

R

APPELS D'OFFRES

Résultats de l'appel d'offres interne 2008

25 projets ont été soumis. Huit ont été retenus pour une dotation de 195,10 K€.

Dr CHEVALLIER – Hématologie clinique

Protocole de Phase I/II avec escalade de doses évaluant l'efficacité et la tolérance d'un traitement de radio-immunothérapie par 90Yttrium-Epratuzumab chez des patients adultes porteurs de LAL B CD22+ en rechute ou réfractaire

• Dr BOUTOLEAU-BRETONNIERE – Neurologie

Etude monocentrique, transversale visant à établir des corrélations entre les différents profils cognitifs des patients atteints de Sclérose en Plaques et le dosage des biomarqueurs du liquide cébrospinal (peptide bêta amyloïde, protéine tau et phospho tau)

• Dr LE CAIGNEC – Génétique médicale

Identification d'un gène responsable d'une forme familiale exceptionnelle de pathologies dysimmunitaires

• Pr LEMARCHAND – Institut du thorax

Etude des modifications infracytogénétiques induites par la culture dans les cellules souches adultes en condition de grade clinique. Etude pilote prospective de type cognitive

• Dr CAPRON – Anesthésiologie (CHD La Roche sur Yon)

Etude randomisée, contrôlée, en double insu, prospective, comparant différentes doses de néostigmine lors de la décurarisation avancée

• Dr FREOUR – Biologie de la reproduction

Evaluation des facteurs de croissance ovocytaires comme marqueurs prédictifs de la qualité ovocytaire et de développement embryonnaire en fécondation in vitro

• Dr JOSIEN – Laboratoire d'immunologie

Physiopathologie des vascularites à ANCA : Rôle des cellules Th17 et des cellules dendritiques

• Pr Malard – ORL et chirurgie cervico-faciale

Etude prospective bi-centrique de 10 patients évaluant l'intérêt d'une substitution osseuse hybride associant une céramique de phosphate de calcium et une autogreffe de moelle osseuse pour le traitement curateur de l'ostéoradionécrose mandibulaire

En bref

Colloque - formation :

La recherche biomédicale : nouveaux rôles et nouvelles responsabilités du promoteur hospitalier
2 jours - 02-03/06/09
<http://www.cneh.fr/Formation>
Consentements et recueil de consentements : droit, pratiques et recommandations.
2 jours : 16-17/03/09 ou 12-13/10/09
<http://www.cneh.fr/Formation>

Les appels d'offres à venir :

Il n'y aura pas d'appel d'Offres Interne en 2009
PHRC 2009 : résultat courant mars 2009

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

Liens utiles

<http://www.recherche-biomedicale.sante.gouv.fr/>
<http://www.legifrance.gouv.fr/>
<http://agmed.sante.gouv.fr/> (documentation/publication)

• Site Intranet de la Recherche Clinique : notre site a fait peau neuve ; consultez-le !

Accessible sous : Pratiques professionnelles / Recherche Clinique

Vous y trouverez :

- les textes réglementaires régissant les recherches biomédicales (lois, décrets et arrêtés)
- les trames de protocoles
- les appels d'offres

La DiRC Grand Ouest : <http://www.dirc-hugo.org>

Prochain numéro : parution en juin 2009

R

de recherche

N° 6 - décembre 2008

La recherche clinique du CHU de Nantes

Edito

Le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes a, depuis plus de 20 ans, engagé une politique très volontariste en matière de recherche.

Elle a permis de faire émerger des thématiques fortes en matière de recherche fondamentale autour de la cancérologie, de l'immunologie-transplantation, des maladies cardio-vasculaires et des maladies de l'appareil digestif.

Elle a conduit également à la structuration et à la professionnalisation de la recherche clinique autour du CIC et de la cellule de promotion.

Le niveau d'excellence atteint par notre établissement en est aujourd'hui l'héritage direct.

Je mesure les efforts accomplis depuis ces dernières années, ainsi que l'impérative obligation de poursuivre ce qui a été engagé, tant la concurrence est forte en ce domaine.

Je souhaite dans le cadre de mes fonctions, avec vous tous, m'inscrire dans cette continuité.

Je souhaite que notre établissement reste dans le top ten des CHU forts-chercheurs et s'affirme comme le CHU reconnu à l'échelle de l'inter-région ouest.

