



CIC - Centre d'investigation clinique de Nantes

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. CIC - Centre d'investigation clinique de Nantes. 2016, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02034933

HAL Id: hceres-02034933

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02034933>

Submitted on 20 Feb 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

HCERES

Haut conseil de l'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur

Entités de recherche

Évaluation du HCERES sur le CIC :

Centre d'Investigation Clinique de Nantes

CIC 1413

sous tutelle des

établissements et organismes :

Institut National de la Santé Et de la Recherche

Médicale - INSERM

Direction Générale de la Santé et de l'Offre de Soins -

DGOS

HCERES

Haut conseil de l'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur

Entités de recherche

Pour le HCERES,¹

Michel Cosnard, président

Au nom du comité d'experts,²

Bruno Stankoff, président du comité

En vertu du décret n°2014-1365 du 14 novembre 2014,

¹ Le président du HCERES "contresigne les rapports d'évaluation établis par les comités d'experts et signés par leur président." (Article 8, alinéa 5)

² Les rapports d'évaluation "sont signés par le président du comité". (Article 11, alinéa 2)

Rapport d'évaluation

Ce rapport est le résultat de l'évaluation du comité d'experts dont la composition est précisée ci-dessous.

Les appréciations qu'il contient sont l'expression de la délibération indépendante et collégiale de ce comité.

Nom du CIC :	CIC de Nantes
Acronyme du CIC :	CIC 1413
Label demandé :	CIC de Nantes
N° actuel :	1413
Nom du directeur (2015-2016) :	M. Jean-Noël TROCHU
Nom du porteur de projet (2017-2021) :	M. Jean-Noël TROCHU

Membres du comité d'experts

Président :	M. Bruno STANKOFF, AP-HP, Hôpital Saint Antoine
Experts :	M. Philippe CHARRON, AP-HP, Hôpital Ambroise Paré
	M. John DE Vos, CHU de Montpellier
	M. Bruno DONIUS, CHU de Lille
	M. Jean-Louis PEPIN, CHU de Grenoble
	M. Thierry PONCHON, Hôpitaux Civils de Lyon
	M. Patrick TRUFFERT, CHU de Lille

Délégué scientifique représentant du HCERES :

M. Charles DUMONTET

Représentants de la tutelle

M^{me} Anne BRETHER, CHU de Nantes
M. Bertrand CARIOU, CHU de Nantes
M^{me} Anne-Claire DE REBOUL, CHU de Nantes
M^{me} Brigitte DRENO, CHU de Nantes
M. Steven LE GOUILL, CHU de Nantes
M. Hervé LE MAREC, CHU de Nantes
M. Antoine MAGNAN, CHU de Nantes
M. Philippe MOREAU, CHU de Nantes
M^{me} Anne OMNES, CHU de Nantes
M^{me} Anne ROYER-MOES, CHU de Nantes

M^{me} Sylvie SACHER-HUVELIN, CHU de Nantes

M. Philippe SUDREAU, CHU de Nantes

Représentants de l'École Doctorale :

M^{me} Brigitte DRENO, ED n°504 « Cognition, Éducation, Interactions » (CEI)

M^{me} Pascale JOLLIET, ED n°504 « Cognition, Éducation, Interactions » (CEI)

1 • Introduction

Historique et localisation géographique du CIC

Le CIC de Nantes a été créé en 2001 et fonctionne selon un mode multi-thématiques et multi-sites, au contact des services cliniques du CHU de Nantes. Depuis 2010, il ne s'est pas enrichi de nouvelles équipes (9 équipes), mais certaines d'entre elles ont été renforcées (onco-pédiatrie au sein de l'équipe hématologie-cancérologie en 2011 ; chirurgie digestive au sein de la gastro-entérologie, IMAD, en 2013 ; hémodialyse au sein de l'équipe immuno-transplantation en 2015).

En 2013 une cellule épidémiologie clinique a été créée.

