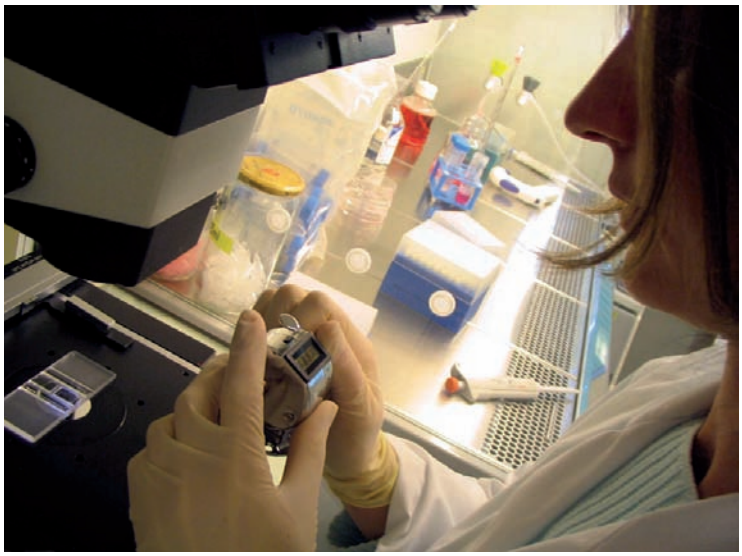
N° 3 - juillet 2007

R de recherche

La recherche clinique du CHU de Nantes



Les activités de recherche p.2 et p.3

Création de 2 structures de soutien à la recherche p.3

Création d'une plate-forme de développement et de transfert à la clinique au CIC biothérapies p.3

APPELS D'OFFRES p.4

EN BREF p.4

FICHE TECHNIQUE : le data management p.5 et p.6

Edito

Avec l'ouverture de la toute nouvelle maison de la recherche en santé et la création au sein de la délégation régionale à la recherche clinique d'une cellule d'appui à l'innovation, le CHU de Nantes poursuit ses efforts, au cours de ce premier semestre 2007, pour accompagner le dynamisme de ses équipes de recherche.

Avec cinq projets retenus dans le cadre du volet national du PHRC 2007, la recherche clinique nantaise affiche une belle vitalité. Les chantiers de structuration et de professionnalisation, engagés ces dernières années sous l'égide conjointe du CIC et de la cellule de promotion, portent leurs fruits et il faut s'en féliciter.

Le 3 juillet dernier, le CHU a procédé, en lien avec l'Université de Nantes et l'Inserm, à l'installation de son comité de la recherche en matière biomédicale et de santé publique. Cette nouvelle instance, créée par l'ordonnance du 2 mai 2005, et qui sera présidée par le Professeur GALMICHE, aura pour principale mission de coordonner les interventions de chaque grande institution et de faciliter ainsi l'émergence de nouvelles synergies.

Au travers du déploiement du logiciel SIGAPS, le CHU de Nantes doit par ailleurs se mobiliser pour mieux valoriser sa production scientifique. Il est utile de rappeler que ce nouvel outil n'a pas pour objet d'établir des comparaisons internes entre disciplines ou entre pôles cliniques. Il sera en revanche utilisé au plan national pour moduler les enveloppes budgétaires consacrées à la recherche qui seront allouées par le Ministère de la Santé à chaque hôpital universitaire. L'enjeu est donc bien un enjeu de nature institutionnelle qui nous impactera collectivement.

2007, c'est en outre l'année de finalisation de notre nouveau projet d'établissement. D'ores et déjà, différentes priorités se dégagent dans le domaine de la recherche pour les 5 prochaines années. Le CHU devra notamment s'attacher :

- *à rendre plus lisible la gouvernance de certaines plates-formes de recherche pré-clinique,*
- *à professionnaliser la gestion de ses bio-collections,*
- *à développer le secteur des biostatistiques, du data management et de la bio-informatique,*
- *à renforcer le contrôle « qualité » de ses essais cliniques,*
- *à structurer davantage sa fonction de valorisation,*
- *à trouver les moyens de soutenir plus activement les équipes émergentes qui souhaitent concrétiser des programmes de recherche clinique novateurs du point de vue des priorités de santé publique et de la qualité de la prise en charge.*

Les défis qui nous attendent sont à la fois nombreux et variés. Ils nécessiteront l'implication de chacun, et la mobilisation de toutes les compétences. La dynamique de recherche est une œuvre collective, et la réussite des uns ou des autres a toujours des retombées positives sur l'ensemble de notre institution.
La recherche repose bien souvent sur un modèle de développement en grappes, qui oblige à décloisonner, à établir des ponts entre disciplines et à sanctuariser certaines transversalités.