Aussi, je m'attacherai, en lien avec nos partenaires incontournables que sont l'Université de Nantes et les établissements publics scientifiques et technologiques (INSERM, CNRS, INRA...), à relever les défis de demain, tels que :

- la valorisation de nos biocollections dans le cadre d'un véritable Centre de Ressources Biologiques, mutualisé et hautement performant,
- l'identification, en étroite concertation avec l'Université, de thématiques émergentes en matière de recherche fondamentale et clinique,
- la pérennisation des structures d'appui,
- le soutien aux investigateurs qui souhaitent concrétiser des projets de recherche clinique,
- la valorisation de notre enveloppe MERRI,
- l'essor de la DiRC et la structuration du Cancéropôle Grand Ouest.

Ces défis nécessiteront l'implication de chacun. Le train est en marche, soyons, ensemble, les acteurs de son bon fonctionnement et de sa performance.

Christiane Coudrier
Directeur Général



RAPPEL - RAPPEL - RAPPEL - RAPPEL - RAPPEL - RAPPEL - RAPPEL - RAPPEL

Règles concernant la façon dont l'affiliation au CHU de Nantes doit être rédigée dans les publications scientifiques : le nom de l'établissement doit figurer en première position dans l'adresse (avant la première virgule). L'orthographe à utiliser est CHU Nantes (et non CHU de Nantes)

EXEMPLE :

Evidence that focal adhesion complexes power bacterial gliding motility.
François Dupont^{1,2,3}, Jean Durant⁴, Marie Poirier^{2,3}

1 CHU Nantes, service de XXX, CIC, 5 allée de l'île Gloriette, Nantes, 44000 France.

2 INSERM, UXXXX ou nom du labo, adresse, Nantes, F-44000 France.

3 Université de Nantes, faculté de XXXXX et/ou laboratoire XXXX, adresse, Nantes, 44000 France.

4 CHU Nantes, délégation régionale à la recherche clinique et à l'innovation, 5 allée de l'île Gloriette, Nantes, 44000 France.

Pour plus d'informations, contacter Isabelle Brisson, chargée de mission recherche valorisation.

Tél. : 02 53 48 28 30 - isabelle.brisson@chu-nantes.fr

RAPPEL - RAPPEL - RAPPEL - RAPPEL - RAPPEL - RAPPEL - RAPPEL - RAPPEL

Les différents types d'appels d'offres

■ ■ ■ ■ p.2

Les logiciels d'appui à la recherche clinique

■ ■ ■ ■ p.3

APPELS D'OFFRES :

■ ■ ■ ■ p.4

- Les résultats de l'appel d'offres interne
- Rappel sur les publications

EN BREF

■ ■ ■ ■ p.4

FICHE PRATIQUE : le CCTIRS et la CNIL

Directeur de publication : Christiane COUDRIER

Responsables de publication : Thierry BIAIS, Anne-Claire SWAN

Rédacteur en chef : Anne OMNES

Comité de rédaction : Peggy AGENEAU, Annick COULON, Kévin GALERY, Sandrine GARDES, Céline MEROUZE

R de Recherche remercie pour leur précieuse collaboration :

Isabelle BRISSON, Anne ROYER-MOES, Christelle VOLTEAU, Lucie PLANCHE, Marie LEBIGRE, Tanguy ROMAN.

Tiré à 1 400 exemplaires

Maquette et mise en page : Agence Repères - Tél. 02 28 07 28 07



CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE NANTES



Les différents appels d'offres gérés par la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation

Cinq principaux types d'appels d'offres sont gérés par la DRCI : le PHRC national, le PHRC interrégional, l'appel d'offres interne, l'appel d'offres recherche translationnelle et le STIC.