Équipe de direction

La cellule de coordination est centralisée et localisée à la maison de la recherche en santé située à proximité de l'Hôtel-Dieu. La gouvernance est organisée autour d'une cellule de coordination dirigée par un coordinateur, assisté de coordinateurs adjoints de modules. Un médecin délégué pour le module pluri-thématiques, et un pharmacien délégué pour le module biothérapie structurent les activités de recherches respectives. La cellule qualité du CIC a été créée en 2005 et comportait une ingénieure qualité, elle a été renforcé en 2012 par le recrutement d'un deuxième ingénieur qualité.

La cellule de coordination comporte les personnels suivants :

- directeur du CIC : M. Jean-Noël TROCHU ;
- directeur du module plurithématique : M. Jean-Noël TROCHU ;
- directeur de la cellule épidémiologie : M. Jean-Christophe ROZE ;
- médecin délégué : M^{me} Sylvie SACHER-HUVELIN ;
- directrice du module biothérapie : M^{me} Brigitte DRENO ;
- pharmacienne déléguée : M^{me} Florence VRIGNAUD ;
- cheffe de projet : M^{me} Alexandra POINAS ;
- responsable qualité : M^{me} Charlène DUCHESNE ;
- assistante qualité : M^{me} Coralie GIBOULEAU.

Chaque équipe labellisée CIC est animée par un responsable d'équipe.

Le conseil de gestion du CIC se réunit annuellement autour du coordinateur et du coordinateur adjoint, et comprend la cellule de coordination, les responsables d'équipes, le directeur général du CHU, le directeur recherche du CHU, le doyen de l'université, le délégué général de l'INSERM et le responsable de la SFR.

Un comité de pilotage plus réduit se réunit tous les 3 mois autour des coordinateurs, responsables d'équipes et de la cellule de coordination.

Nomenclature HCERES

SVE1_LS7

Domaine d'activité

Multi-thématique ; Biothérapies ; Épidémiologie clinique

Effectifs du CIC

Composition du CIC	Nombre au 30/06/2015	Nombre au 01/01/2017
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	47	44
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	1	1
N3 : Autres personnels titulaires (appui à la recherche et/ou n'ayant pas d'obligation de recherche) <i>(Total (PH / appui à la recherche))</i>	140 (99 / 41)	118 (77 / 41)
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)	5	
N5 : Autres chercheurs (DREM, post-doctorants, etc.)		
N6 : Autres personnels contractuels (appui à la recherche et/ou n'ayant pas d'obligation de recherche)	87	
N7 : Doctorants		
TOTAL N1 à N7	280	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	36	

2 • Appréciation sur le CIC

Introduction

Le CIC du CHU de Nantes est une unité multithématique transversale ayant vocation à structurer et accompagner une large part de la recherche clinique développée localement. Il est composé d'un module plurithématique, d'un module biothérapie et d'une cellule plus émergente d'épidémiologie clinique. Ce CIC est remarquable par son organisation très structurée, sa gouvernance claire, une gestion rigoureuse et transparente, un déploiement large auprès des sites cliniques qui tient compte de l'organisation multi-site actuelle du CHU, des moyens humains à la hauteur des ambitions de recherche clinique affichées. Les actions de recherche menées au CIC sont en étroite synergie et complémentarité dans l'ensemble avec les actions de la DRCI, et évoluent dans un contexte de volonté claire de soutien à la recherche du CHU et de l'université. Des efforts majeurs ont été faits pour renforcer les programmes de recherche translationnelle : la vocation translationnelle de cette unité apparaît dorénavant évidente, et chaque unité d'investigation clinique est clairement adossée à une ou plusieurs unités labélisées de recherche. Le comité d'experts a noté une politique de pérennisation et de renforcement des thématiques phares associées au rayonnement de la recherche locale mais aussi une volonté d'ouverture vers des thématiques plus émergentes.