Thierry BIAIS
Directeur des Affaires Médicales de la Stratégie et de la Recherche

Les activités de recherche

La recherche biomédicale représente un défi majeur et un enjeu stratégique pour le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes : source de progrès et d'amélioration de la prise en charge du patient, mais aussi vecteur de ressources financières issues de sa valorisation, elle est l'objet d'une attention croissante.

Fort de ce défi, le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes a particulièrement développé et professionnalisé les fonctions de promotion et d'investigation :

• La labellisation par l'Inserm d'un Centre d'Investigation Clinique (CIC) thématisé sur les biothérapies a permis aux cliniciens de disposer d'un environnement porteur.

• Le 13 janvier 2006, le CHU de Nantes a été officiellement désigné pour assurer pendant quatre ans la coordination générale de la nouvelle Délégation Interrégionale à la Recherche Clinique du Grand Ouest (DIRC). Chargée d'assurer, en étroite collaboration avec les universités et l'Inserm, des missions spécifiques d'animation et de soutien dans les activités de recherche ne pouvant être efficacement menées au niveau local, elle oblige les établissements partenaires à être plus exigeants et offre la possibilité de mutualiser les moyens. Le CHU a ainsi répondu au Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC 2007) dans le cadre de l'interrégionalité, en examinant de concert les études proposées par l'ensemble des établissements de l'interrégion Ouest.

• Le Réseau Thématique de Recherche et de Soins (RTRS) «Centaure», porté par l'équipe de Monsieur le Professeur SOULILLOU, en association avec les équipes hospitalo-universitaires parisiennes (Pr LEGENDRE) et lyonnaises (Pr DUBERNARD), vient d'être labellisé par le Ministère de la Recherche. Centaure fait partie des 8 Réseaux Thématiques de Recherche et de Soins sélectionnés au plan national. Fondé sur une organisation en réseau, il vise à promouvoir les activités de recherche et de soins autour de la transplantation. Il est structuré sur le plan juridique sous la forme d'une Fondation de Coopération Scientifique (FCS). Cette labellisation témoigne de la compétence des praticiens investigateurs et chercheurs, et de l'investissement des structures internes d'appui à la recherche (CIC, cellule de promotion).

• La toute récente création d'une unité fonctionnelle "innovation" au sein de la Délégation Régionale à la Recherche Clinique permettra au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes de se mobiliser pour améliorer la diffusion des innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses.

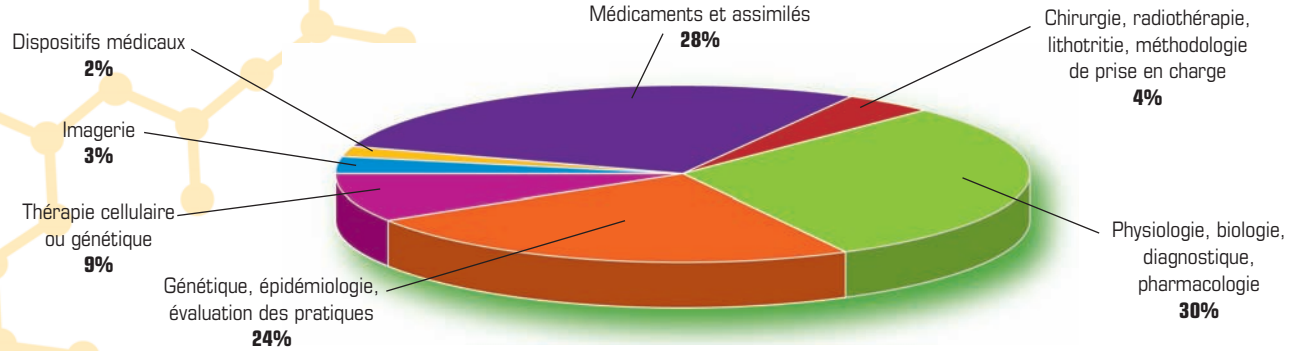
• Enfin, le CHU de Nantes enregistre encore pour l'année 2007 de très bons résultats dans le cadre du volet national du Projet Hospitalier de Recherche Clinique (5 projets retenus). Ce chiffre place le CHU au 1er rang des CHU de Province (ex-aequo avec Bordeaux et Toulouse).