	PHRC national	PHRC interrégional	Appel d'offres interne	Appel d'offres recherche translationnelle	STIC (Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuses)
Fréquence (en règle générale)	1 fois/an Résumé du projet : début décembre Dépôt du projet complet : début janvier Réponse : mars	1 fois/an Résumé du projet : fin novembre Dépôt du projet complet : mi décembre Réponse : février	1 fois/an Dépôt du projet : juin Réponse : septembre	1 fois/an Soumission des lettres d'intention : début novembre Résultats de la sélection des lettres d'intention : début décembre Soumission des dossiers complets : mi-janvier Réponse : fin mars	1 fois/an <u>Hors cancer</u> 1 ^{re} phase : recensement des techniques : début novembre 2 ^e phase : dépôt des projets : février <u>Cancer</u> : Dépôt des projets : début janvier Réponse : printemps
Thématiques	Définies par le Ministère	Aucune thématique définie. Cependant il est exclu de présenter un projet cancer, VIH, VHC, VHB	Aucune thématique définie	<u>Hors cancer</u> : domaines de la recherche clinique et de l'épidémiologie clinique <u>Cancer</u> : champs de la recherche translationnelle en cancérologie	Thématiques cancer définies par l'INCa, et hors cancer définies après la première phase de recensement
Enveloppe budgétaire (par projet)	Entre 50 et 800 K€	Jusqu'à 300 K€	Jusqu'à 40 K€	Environ 150 K€	Non plafonné
Contact	Anne Omnès, Annick Coulon Téléphone : 02 53 48 28 35	Anne Royer-Moës Téléphone : 02 53 48 28 47	Anne Omnès Annick Coulon Téléphone : 02 53 48 28 35	Anne Omnès Annick Coulon Téléphone : 02 53 48 28 35	Cécile Pierres Téléphone : 02 53 48 28 39 Romain Guilé Téléphone : 02 53 48 28 95

D'autres appels à projets, pour lesquels la DRCI n'assure pas la gestion, émanent de l'INCa, l'ANR, l'INSERM, l'Europe, etc... (les sites utiles sont disponibles sur l'Intranet du CHU de Nantes).

Les logiciels d'appui à la recherche clinique

Logiciel SAFETY EASY

Safety Easy, loué pour l'ensemble des 6 CHU de l'interrégion, est un logiciel de recensement et de traitement des effets indésirables qui se déroule dans le cadre d'une recherche biomédicale. En connexion directe avec le site de l'EMA, il permet la transmission électronique immédiate de tous les EIG inattendus vers la base européenne. Le logiciel permet une analyse de tous les effets indésirables graves, attendus ou non, au travers de line listing et l'édition de rapports annuels de sécurité qui sont transmis par voie réglementaire à l'AFSSAPS et au CPP. Ceci passe par un codage MedDRA® de chaque EIG et le tri par classe organe des effets observés. Il est donc très important que les investigateurs déclarent et remplissent in extenso les formulaires de déclaration qui sont à leur disposition. Toute information manquante sur le formulaire et nécessaire à la déclaration dans la base sera recherchée auprès du médecin investigateur par le médecin pharmacovigilant du promoteur. Le pharmacovigilant travaille également en collaboration avec l'investigateur et peut, à sa demande, lui remettre des synthèses ou des requêtes sur les effets observés.

Logiciel Capture System

Début 2008, le CHU de Nantes s'est doté, par l'intermédiaire de la DIRC grand ouest, du logiciel Capture System® pour l'acquisition, la saisie, le traitement, le stockage et des données de ses essais cliniques. Ce logiciel permet au CHU de Nantes d'afficher les mêmes niveaux d'exigence technique et réglementaire que les laboratoires pharmaceutiques privés en terme de Data Management. Ce logiciel répond aux normes internationales actuellement en vigueur (FDA, EMA) : intégrité et sécurité des données, traçabilité et auditabilité des données via la piste d'audit (Audit trail) : qui a saisi, quoi et quand, quelle donnée a été corrigée et/ou modifiée, par qui, quand, avec rappel de l'ancienne valeur saisie. La conception du logiciel Capture System® permet à la Cellule de Promotion de la Recherche Clinique de gérer plusieurs CRFs électroniques (eCRF), et donc plusieurs essais cliniques, en même temps, les accès et les données cliniques de chaque essai étant cloisonnés. Capture System® permet la création et la mise en ligne de eCRFs constitués non seulement des pages de saisie regroupées en visites mais également des contrôles en ligne et tests de cohérence qui ont été élaborés spécifiquement pour chaque essai. Seule contrainte technique : les services hospitaliers doivent disposer d'ordinateurs équipés de Microsoft® Internet Explorer® version 6 ou Firefox® version 1 ou Netscape Navigator® version 5 ou supérieures. Ce logiciel offre de nombreux avantages pour les équipes de recherche clinique : l'accès aux données est rapide et facile tant pour la saisie que pour la consultation des données. La saisie des données se faisant directement via Internet, l'édition de centaines de pages en triplicata de CRFs papier devient inutile. Le monitoring des données est plus efficace puisque l'ARC de Monitoring peut déjà monitorer et valider une grande partie des données à distance avant de se rendre dans les centres investigateurs. Le nombre et la durée des visites de monitoring par les ARC sont ainsi optimisés. Quant au porteur du projet, il a accès en direct aux données saisies et peut disposer en temps réel des tableaux de suivi, des courbes d'inclusion ou obtenir rapidement les extractions des données cliniques pour la publication des résultats de recherche clinique.

