" avec sa Cité de l'objet connecté. Et puis il existe aussi bien entendu un message plus subliminal avec l'utilisation du mot «allegro» qui signifie "joyeux" en italien et fait référence à un mouvement vif en musique. Trop de personnes considèrent encore que l'accompagnement et les soins aux personnes âgées ne sont ni dynamiques, ni motivants, ni glamours. Nous combattons énergiquement cette idée reçue et, à mon sens, le projet ALLeGRO porte aussi le message qu'il existe une place pour des initiatives innovantes et enthousiasmantes destinées aux séniors. ■



Le vélo immersif Cycléo est installé dans la chambre Allegro.

Étude génomique des syndromes myéloprolifératifs : intérêt pronostique

Dr Damien Luque Paz - MCU-PH – Laboratoire d'Hématologie CHU Angers & CRCINA (UMR INSERM 1232 - Equipe 7).



Docteur Damien Luque Paz

Les syndromes myéloprolifératifs sont un ensemble de leucémies chroniques caractérisées par une hyperproduction des cellules sanguines. Ces maladies évoluent lentement avec une survie médiane supérieure à 10 ans pour les formes les plus indolentes, mais peuvent parfois évoluer vers des formes plus agressives avec une transformation en myélofibrose ou en leucémie aiguë. L'identification des patients à haut risque d'évolution est un enjeu majeur afin de pouvoir personnaliser le suivi et le traitement. En effet, des thérapies ciblées sont déjà disponibles et d'autres sont en développement.

Des mutations génétiques somatiques touchant les gènes JAK2, CALR et MPL sont responsables de la prolifération cellulaire et du phénotype de la maladie. Avec le développement des technologies de séquençage de nouvelle génération (NGS), de nombreuses autres mutations ont été décrites dans les syndromes myéloprolifératifs, complexifiant le paysage mutationnel.

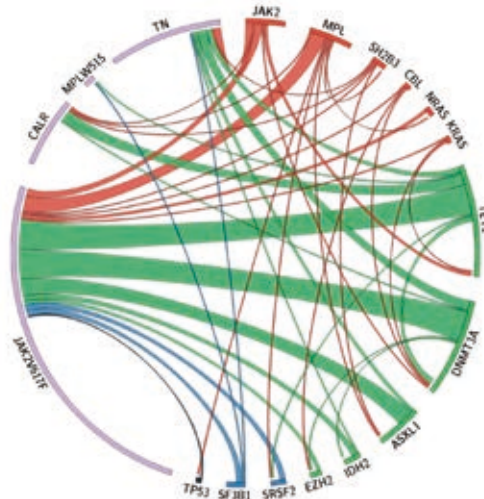
Les travaux de l'équipe visent à caractériser les profils génomiques des syndromes myéloprolifératifs afin d'identifier des mutations pronostiques. Pour cela, près de 100 gènes impliqués dans les leucémies ont été séquencés en s'appuyant sur des cohortes de

patients mono- ou multicentriques constituées en collaboration avec l'Intergroupe Français des Syndromes Myéloprolifératifs (FIM) et la base clinico-biologique FIMBANK.

Dans la polyglobulie de Vaquez et la thrombocythémie essentielle, qui sont les syndromes myéloprolifératifs avec l'évolution la plus chronique, notre équipe a montré que la présence de mutations additionnelles détectables dès le diagnostic de la maladie est associée à l'aggravation de la maladie. En répétant l'étude du profil mutationnel lors du suivi des patients, nous avons montré que les mutations nouvellement détectées lors du suivi sont en fait déjà présentes à un taux très faible dès le diagnostic et que leur augmentation traduit une évolution

clonale de la maladie. Récemment, l'équipe s'est intéressée au sous-type particulier des syndromes myéloprolifératifs avec mutation de CALR et a montré, pour la première fois, que la quantification répétée de la mutation CALR a un impact pronostique, l'augmentation de la charge allélique étant associée à une aggravation de la maladie.

Les travaux en cours s'intéressent plus particulièrement aux phases évoluées des syndromes myéloprolifératifs (myélofibrose et leucémie aiguë). Les résultats du NGS des échantillons de ces cohortes sont en cours d'analyse en vue d'une prochaine publication. ■



Circos illustrant la complexité du profil mutationnel dans les syndromes myéloprolifératifs (cohorte de 190 patients).