Type financement	année	Nombre projets retenus	Montant alloué	Fourchette budgets
PHRC National	2004	3	1 180 000 €	342 000 à 430 000 € (+ financement IFR 26)
PHRC National	2005	5	1 172 000 €	100 000 à 364 000 € (+ financement CIC B)
PHRC National	2006	7	1 764 000 €	125 000 à 370 000 € (+ financement CTRS IT)
PHRC National	2007	5	877 000 €	75 000 à 390 000 € (+ financement fédération Centaure)
PHRC régional	2004	8	459 000 €	23 920 à 133 581 €
PHRC régional	2005	4	270 000 €	40 000 à 80 000 €
PHRC interrégional	2006	4	292 000 €	10 000 à 113 000 €
PHRC interrégional	2007	4	497 000 €	81 000 à 200 000 €
AOI	2004	12	182 070 €	1 500 à 23 000 €
AOI	2005	9	89 500 €	3 000 à 13 000 €
AOI	2006	8	132 000 €	3 000 à 25 000 €
AOI	2007	En cours	100 000 €	

Activité 2006 du Bureau Recherche

109 protocoles ont bénéficié du soutien de la cellule de promotion de la recherche clinique du CHU, dont 102 promus par l'Institution. La cellule d'appui à la recherche a géré 222 protocoles de promotion institutionnelle et 254 de promotion industrielle (soit 476 protocoles).

Typologie des études promues par le CHU de Nantes en 2006



De l'intérêt du Data Management dans la recherche clinique

Le Data Management (ou traitement des données) représente un ensemble d'activités informatiques destinées à fournir des données cliniques fiables au statisticien chargé de l'analyse des données.

Pour ce faire, le Data Manager doit comprendre et identifier les attentes et les objectifs du médecin clinicien porteur du projet et du statisticien chargé de l'analyse statistique, quelque soit le domaine médical concerné.

1. Rôles et compétences du Data Manager

Le Data Manager est chargé de la conception, de la création, de l'administration et de la gestion des bases de données cliniques et de pharmacovigilance. Il doit ainsi avoir de solides compétences dans ces domaines. Il est responsable de la sécurité, de la confidentialité et du stockage des données.

A partir de la maquette du cahier d'observation (CRF), le Data Manager crée tout d'abord des masques de saisie à l'usage des opérateurs de saisie, des techniciens de recherche clinique ou des attachés de recherche clinique. Il rédige ensuite des conventions de saisie claires et simples qui sont des documents de référence rappelant les règles de typographie et les règles de saisie (e.g. Oui = 1, Non = 0, Léger = 1, Modéré = 2, Sévère = 3 …).

Le Data Manager est également chargé du traitement des données. Il identifie les inconsistances et les anomalies des données saisies de manière systématique à travers un plan de validation des données cliniques (intégré dans le plan de contrôle qualité de la recherche clinique considérée). Ce plan est le document de départ qui liste l'ensemble des tests de cohérence qui doivent être programmés et mis en place. Ainsi, lorsqu'une anomalie est détectée pour un patient donné, une question est posée à l'investigateur qui doit en retour apporter une réponse et résoudre ainsi l'anomalie. L'élaboration d'un tel plan nécessite une parfaite connaissance des langages de programmation (SAS, PL/SQL, PHP…).

Il collabore enfin avec les médecins de pharmacovigilance et utilise les principaux dictionnaires de codage des médicaments, des traitements concomitants et des événements indésirables (WHO Drug, Costart, Meddra, ICD…). Les données codées doivent ensuite être intégrées dans la base de données.

2. Des partenaires et des systèmes multiples

Situé à l'interface de plusieurs cultures socio-professionnelles, le Data Manager doit pouvoir comprendre les attentes de chacun, les identifier clairement, avant même le début du recrutement du premier patient, afin de rester dans une démarche scientifique cohérente, efficace et rigoureuse.

La qualité de la base des données collectées et traitées en vue de l'analyse statistique témoigne de la compétence et de l'investissement du Data Manager dans sa mission.