Logiciel SIGREC

Système Informatique de Gestion de la Recherche et des Essais Cliniques

Le logiciel SIGREC a pour but de gérer les informations inhérentes à chaque étude telles que :
 - les informations administratives et réglementaires,
 - les inclusions des patients,
 - les rapports (possibilité de paramétrer et générer les rapports),
 - les imports et exports de données (type Eudract).
 Ce logiciel, commun à tous les établissements hospitaliers, doit notamment permettre de limiter la double saisie et permettre un partage de données sécurisées suivant des profils définis. Le centre coordonnateur a la responsabilité de la saisie des données principales lors de l'ouverture des centres par le promoteur, puis chaque site reçoit un message via ce logiciel pour lui permettre de compléter, modifier ou valider les informations. Cet indicateur, complémentaire au logiciel SIGAPS, permet au ministère d'indexer la part modulable des MERRI sur l'activité de recherche clinique. Il est donc essentiel de veiller à son bon remplissage. Sa mise en service est prévue pour début 2009.

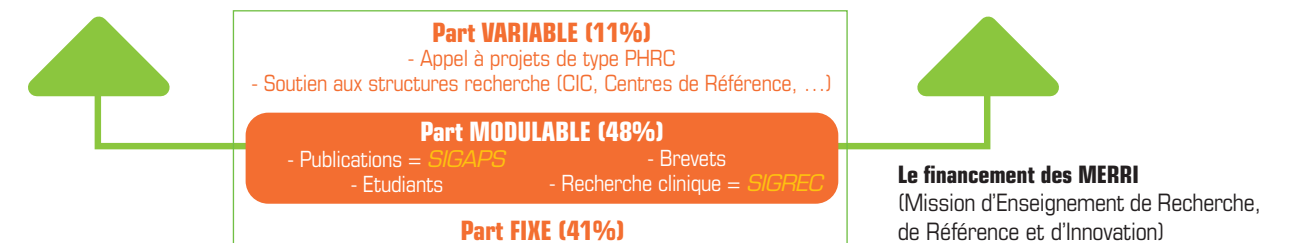
Logiciel de randomisation TenAlea

TenAlea est un logiciel de randomisation électronique via Internet. Les investigateurs se connectent grâce à un login et un mot de passe au site Internet et y saisissent les informations demandées propres à chaque étude (initiales du patient, date de naissance, respect des critères d'éligibilité de l'étude, ...). Les investigateurs et les autres personnes intervenant dans l'étude (ARC, pharmaciens, ...) reçoivent ensuite des notifications par e-mail précisant le numéro et le bras de randomisation du patient. Les points forts du logiciel TenAlea sont les suivants :
 - l'absence d'enveloppe de randomisation (pas de risques de perte d'enveloppe ou d'erreur dans l'attribution des enveloppes de randomisation aux patients).
 - la possibilité, pour les études en double-aveugle, de maintenir l'aveugle en adressant des notifications précisant uniquement le numéro de randomisation du patient sans préciser le bras de randomisation.
 - la possibilité pour les investigateurs de lever l'aveugle, en cas de nécessité, via le même site Internet.
 - la possibilité, pour les personnes intervenant dans l'étude (investigateurs, ARC, pharmaciens, ...) de recevoir l'ensemble des notifications et être ainsi informées du nombre d'inclusions dans l'étude en temps réel.
 TenAlea facilite la randomisation et son suivi au cours de l'étude.