Avis global sur le CIC

Le CIC se positionne en modèle de structuration de CIC plurithématique avec une organisation originale en unités d'investigation clinique thématiques, ayant chacune des ressources propres de soutien à la recherche et une visibilité sur les éléments de gestion de son activité. Cette structuration a servi d'exemple à l'organisation d'UIC (Unité d'Investigation Clinique) hors CIC, conférant une forte efficacité à l'organisation de la recherche clinique du CHU. La cellule de coordination transversale assure le fonctionnement de l'ensemble, maintient le sentiment d'appartenance à une structure commune, et est fortement enracinée dans les structures stratégiques de gouvernance (comité stratégique recherche, département investigation). Une progression importante du volume de recherche clinique et de la productivité a été notée ces dernières années, en lien avec l'obtention d'appels d'offres structurants et de contrats régionaux. Des choix stratégiques clairs ont été faits (et continuent d'être faits) pour augmenter les ressources humaines impliquées dans la recherche, faciliter le développement des cohortes régionales,

soutenir l'activité de thérapie cellulaire face à l'évolution de la réglementation, faire émerger une cellule d'épidémiologie clinique, assurer la fonction support et aider à l'obtention de financement. L'implication des cliniciens dans la recherche clinique est remarquable (99 praticiens hospitaliers sont intégrés ou associés dans les UIC et apparaissent au tableau des personnels du CIC, 74 sont intégrés dans une UMR), et, à l'inverse, un effort important a été fait pour associer les chercheurs à la démarche de recherche clinique (19 contrats d'interface permettant d'intégrer dans la recherche hospitalière des personnels des UMR). Le bilan des publications est excellent, avec une proportion significative de publications où un membre associé au CIC est en position de leadership (1^{er}, 2^{ed} ou dernier auteur dans plus de 40/126 des publications en 2015).

Points forts et possibilités liées au contexte

De multiples points forts illustrent le développement du CIC de Nantes :

- une coordination et un support à la recherche efficaces : département d'investigation ; cellule de coordination du CIC, médecin délégué très impliqué ;
- un fort sentiment d'appartenance au CIC : le CIC est une structure qui implique et fédère ; les personnels TEC (Techniciens d'Étude Clinique) et ARC (Attachés de Recherche Clinique) participent de ce sentiment ; ¾ des PH apparaissent au profil de l'unité ;
- un module biothérapie qui assure une excellente visibilité dans les domaines innovants de la thérapie cellulaire et génique : il permet des développements structurants et transversaux (avec l'oncologie, l'immuno-transplantation, la dermatologie qui en sont les piliers, mais aussi l'ophtalmologie et la neurologie, spécialités qui ont récemment eu accès via ce module à des projets innovants de thérapie génique et cellulaire respectivement) ;
- l'implication du CHU par des appels d'offres internes, les liens tissés avec la région à l'origine de financements conséquents, la structuration en 2 DHU (Départements Hospitalo-Universitaires) (oncogreffe et 2020) et l'IHU (Institut Hospitalo-Universitaire) immuno-transplantation sont des atouts pour les financements et le développement de projets de recherche novateurs ;
- le CIC ambitionne une culture de l'innovation et de l'excellence : thérapie génique (ophtalmologie), cellulaire (multiple domaines), imagerie nucléaire, génétique, big data ;
- les études en phases précoces se développent : label CLIP2 (Centre Labellisé INCa de Phase-Précoce) en hématologie pédiatrique, liens privilégiés des investigateurs avec l'industrie permettant un accès à des études précoces en hématologie, endocrinologie ;
- une excellente cellule qualité avec un objectif de labélisation ISO 9001 initié en 2015 ;
- la numérisation et traçabilité des documents de recherche et des aspects comptables (logiciel Easydore) est un atout considérable pour les UIC ;
- la participation à la formation à la recherche : formation en deuxième année, FORMADEA, projet de master de recherche clinique ;
- le rapprochement entre le CHU et l'École Centrale de Nantes, avec le projet de filière d'ingénierie et santé, crée une opportunité à de nouveaux développements originaux et ambitieux (robotique, imagerie bioinformatique, etc.).