À PROPOS DE L'ÉTUDE

L'équipe de recherche : Pr Valérie Ugo, Dr Yves Delneste (Laboratoire d'Hématologie & équipe 7 CRCINA) en collaboration avec le service des Maladies du Sang (Pr Mathilde Hunault) et la FHU GOAL "Grand Ouest Against Leukemia, Pr Norbert Ifrah"

Sequential Analysis of 18 Genes in Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia Reveals an Association between Mutational Status and Clinical Outcome. Luque Paz D, Chauveau A, Boyer F, Buors C, Samaison L, Cottin L, Férec C, Le Maréchal C, Gueguen P, Lippert E, Ianotto JC and Ugo V. *Genes Chr & Cancer* 2017, 56: 354-362.

Positive impact of molecular analysis on prognostic scores in essential thrombocythemia: A single center prospective cohort experience. Luque Paz D, Mansier O, Riou J, Conejero C, Roy L, Belkhouja C, Ugo V, Giraudier S. *Haematologica*, 2019; 104: e134-137.

Sequential mutational evaluation of CALR-mutated MPN with thrombocytosis reveals an association between CALR allele burden evolution and disease progression. Cottin L, Riou J, Orvain C, Ianotto JC, Boyer F, Renard M, Truchan-Graczyk M, Murati A, Jouanneau-Courville R, Allangba O, Mansier O, Burroni B, Rousselet MC, Quintin-Roué I, Martin A, Sadot-Lebouvier S, Delneste Y, Chrétien JM, Hunault-Berger M, Blanchet O, Lippert E, Ugo V and Luque Paz D. *Br J Haematol*. 2020, 188 : 935-944.

Bonnes pratiques de publication pour les articles de type *Case Report*

Les *case report* représentent une part importante de la littérature scientifique médicale. Leur nombre a augmenté de 45 % entre 2000 et 2010 ^[1]. De nouvelles revues destinées à leur publication émergent régulièrement. Une part non négligeable de celles-ci est constituée de revues prédatrices, d'autres sont des revues compagnes de revue plus importantes.

La publication de *case report* est fondamentale car elle permet de porter à la connaissance de la communauté la prise en charge de cas rares ou atypiques mais aussi de présenter les avantages et inconvénients d'une prise en charge donnée à partir d'un cas réel. C'est également un outil de formation pour les médecins et dans certaines situations d'aide dans la prise en charge médicale.

28 points d'attention pour la rédaction

Pour que l'utilisation des *case report* puisse pleinement profiter à la communauté, leur rédaction doit suivre, comme pour les autres types d'articles, un certain nombre de règles comme c'est le cas pour les essais cliniques randomisés avec la *check-list* CONSORT.

Face à l'explosion du nombre de *case report* publiés et au contenu très disparate de ces cas, en 2011, un groupe de cliniciens, de chercheurs et d'éditeurs a mis au point une liste d'items à prendre en compte lors de

la rédaction d'un *case report*. La *check-list* CARE a été finalisée en 2013 et est depuis utilisée par de nombreux journaux pour sélectionner les articles. La *check-list* comprend 28 points d'attention pour la rédaction des 13 sections [cf table] attendues dans un *case report*. Le suivi de ces recommandations donne un cadre pour écrire un *case report* avec toutes les informations nécessaires à sa réutilisation par la communauté médicale.

Les deux derniers items portent sur le partage de l'expérience du patient et son consentement. Ce dernier est habituellement requis par les journaux médicaux et dans certains cas imposés. Les revues proposent des modèles de consentement et certaines, telles que le BMJ, proposent des traductions.

L'attention apportée au consentement est importante mais il ne faut pas oublier de veiller à ce que la présentation du cas ne

permettre pas d'identifier le patient. À cet égard un certain nombre de règles doivent être respectées. Au-delà des données qui sont proscrites de façon évidente (nom, adresse, mail, etc.), il convient d'apporter une attention particulière aux dates qui trop souvent ne sont pas considérées comme identifiantes par les auteurs alors qu'elles représentent un des principaux facteurs de risque de réidentification. La pratique recommandée est de transformer toutes les dates en délais ou d'appliquer un décalage temporel à toutes les dates et heures. ■

^[1] Riley, David S., Melissa S. Barber, Gunver S. Kienle, Jeffrey K. Aronson, Tido von Schoen-Angerer, Peter Tugwell, Helmut Kiene, et al. "CARE Guidelines for Case Reports: Explanation and Elaboration Document". *Journal of Clinical Epidemiology* 89 (septembre 2017): 218-35. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.04.026>.