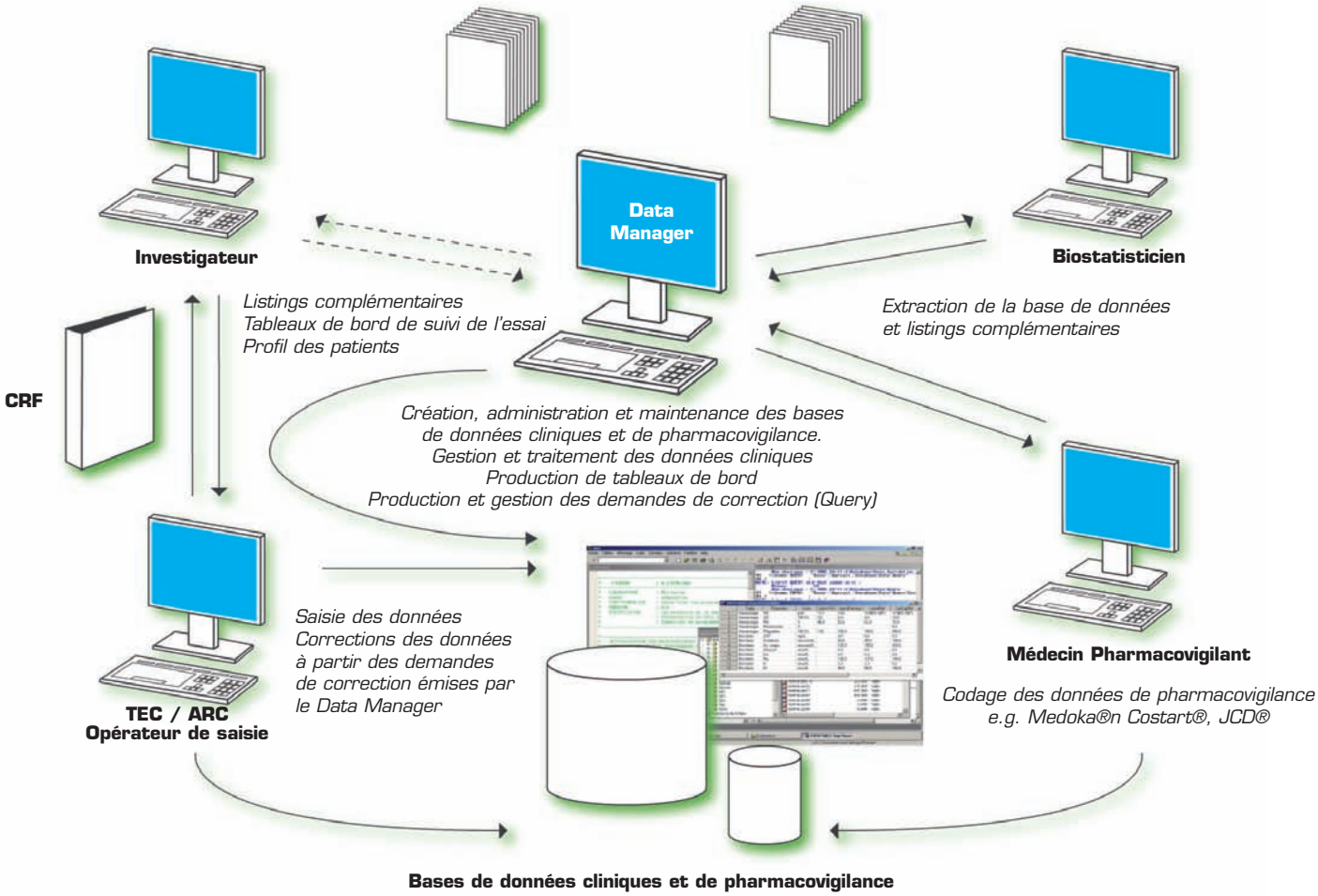


Figure 1 : Principales interactions entre les acteurs dans une recherche clinique

De l'intérêt du Data Management dans la recherche clinique (suite)