Points faibles et risques liés au contexte

- l'évolution contextuelle des financements de la recherche dont l'obtention à l'échelle nationale est de plus en plus compétitive, justifie d'être vigilant sur l'accompagnement des demandes de contrats internationaux, en particulier sur l'adéquation entre le dimensionnement de la cellule de support aux contrats internationaux et les besoins des équipes ;
- la pérennité de l'UTCG (Unité de Thérapie Cellulaire et Génique) reste fragile au regard des contraintes réglementaires qui se durcissent, avec un risque que les ressources financières actuelles ne couvrent pas suffisamment les coûts de mise aux normes ;
- il existe un sentiment de précarité des personnels de recherche non statutaires ;

- il conviendra d'être vigilant sur le dimensionnement du soutien de la cellule épidémiologie/traitement de données ;
- certains secteurs de recherche clinique n'ont pas le développement qu'ils mériteraient (imagerie interventionnelle, médecine de la femme, etc.) ;
- dans les domaines d'excellence du CHU de Nantes la transmission du leadership devra être anticipée pour assurer la continuité.

Recommandations

- développer la cellule de support aux contrats internationaux ;
- unifier l'organisation et l'animation de la recherche entre les « Unités d'Investigation Clinique » CIC et non CIC ;
- impliquer les personnels de recherches ARC et TEC dans le fonctionnement de l'unité et animer le suivi des programmes de recherche ;
- assurer un développement bien dimensionné de la cellule de recherche épidémiologique ;
- simplifier les filières de valorisation ;
- soutenir l'UTCG dans son action de recherche translationnelle et le transfert des technologies en voie d'expansion vers le secteur industriel.

3 • Analyse module par module

Module 1 : Module Plurithématique

Nom du responsable : M. Jean-Noël TROCHU

Domaine d'activité du module :

Plurithématique

Effectifs

Composition du module	Nombre au 30/06/2015	Nombre au 01/01/2017
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	34	31
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés		
N3 : Autres personnels titulaires (appui à la recherche et/ou n'ayant pas d'obligation de recherche) (<i>Total (PH / appui à la recherche)</i>)	114 (84 / 30)	94 (64 / 30)
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)	3	
N5 : Autres chercheurs (DREM, etc.)		
N6 : Autres personnels contractuels (appui à la recherche et/ou n'ayant pas d'obligation de recherche)	63	
N7 : Doctorants		
TOTAL N1 à N7	214	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	26	

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

La qualité scientifique du CIC pluri-thématique est excellente. Il a réalisé plus de 450 publications entre 2010 et 2015, dont 132 avec un IF entre 5 et 10, et 80 (18 %) avec un IF supérieur à 10 (11 % dans des revues généralistes, dont NEJM, Lancet, Jama). En 2015 sur 126 publications, 58 ont un IF supérieur à 5 et un investigateur du CIC est en position de leadership pour 40/126 publications.

Le CIC pluri-thématique est structuré autour de 5 UIC : Thorax (adossé à l'institut du thorax (122 publications), IMAD (Institut des maladies de l'appareil digestif, 71 publications), Hémato-oncologie (91 publications), Neurosciences (101 publications), Femme enfant Adolescent (70 publications). Chaque UIC développe des axes forts de recherche translationnelle ayant une bonne visibilité nationale et internationale, ainsi qu'une large activité d'investigation clinique.

Parmi les travaux phares de chaque UIC :

- Thorax : génétique du syndrome de Brugada et des troubles du rythme, projet TRANSLINK et greffe valvulaire, implication dans le projet CARMAT, coordination de la cohorte COLT, ciblage de PCSK 9 dans les hypercholestérolémies ;

- IMAD : développement de l'endoscopie non invasive, référence en troubles de la motricité œsophagienne, neuro-gastro-endocrinologie et la bio-collection associée ;

- Hémato-Oncologie : inducteur d'apoptose ciblant BH3 dans le myélome, études en phase précoce en particulier pédiatriques ;

- Neurosciences : atteinte entérique et maladie de Parkinson, thérapie cellulaire et sclérose en plaques (thématique en cours d'initiation), responsabilité du module biologie de la cohorte OFSEP ;

- FEA : cohorte EPIPAGE et intérêt de la recherche systématique précoce d'un canal artériel ; infections néonatales.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Le comité d'experts a noté des activités d'excellence conférant un rayonnement international et national : génétique et troubles du rythme (centre de référence sur les maladies rares du trouble du rythme cardiaque) ; cohortes COLT-SysCLAD ; projets CARMAT, Achalasie de l'œsophage et cohorte CACHAL, cohorte OFSEP, centre de référence mucoviscidose, groupe Francophone des myélomes.