TABLE :

Les sections sur lesquelles portent les recommandations CARE :

- Titre : présence du terme "case report" ou "case study"
- Mots clés
- Résumé
- Introduction
- Information démographique, principaux symptômes et histoire médicale
- Examen clinique
- Historique de la prise en charge du patient
- Méthode de diagnostic
- Type de prise en charge
- Suivi du patient et évolution
- Discussion
- Point de vue du patient
- Consentement

Résultats de l'appel à projets interne 2019

Investigateurs	Projets de recherche
8 projets médicaux	
Marine Asfar <i>Gériatrie</i>	Effet d'exercices de stimulation visuelle sur les capacités attentionnelles chez la personne âgée - EVASION
François Bastard <i>Chirurgie pédiatrique</i>	Evaluation du retentissement respiratoire des anomalies de la paroi thoracique consécutives à la cure chirurgicale classique ou mini-invasive des atrésies de l'œsophage - RestrIMIS
Pierre Bigot <i>Urologie</i>	Etude de phase I évaluant la tolérance du régime cétogène associé aux traitements de première ligne des patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires métastatiques
Benoît Brillard <i>Néphrologie</i>	Rôle physiologique de l'IL-26 dans le lupus érythémateux disséminé - LUIPX
Céline Bris <i>Biochimie Génétique</i>	Mise en place du diagnostic non-invasif des maladies mitochondriales à partir de culture de cellules uro-épithéliales
Philippe Codron <i>Neurologie</i>	Etude du cerveau humain à l'échelle nanoscopique par microscopie super-résolutive dSTORM
Julien demiselle <i>Réanimation médicale</i>	Etude du métabolisme fonctionnel mitochondrial dans le choc septique : intérêt de l'ajout d'une solution d'acétoacétate - MEFDASE
Elise Riquin <i>Psychiatrie enfant et adolescent</i>	Attachment preterm lift - AMPLIFY
2 projets paramédicaux	
Olivier Huulme <i>Pôle spécialités chirurgicales</i>	Impact d'une formation incluant de la simulation sur la qualité du bio-nettoyage, réalisé par une équipe d'agents service hospitalier mutualisée au sein des unités de soins
Frédéric Noublanche <i>Gériatrie</i>	Living lab gériatrique hospitalier : faisabilité chez les personnes âgées hospitalisées présentant des troubles cognitifs et comportementaux (ALLEGRIA : Angers Living Lab En Gériatrie hospitalière pour les Individus Agités)

Résultats des appels d'offres nationaux et inter-régionaux 2018 et 2019

William Bellanger <i>Département de médecine générale</i>	SOPRANO : Étude pilote évaluant une stratégie de dépistage de la fibrose hépatique avancée en soins primaires (PHRC-N-2018)
Sigismond Lasocki <i>Réanimation chirurgicale</i>	MIVAR : Milrinone pour le traitement du Vasospasme dans l'hémorragie méningée (PHRC-N-2018)
Aline Ramond <i>Département de médecine générale</i>	COLOMB : Efficacité d'une prise en charge COordonnée en soins primaires pour réduire le risque d'incapacité prolongée chez les patients présentant une LOMBalgie commune subaigue - Essai clinique randomisé en grappes (PREPS-2018)
Cédric Annweiler <i>Gérontologie</i>	GAIT-D : Troubles de la marche au cours de la maladie d'Alzheimer et supplémentation en vitamine D : essai randomisé contrôlé en double aveugle (PHRC-IR-2018)
Delphine Douillet <i>Urgences</i>	CASTING : Évaluation multicentrique du score de risque thromboembolique TriP(cast) chez les patients ayant un traumatisme d'un membre inférieur nécessitant une immobilisation orthopédique. (PHRC-IR-2018)
Thomas Moumneh <i>Urgences</i>	e-CARE : Efficacité de la règle CARE associée au score HEART chez les patients présentant une douleur thoracique aux urgences (PHRC-IR-2018)
Elodie Cesbron-Metivier <i>Hépto-Gasto-Entérologie</i>	EndoBARRETT : Étude multicentrique randomisée contrôlée, comparant l'efficacité de l'Endorotor (nouvelle technique thérapeutique) versus la radiofréquence (technique de référence) dans le traitement de l'endobrachyoesophage compliqué de dysplasie (PHRC-N-2019)
Pierre-Marie Roy <i>Urgences</i>	SPEED & PEPS : Intérêt de l'application numérique d'aide à la décision SPEED (Suspected Pulmonary Embolism in Emergency Department) s'appuyant sur le score PEPS (Pulmonary Embolism Probability Score) pour diminuer sans risque le recours à l'imagerie thoracique chez les patients suspects d'embolie pulmonaire aux urgences (PREPS-2019)
Amélie Barette-Lefieux <i>Maladies du sang</i>	KINHEMO : Impact sur la condition physique d'une intervention kinésithérapique précoce avec un programme standardisé de thérapie par l'exercice chez les patients adultes recevant une chimiothérapie intensive d'induction pour le traitement d'une leucémie aigue lors d'une hospitalisation prolongée. Essai de supériorité contrôlé randomisé en bras parallèles, multicentrique. (PHRC-IR-2019)
Marie Delahaye <i>Urgences</i>	MIAMI : Sécurité du score TriP(cast) rationalisant le traitement thromboprophylactique chez les Mineurs Ayant une Immobilisation pour un traumatisme d'un Membre Inférieur. (PHRC IR-2019)