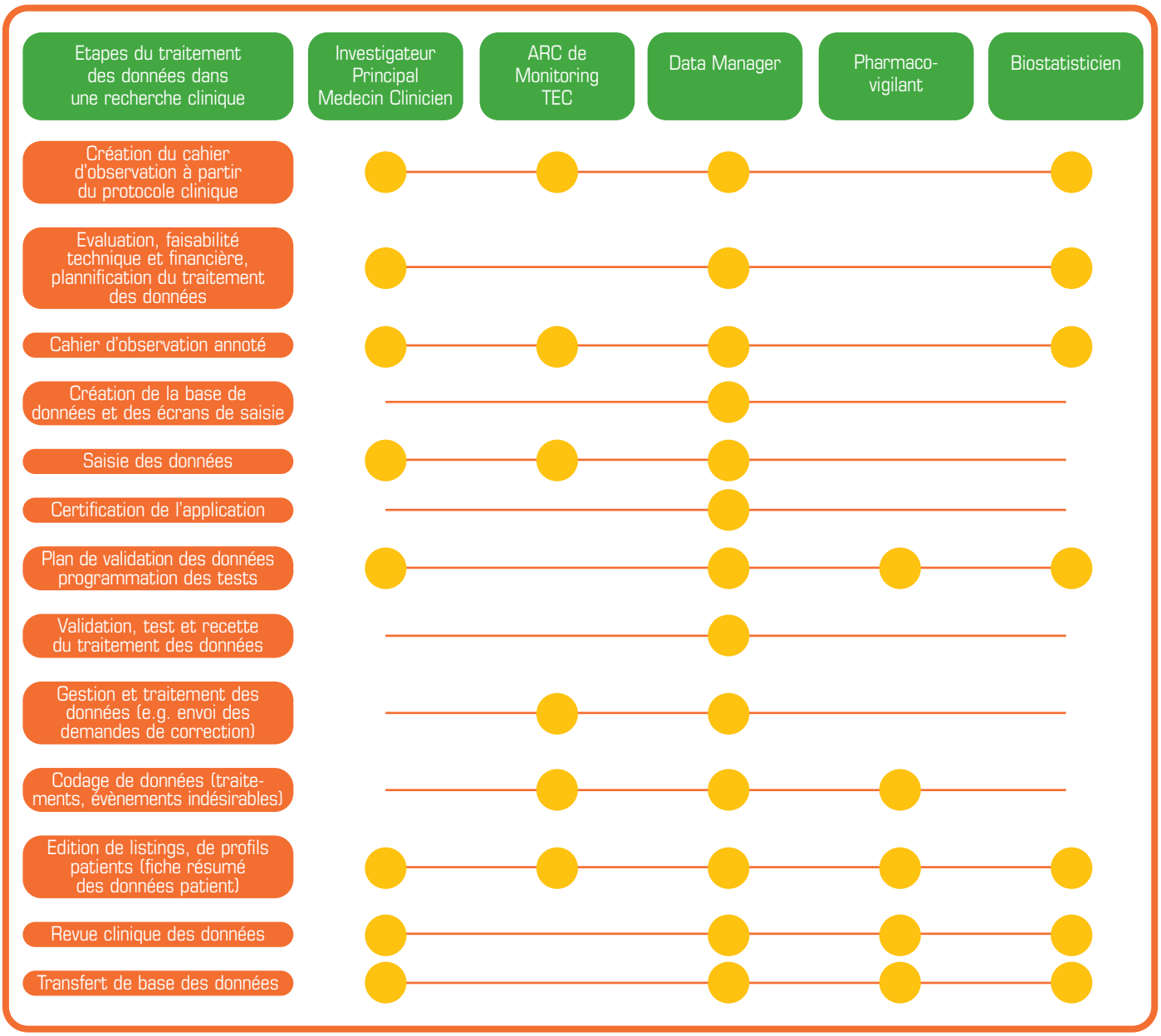


Figure 2 : Etapes du traitement des données (ou Data Management) dans une recherche clinique

3. Pour résumer

Le Data Management permet de structurer et d'optimiser la saisie des données cliniques et de pharmacovigilance en disposant d'une large bibliothèque d'écrans de saisie (démographie, antécédents, signes vitaux, hématologie, biochimie, fiche de fin d'essai, événements indésirables…).

Il assure également le stockage et la protection des données cliniques dans des bases de données élaborées à cette fin.

Le Data Management contrôle la cohérence des données cliniques et le codage des données médicales. Il permet la transmission de données cliniques contrôlées et fiables pour l'analyse statistique, tout en respectant les normes et recommandations des organismes officiels (BPC, EMEA, FDA…).