L'effort important de constitutions de larges cohortes dans chaque UIC devrait bénéficier du développement de la « clinique des données » du groupe épidémiologie et contribuer à l'attractivité académique.

La proportion de recherche académique est en hausse (53 % de promotions sont industrielles, les autres sont académiques), il existe une implication réelle du CHU avec 12 % des promotions. La proportion d'études en phase précoce est en hausse (28 % de phases précoces, soit une augmentation de 69 % comparativement à 2010).

Appréciation sur l'organisation et la vie du module

Chaque UIC du CIC plurithématique est adossée au site hospitalier de prise en charge clinique des patients. Un coordonnateur, des personnels médicaux et techniques et un équipement dédié, sont présents dans chaque UIC permettant un fonctionnement autonome et efficient.

L'implication du médecin délégué du CIC dans l'activité générale d'investigation est remarquable.

Le conseil de gestion et le comité de pilotage du CIC assurent la vision d'ensemble et permettent des interactions entre équipes et modules. Le comité technique thématique de chaque équipe permet de valider la faisabilité des études.

L'animation d'un suivi des études au sein des équipes pourrait être plus développée.

La gestion comptable et la traçabilité des documents de recherche sont grandement facilitées par leur gestion électronique (Easydore, système Ennov).

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Le CIC s'implique activement dans la formation à la recherche. Un programme de e-learning de formation aux bonnes pratiques cliniques, FORMEDEA, composé de 5 enseignements, a été développé. Des cours et visio-conférences thématiques ainsi qu'une demi-journée annuelle de formation continue à la recherche clinique sont par ailleurs proposés.

Un master universitaire de recherche clinique est en cours de gestation (2017).

La culture de la recherche clinique est entretenue avec une initiation dès la seconde année des études médicales.

Le CIC est un terrain de stage pour de nombreux ARC.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Les liens entre onco-hématologie et médecine nucléaire seront renforcés par le projet Nohmads.

Le rôle du CIC EC et de la clinique des données sera déterminant, et nécessitera une interface étroite avec les équipes.

La poursuite de la numérisation des activités cliniques et de recherche au sein du futur hôpital sera un atout pour le CIC, et devrait favoriser la réalisation des protocoles (inclusions, suivi, etc.).

Des thématiques fortes sont en cours d'émergence (addictions comportementales, infectiologie, tissus osseux, etc.) : une réflexion sur le regroupement de ces UIC (ainsi que les autres) avec le CIC devra être menée.

Les DHU 2020 et Oncogreffe devraient potentialiser le développement de projets innovants et ambitieux.

Conclusion

▪ Points forts et possibilités liées au contexte

La productivité scientifique est de très haut niveau.

La structuration multi-équipes et multi-sites est efficace.

Les interactions avec les unités de recherche sont claires et à fort potentiel.

L'implication du CHU dans la recherche, l'existence d'appel d'offres internes, et le développement du département investigation sont des supports importants pour la recherche du CIC.

La structuration autour des DHU et Labex IRON doit permettre d'amplifier les succès aux appels d'offres et conduire à des projets ambitieux et innovants.

La cellule qualité du CIC est très bien organisée, efficace.

▪ Points faibles et risques liés au contexte

Le lien entre les différentes UIC, CIC et non CIC, pourrait être renforcé : une réflexion sur l'homogénéisation des UIC pourrait être menée au CIC.

On note une moins bonne représentativité de certains secteurs : médecine de la femme dans l'UIC FEA, imagerie diagnostique et interventionnelle, etc.