Projets COVID initiés par le CHU d'Angers

Vincent Dubée <i>Maladies infectieuses</i>	HYCOVID : Hydroxychloroquine versus placebo chez les patients ayant une infection COVID-19 à risque d'aggravation secondaire : étude prospective multicentrique randomisée en double aveugle
Cédric Annweiler <i>Gérontologie</i>	CoVITrial : Supplémentation en vitamine D et COVID-19 : essai multicentrique randomisé comparant l'effet d'une forte dose versus une dose standard de vitamine D chez des patients âgés ayant une infection COVID-19 à risque d'aggravation secondaire
François Morin <i>Urgences</i>	POCUSCO : Intérêt de l'échographie pleuropulmonaire pour identifier les patients COVID-19 à risque d'évolution défavorable
Delphine Douillet <i>Urgences</i>	HOME-COV : Hospitalization or Outpatient Management of patients with a proven or probable SARS-CoV-2 infection
Cédric Annweiler <i>Gérontologie</i>	TOVOD 19 : Telephony Or Videophony for Isolated elDerly in Maine-et-Loire 49 During COVID-19
Pierre Asfar <i>Réanimation médicale</i>	COVID-ARA2 : Impact of Angiotensin II Type 2 Receptor Agonists Treatment in Patients With COVID 19 (COVID-ARA2)
Audrey Petit <i>Pathologies professionnelles et santé au travail</i>	CONFILOMB : effet du confinement sur l'intensité de la lombalgie chez des patients lombalgiques

Recherche et enseignement : le CHU bientôt évalué par le HCERES

Le CHU d'Angers sera évalué l'an prochain par le Haut conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur.

Un peu d'histoire : en 1998-99 les déclarations de la Sorbonne et de Bologne, signées par 29 pays européens, visaient à faciliter la mobilité des enseignants, des chercheurs et à établir une coopération pour s'assurer de la qualité des enseignements à l'échelle européenne. En 2000, le réseau ENQA (*European Network for Quality Assurance in Higher Education*) est créé. En 2005, les ministres européens adoptent des références communes et forment le comité EQUAR chargé de veiller au respect de ces principes par les agences nationales d'évaluation.

En France, ces actions conduisent en 2006 à la création de l'AERES qui regroupe plusieurs institutions précédemment chargées de l'évaluation dans le domaine pédagogique et de la recherche.

En 2013, l'HCERES remplace l'AERES à la suite des assises de l'enseignement supérieur et de la recherche qui se sont tenues en novembre 2012 et à la loi sur l'enseignement supérieur et la recherche de 2013. En 2015, les services de l'Observatoire des Sciences et Techniques chargés de produire des indicateurs sur l'activité de recherche intègrent l'HCERES.

Un avis indispensable au processus d'accréditation

Depuis sa mise en place, l'HCERES est chargé d'évaluer les établissements d'enseignement supérieur pour la dispensation des formations et d'évaluer les structures de recherche. Cet avis est indispensable au processus d'accréditation de ces établissements et à la labellisation des laboratoires de recherche par l'INSERM et le CNRS.

Chaque évaluation est conduite par un jury d'experts nationaux et internationaux indépendants mandatés par l'HCERES. Cette évaluation se fait à partir d'un dossier à compléter et d'une visite sur site par ces experts. A l'issue de l'évaluation un rapport est fourni à l'établissement et après une phase d'échanges avec l'HCERES le rapport final est rendu public sur le site internet de l'HCERES.