Logiciel SIGAPS

Système d'Interrogation, de Gestion et d'Analyse des Publications Scientifiques

SIGAPS est le logiciel national de gestion des publications hospitalières qui permet, à partir des données répertoriées dans Medline, de faire le point sur les publications des différents CHU de France, en calculant un indicateur quantitatif et qualitatif s'appuyant sur la production scientifique. Pour extraire les données, SIGAPS interroge la base Medline sur l'ensemble des noms d'auteurs inclus dans le fichier du CHU. Ensuite, le système pré-classe les publications comme appartenant probablement au CHU, mais pour éviter de faux positifs, les publications doivent être validées par leur auteur. Elles reçoivent alors une double notation qui tient compte de la position de l'auteur et de la qualité de la revue (pondérée dans la discipline). Chaque publication n'est comptée qu'une fois. Toutes les publications validées sont exportées vers la DHOS qui analyse et compare les données des CHU. Le score SIGAPS peut être calculé par auteur, par service, par pôle, par équipe de recherche et pour l'établissement. Les données ainsi regroupées et le score attribué à l'établissement servent de calcul pour déterminer une partie du financement MERRI lié à la recherche. Sur les publications 2002-2006, le CHU de Nantes est en 9^{ème} position avec 2 428 publications répertoriées et un score de 10 670 points. L'importance de SIGAPS dans la détermination des MERRI (31% en 2008) en fait un enjeu stratégique.



DEMARCHES CNIL ET CCTIRS SELON LES TYPOLOGIES D'ETUDES

PROTOCOLE DE RECHERCHE ASSOCIE OU NON A UNE BIOCOLLECTION
 NECESSITANT LA COLLECTE/ TRAITEMENT DE DONNEES PERSONNELLES DE SANTE
 (champ d'intervention de la loi "Informatique et Liberté" de 78 modifiée : données de santé reliées à des personnes par des codes ou numéro)

Recherche biomédicale
 (au sens de la loi n°2004-806 du 9 août 2004?)

Recherche en génétique ayant pour objet
 d'identifier les personnes par leur caractéristiques génétiques
 ou Recherche mettant en oeuvre un traitement de données personnelles faisant
 apparaître l'identité complète des personnes ?
 ou Recherche dont l'objet principal
 est l'étude des comportements ?

Monocentrique ?

CAS PARTICULIERS

Déclaration d'une biocollection seule
 sans protocole de recherche

- Pas d'avis requis au CCTIRS
- Déclaration au Ministère de la recherche + ARH + CNIL + Avis CPP

Registre = enregistre l'identité
 complète des personnes

- Avis au CCTIRS
- Autorisation de la CNIL
- Qualification par le CNR=comité national des registres (INVS)

Evaluation des pratiques de soin et de prévention
 (chapitre X loi informatique et liberté)

- Pas d'avis requis au CCTIRS
- Autorisation de la CNIL pour recueillir des données individuelles (à condition que les données ne comportent ni le nom ni le prénom des personnes, ni leur numéro d'inscription au RNIPP) cf le site CNIL : <http://www.cnil.fr/index.php?id=1264>

AUTORISATION "Procédure simplifiée"

Pas de démarche spécifique (on se base sur la déclaration de conformité à la méthodologie de référence MROO1, effectuée une seule fois pour toutes les recherches biomédicales présentes et à venir)

Exemples :

Recherches biomédicales (RBM) soumises à l'AFSSAPS : médicament, DM, thérapie cellulaire et génique, essais hors produits de santé

AUTORISATION Procédure complète

Avis CCTIRS
 Délai 1 mois à partir de réception du dossier complet (pas notifié)
 Silence = avis favorable *

Autorisation CNIL
 Délai de 2 mois, renouvelable 1 fois à partir de réception du dossier complet (pas notifié)
 Silence = rejet

Exemples :

Soins courants multicentriques
 Etudes observationnelles multicentriques
 Etudes biologiques (hors RBM) sur les collections biologiques multicentriques
 Recherches sur données multicentriques
 Etudes génétiques
 Etudes sur le comportement

DECLARATION "Déclaration normale"

Pas d'avis à demander au CCTIRS

1) Formulaire de Déclaration Normale CNIL téléchargeable sur Intranet ** : www.cnil.fr/declaration_normale_cnil_monocentrique_dot

2) Amex sur les mesures de sécurité téléchargeable sur Intranet ** : www.cnil.fr/cnil_declaration_normale_amex_securite

Exemples :

Soins courants monocentriques
 Etudes non interventionnelles monocentriques
 Recherches sur données

* Le comité ne rend pas d'avis formel lorsque l'étude est déjà commencée au moment de la demande d'avis, ou si elle ne relève pas du Comité (étude ne nécessitant pas de données à caractère personnel, établissement d'une base de données sans description d'un protocole de recherche l'utilisant, études monocentriques...)