In fine, l'investigateur principal porteur du projet de recherche clinique pourra disposer de données cliniques de qualité facilement auditables et dont les résultats de l'analyse statistique pourront être reproductibles ou utilisés dans des méta-analyses de façon efficace.

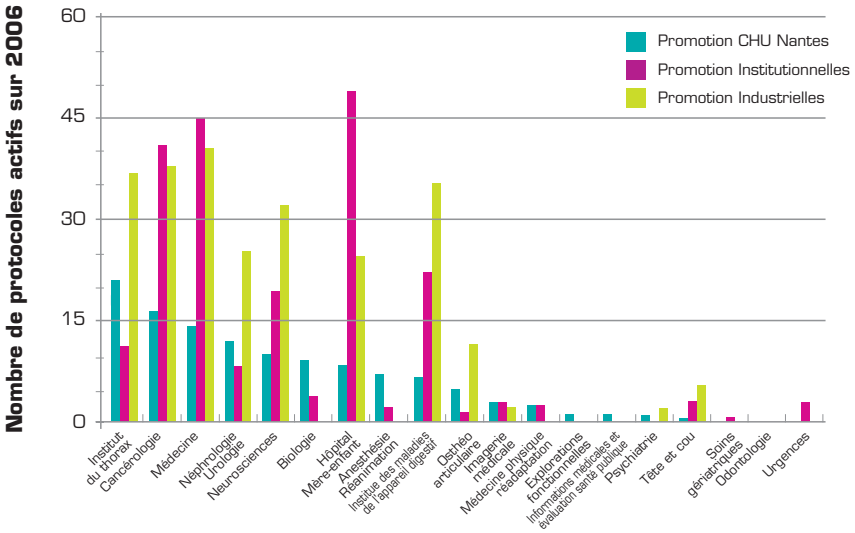
Alors, l'investigateur principal pourra voir son article plus facilement publié dans une revue scientifique internationale et accroître son facteur d'impact au sein de la communauté scientifique.

Tanguy ROMAN, Data Manager
Cellule de Promotion de la Recherche clinique,B2RV
Tél. 02 53 48 38 37 / troman@chu-nantes.fr

Le financement de ces études est assuré par le Programme Hospitalier de Recherche Clinique national et interrégional, l'appel d'offres interne, l'appel d'offres de partenaires extérieurs, ainsi que par des dons provenant d'industriels.

L'activité de recherche des pôles thoracique et cardio-vasculaire, médecine, digestif, néphrologie-urologie-transplantation et neuroscience est particulièrement dynamique. Conformément au plan national définissant la cancérologie comme prioritaire, la recherche biomédicale en cancérologie est aussi importante et portée par plusieurs spécialités. Enfin, la recherche en santé des activités d'oncologie pédiatrique et de néonatologie est également très active.

Répartition des protocoles 2006 au sein des pôles du CHU de Nantes



Nombre de projets activés par année et promus par le CHU de Nantes

Année	Nombre de projets activés
2004	24
2005	24
2006	14
2007	14 (au 20 juin 2007)

Création d'une plate-forme de développement et de transfert à la clinique au CIC biothérapies

Entre l'élaboration de nouvelles sources de traitement cellulaire dans un laboratoire de recherche et leur application en clinique humaine, un certain nombre de mises au point sont indispensables pour donner à ces cellules tous les garants de sécurité et d'efficacité. C'est la mission de la **plate-forme de développement et de transfert à la clinique (DTC)**, opérationnelle depuis quelques jours au sein du **centre d'investigation clinique (CIC) intégré en biothérapie**. Cette plate-forme **adapte les procédés de production cellulaire (tous types de cellules) en vue de leur transfert au sein d'une unité de production GMP (l'unité de thérapie cellulaire et génique - UTCG) où sont produits les traitements alors utilisables pour les patients**. Les chercheurs bénéficient sur la plate-forme d'un environnement de qualité pour les manipulations (maintenance des équipements, sécurisation des produits biologiques contre les contaminations…), avec un équipement et du matériel adaptés au développement pré-clinique : une salle de culture climatisée, avec un air ambiant contrôlé (faible teneur en particules) et deux postes de travail. Cette structure garantit l'utilisation de réactifs et de milieux d'un niveau de qualité utilisable chez l'humain, avec l'aide et les conseils d'un ingénieur d'étude, le suivi d'un contrôle qualité dans les résultats d'analyse, et en étroite collaboration avec l'UTCG.