Initialement limité à l'évaluation des laboratoires et des établissements d'enseignement supérieur tels que les universités, l'HCERES évalue maintenant les CHU sur leur activité de recherche. A la suite d'une campagne expérimentale d'évaluation menée dans quelques établissements hospitaliers par l'AERES, l'HCERES a organisé une première évaluation des CHU sur la base du volontariat. Le CHU d'Angers a ainsi participé à la vague B de cette évaluation pour la période 2010-15.

L'évaluation HCERES porte sur la production scientifique des principaux axes de recherche de l'établissement, sur la politique de recherche et son organisation que ce soit en termes de structures de soutien pour les chercheurs (Maison de la recherche, CRC, CRB) et de collaborations avec les équipes de recherche (équipes d'accueil universitaire, laboratoires INSERM, CNRS,...).

Initialement prévue en 2020, la campagne d'évaluation a été exceptionnellement décalée à 2021 en raison du contexte sanitaire. Les axes d'excellence du CHU d'Angers seront à nouveau évalués et les résultats de ces évaluations serviront de support aux réflexions à mener avec les partenaires du CHU sur l'évolution du site angevin de recherche en santé.

Professeur Alexis d'Escatha

**PUPH, Chef de service du Centre antipoison
du CHU Angers
Responsable médical du centre
de données cliniques
Membre de l'unité Inserm U1085, IRSET,
équipe Ester de l'université d'Angers**



Ri² Angers : *Professeur d'Escatha, Qu'est-ce qui vous a amené à vous orienter vers des activités de recherche ?*

Pr Alexis d'Escatha : En venant de médecine, je me posais trop de questions. Quand on est face à un patient, on émet des hypothèses, on se pose tout un tas de question avant d'émettre un pronostic. La frontière entre la recherche et la pratique clinique est très étroite et c'est pourquoi les bons cliniciens sont aussi d'excellents chercheurs, dans la limite du temps qu'ils peuvent y consacrer. La Recherche, c'est avant tout un état d'esprit. Je suis perpétuellement en recherche, pas forcément dans le but de mener "ma" recherche, mais de développer "des" recherches ou d'aider mes collègues à le faire.

Ri² : *Pourquoi est-ce si important pour vous ?*

Pr A. E. : Au Centre antipoison et au sein du centre de données cliniques, nous avons accès à une quantité incroyable d'informations et nous avons la chance d'avoir des praticiens et des assistants qui s'inscrivent dans une vraie dynamique de recherche. Ce

serait dommage de ne pas en profiter en mettant à disposition ces données et des outils qui leur permettent de développer leurs propres recherches.

Ri² : *Pourquoi avoir choisi le CHU d'Angers ?*

Pr A. E. : Ma rencontre avec le Pr. Roquelaure a été déterminante. Il fait partie de ceux qui ont confirmé mon implication dans la Santé au travail et qui ont motivé ma venue ici. Et puis il y a ici une dynamique avec beaucoup de chercheurs très motivés et une gouvernance qui a su s'investir dans ce domaine. La Recherche, c'est aussi de la prévention. Elle rapporte peu au début, et si on n'a pas une gouvernance capable de faire des calculs à long terme, alors il n'y a pas de santé publique dans les CHU. Quand une gouvernance investit dans la recherche c'est la preuve que le CHU se préoccupe de la bonne prise en charge des patients, mais aussi de tout l'ensemble de la population.

Ri² : *C'est en partie ce que vous avez voulu faire à travers l'étude dirigée par le Pr Roquelaure sur les risques liés à une activité de travail prolongée ?*

Pr A. E. : Exactement. Ce type de projet a pour but d'aller faire de la santé au

travail, là où il n'y en a pas dans le monde. De même nous menons actuellement un projet soutenu par la Région et l'agglomération pour développer la recherche en toxicologie, notamment sur les problématiques d'anticipation, dont on a pu voir l'importance dans la crise sanitaire. L'idée est d'être dans la prévention, plus que dans le traitement. L'intérêt de ces recherches réside dans leur méthodologie, afin qu'elles soient transférables rapidement et appliquées au plus grand nombre. Comme cela, on peut réussir à modifier les politiques de santé publique et prévenir de nombreux risques. ■

Les dates clés :

- 1975 : Naissance à Paris
- 2001 : Rencontre avec le Pr Yves Roquelaure
- 2006 : Capacité de médecine d'urgence, Paris.
- 2008 : MCU-PH en Santé au travail, Paris
- 2010 : HDR en Santé au travail, Paris
- 2013 : PU-PH en Santé au travail, Paris
- 2019 : Arrivée au CHU Angers