** Chemin des formulaires sur intranet :
 Pratiques Prof\ D : Recherche clinique\ 03 - Le CHU de Nantes
 Promoteur \ 3-5-Modalités de dépôt CCTIRS\CNIL\

R

Fiche pratique : le CCTIRS et la CNIL

• La loi informatique et libertés (loi de « 78 modifiée » (révisée en 2004))

Elle garantit la protection de la vie privée et des libertés individuelles des personnes.

Elle s'applique à toute donnée à caractère personnel et à tout traitement de ces données.

Le champ de la loi est très large :

- toute donnée pour laquelle on peut remonter au patient, même très indirectement (exemple : donnée identifiée par un numéro, avec existence d'une correspondance écrite entre le numéro et le nom de la personne)
- tout traitement de la donnée : la loi s'applique dès la collecte.

Dès lors qu'on entre dans le champ de la loi, les données doivent être collectées de manière loyale, la collecte doit être justifiée, la personne doit être informée, avoir des droits d'accès, de rectification et de suppression.

Dans la loi de 78, **les données de santé** collectées lors des recherches sont encore plus encadrées, avec des démarches particulières.

• Méthodologie de référence MRO01

Il s'agit d'un texte qui donne les exigences à respecter pour les recherches afin d'être conforme à la loi.

La déclaration de conformité à la MRO01 réalisée par le CHU dispense de déclarer au CCTIRS et à la CNIL chaque projet qui relève de cette méthodologie, en pratique, toutes les recherches biomédicales à l'exception :

- des recherches faisant apparaître l'identité complète des personnes,
- des recherches dont l'objectif principal est l'étude des comportements,
- et les recherches en génétique ayant pour objet d'identifier les personnes par leurs caractéristiques génétiques.

La MRO01 exclut également les biocollections et les soins courants qui doivent faire l'objet de déclaration et/ou autorisation auprès de la **CNIL et/ou du CCTIRS**.

• Anonymisation/Codage/Cryptage

L'anonymisation consiste à retirer tout code, clé ou chiffrement qui permettrait de rattacher à posteriori le patient à un quelconque fichier. On ne peut donc parler d'anonymisation réelle des données que dans le cas où **personne ne peut plus, directement ou indirectement**, identifier les personnes à partir des données. L'anonymisation dispense de l'autorisation de la CNIL.

Le codage consiste à transformer des données vers un ensemble de mots, de lettres ou de chiffres. La compression est un codage : par exemple, on transforme des données (nom patient) en un ensemble de mots adéquats destinés à réduire la taille (initiales).

Le cryptage (ou chiffrement) est le procédé grâce auquel on peut rendre la compréhension d'un document impossible à toute personne qui n'a pas la clé de (dé)chiffrement. La sécurité d'un système de chiffrement repose sur le secret de la clé de chiffrement. Le cryptage est plus sûr que le codage.

En pratique, les données personnelles dans les recherches sont codées, et non anonymes : exemple, le prénom et le nom des personnes sont transformés en initiales. Le code doit être le moins identifiant possible.

• CCTIRS (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé) : comité « pré-CNIL » 1 guichet national unique composé de 15 membres

1 - Mission : évaluation scientifique des projets, déléguée au CCTIRS par la CNIL

Il rend un avis sur :

- la méthodologie de la recherche ;
- la nécessité du recours à des données à caractère personnel, et la pertinence de celles-ci au regard de l'objectif de la recherche ;
- la manière de coder les données (ne doivent pas être trop identifiantes).

Ex 1 : Jean Dupont né le 17 février 07 codé en « JD 02/07 » : très peu identifiant, accepté.

Ex 2 : Jean Dupont , codé en « Je Dup » : très identifiant, refusé.

2 - Délai de réponse : 1 mois après la recevabilité (qui n'est pas notifiée).

• CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés)

1 - Mission : évaluation technique (informatique) du projet :

- contrôler les catégories de données recueillies : elles doivent être strictement nécessaires à la recherche ;
- s'assurer des mesures de sécurité prises pour le transfert, l'échange et l'accès aux données ;
- s'assurer de l'information donnée au patient en matière d'accès aux données et au droit d'opposition.

2 - Délai de réponse : 2 mois suivant réception du dossier complet (pas de notification de la recevabilité) ; le délai est renouvelable 1 fois sur décision du président. Il faut anticiper des délais parfois longs.

Votre contact pour toute question relative à la protection des données :

Anne Larchevêque, Juriste.

Tél. : 02 53 48 28 27

Mail : anne.larcheveque@chu-nantes.fr