Responsable de la plate-forme : Marc Grégoire (U601 Inserm)
Tél. 02 40 08 41 50, marc.gregoire@nantes.inserm.fr
Article tiré du CHU point COM n°34 (avril 2007)

Création de deux structures de soutien à la recherche

Le CHU de Nantes s'est doté depuis peu d'une cellule valorisation et développement et d'une cellule juridique rattachées au bureau recherche réseau valorisation (B2RV). Ces deux cellules sont sous l'égide de la direction des affaires médicales, de la stratégie et de la recherche, avec pour objectifs de développer et mettre en œuvre la politique de valorisation du CHU. Elles travaillent en étroite collaboration avec l'ensemble des acteurs universitaires et des établissements publics à caractère scientifique et technologique du site hospitalo-universitaire.

La cellule valorisation et développement effectue un suivi de l'activité de recherche émanant des équipes médicales, des laboratoires et des plates-formes technologiques soutenus par le CHU. Elle accompagne les porteurs de projets de l'établissement dans leurs démarches de développement et de valorisation. A cette fin, elle coordonne les études nécessaires et aide les praticiens, investigateurs et chercheurs à structurer leurs projets, en cohérence avec les objectifs institutionnels.

La cellule juridique veille au respect des droits et obligations du CHU et de ses employés dans les domaines liés à la recherche. Son expertise couvre notamment les domaines de la propriété intellectuelle (protection et exploitation du savoir-faire et des inventions/découvertes : accords de confidentialité, procédures de dépôt de brevets, partenariats, contrats d'exploitation), de la bioéthique et du droit de la santé (droits des patients et responsabilité de l'institution ainsi que des professionnels de santé). Ses missions incluent également la rédaction, la correction et la validation des contrats engageant le CHU et ses agents (tels que les contrats de collaboration de recherche, contrat de consortium, contrats de prestation de services).

Isabelle Brisson, chargée de mission à la recherche et à la valorisation
Cellule valorisation et développement, B2RV
Tél. 02 53 48 28 30/ isabelle.brisson@chu-nantes.fr

Anne Larcheveque, juriste
Cellule juridique, B2RV
Tél. 02 53 48 28 27/ anne.larcheveque@chu-nantes.fr

Résultats du PHRC 2007

1 – Résultats de l'appel à projets national (APN)

6 projets retenus sur 26 (5 pour le CHU et 1 pour le CRLCC) –
Budget attribué : 1 261 000 euros (dont 200 000 euros pour la création du réseau thématique de recherche et de soins (Pr Dubernard, Pr Legendre, Pr Soulillou- projet Centaure) au titre du soutien exceptionnel destiné à favoriser la participation de l'établissement à un RTRS en qualité de fondateur d'une fondation de coopération scientifique (FCS), dans le cadre de l'appel à projet 2006 du Ministère chargé de la recherche.

Avec 5 projets retenus, le CHU de Nantes arrive en seconde position au plan national, après l'AP-HP.

• Dr Giral - CHU Nantes – Institut ITERT
Dépistage sur puce oligonucléotidique panvirale de virus émergeant en transplantation rénale

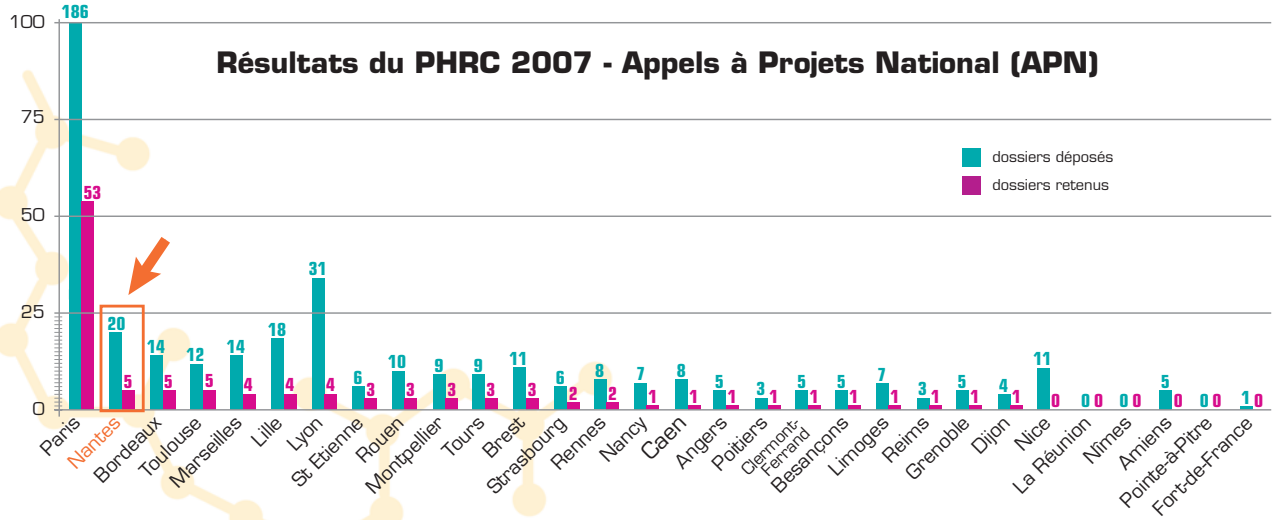
• Pr Jolliet - CHU Nantes – Pôle biologie
Etude multicentrique de validation de score de gravité de la pharmacodépendance : outil d'évaluation des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP)

• Pr Le Marec - CHU Nantes – Institut du thorax
Approche génétique et physiologique pour l'identification des mécanismes responsables des valvulopathies par dégénérescence myxoïde

• Dr Feray – CHU Nantes - Institut des maladies de l'appareil digestif
Prédisposition génétique pour le carcinome hépato-cellulaire : une étude génétique cas-témoin, multicentrique lors de la cirrhose alcoolique

• Pr Mosnier - CHU Nantes – Pole biologie
Apport de l'étude du profil p53 mdm2 dans la détermination du risque évolutif vers la dysplasie du haut grade de l'adénocarcinome de l'œsophage chez des malades ayant un endobrachyoesophage avec des foyers de dysplasie de bas grade

• Dr Classe – CLCCR Gauducheau
Curage Aortico cave et Pelvien Randomisé phAse III pour les Cancers avancés de l'Ovaire



2 – Résultats de l'appel à projets interrégional (API)

4 projets retenus sur 13 - Budget attribué : 497 000 euros

• Dr Magnan – CHU Nantes – Institut du Thorax
Facteurs prédictifs de la survenue d'EXacerbations chez l'asthmatique sévère – EXacerbation PREdictive factors in Severe Asthma (EXPRESA)

• Dr Chambellan - CHU Nantes – Institut du Thorax
Macanismes de l'anémie chez le sujet brochopathe chronique obstructif – étude ABOC

• Pr Trochu - CHU Nantes – Institut du Thorax
Evaluation du stress oxydant chez les patients insuffisants cardiaques chroniques

• Pr Probst - CHU Nantes – Institut du Thorax
Evaluation de la variabilité phénotypique des troubles du rythme cardiaque par puces à ADN dans les syndromes du QT long

En bref

Actualités

• 17ème journée d'Ethique Médicale
Institut Maurice Rapin, 75014 Paris
Vendredi 16 Novembre 2007
'Des CCPPRB aux CPP : une chance à saisir ?'

Formation

• La Recherche Biomédicale
La nouvelle législation – Que faut-il savoir ?
Nouveaux rôles et responsabilités du promoteur hospitalier
Vendredi 7 Décembre 2007
www.cneh.Fr

• Site Intranet de la Recherche Clinique
Accessible sous : Métier/Recherche Clinique
A votre disposition :
- les textes réglementaires régissant les essais cliniques (lois, décrets et arrêtés)
- les trames de protocoles

• La DiRC Grand Ouest met à disposition un site Internet à l'adresse http://www.dirc-hugo.org
- présentation des structures
- diffusion des appels d'offres

Prochain numéro : parution en novembre 2007

R de Recherche reste à votre écoute à l'adresse suivante : rderecherche@chu-nantes.fr

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANTES

Directeur de publication : Pierre GUSTIN
Responsables de publication : Thierry BIAIS, Anne-Claire SWAN
Rédacteur en chef : Anne OMNES
Comité de rédaction : Peggy AGENEAU, Annick COULON, Céline MEROUZE, Tanguy ROMAN
R de Recherche remercie pour leur précieuse collaboration : Isabelle Brisson, Anne Larchevèque, service communication
Tiré à 2000 exemplaires
Maquette et mise en page : Agence Repères - Tél. 02 28 07 28 07