Une animation plus soutenue entre les UIC pourrait être proposée, avec une meilleure implication des personnels non médicaux de recherche.

Attention à ne pas sous-dimensionner la cellule d'épidémiologie clinique et traitement des données.

▪ Recommandations

Des actions transversales en direction des UIC non CIC et un effort d'animation et d'implication des personnels de recherche devrait permettre de renforcer encore le sentiment d'appartenance au CIC et sa visibilité.

Au-delà de la médecine nucléaire, un soutien pourrait être apporté pour que les activités d'imagerie puissent se développer au-delà d'une activité « support ».

Module 2 : Module Biothérapie

Nom du responsable : M^{me} Brigitte DRENO

Domaine d'activité du module :

Biothérapies

Effectifs

Composition du module	Nombre au 30/06/2015	Nombre au 01/01/2017
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	13	13
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	1	1
N3 : Autres personnels titulaires (appui à la recherche et/ou n'ayant pas d'obligation de recherche) (<i>Total (PH / appui à la recherche)</i>)	26 (15 / 11)	24 (13 / 11)
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)	2	
N5 : Autres chercheurs (DREM, etc.)		
N6 : Autres personnels contractuels (appui à la recherche et/ou n'ayant pas d'obligation de recherche)	24	
N7 : Doctorants		
TOTAL N1 à N7	66	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	10	

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

La qualité scientifique du CIC Biothérapie est excellente. Il a réalisé 92 publications dont 7 sont communes avec le module Plurithématique. Parmi ces 92 publications, 20 ont un impact factor compris entre 5 et 10 et 14 ont un impact factor supérieur à 10 (dont 5 NEJM, 4 Lancet (dont 1 Lancet et 3 Lancet Oncol.), 1 J Clin Oncol et 1 Cancer Cell), cependant le CIC n'est pas en position de leader sur ces publications prestigieuses. La notoriété de l'activité de publication est internationale. On notera que l'activité de publication de l'UIC ophtalmologie est plus réduite que celle des autres UIC.

Les axes forts de recherche sont les approches innovantes de thérapie cellulaire et l'analyse de la cohorte DIVAT (Données Informatisées et VALidées en Transplantation) pour identifier des facteurs de risques liés à la transplantation rénale.

Parmi les travaux originaux réalisés par le CIC Biothérapies, on citera (i) la démonstration à long terme de l'efficacité du transfert adoptif par TIL (Lymphocytes Infiltrant la Tumeur) en association avec l'interleukine-2 (IL-2) en traitement adjuvant sur la survie sans rechute et la survie globale chez les patients atteints de mélanome avec un seul ganglion envahi ; (ii) l'amplification, en grade clinique, de cellules souches embryonnaires humaines pour l'équipe de M. Marc PESCHANSKI ; ainsi que (iii) la description de plusieurs scores de risques pour aider les cliniciens à stratifier les patients greffés rénaux à risque, pour le risque d'échec de greffe rénale, le retard au démarrage du greffon ou la mortalité à un an de greffe. Dans leurs domaines respectifs, ces travaux sont des avancées importantes.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'investissement de la coordonnatrice du module CIC Biothérapie dans le pilotage de projets internationaux dans les domaines de l'onco-dermatologie et de la thérapie cellulaire est très significatif. Il convient de souligner la participation de l'UTCG à 2 PIA (C4C et StemSAFE), via des partenariats stratégiques pour valoriser sa recherche.

L'adaptation des locaux et du fonctionnement de l'UTCG aux nouvelles réglementations des médicaments de thérapie innovante a positionné cette unité au premier plan des structures académiques nationales de thérapie cellulaire. Le dynamisme de l'UTCG est illustré par sa fonction de centre de production pour des produits de thérapie cellulaire et génique (CAR) dans le cadre d'un essai européen.

L'arrivée de l'équipe d'ophtalmologie a permis au CHU de Nantes de participer au premier essai de thérapie génique dans une maladie ophtalmologique responsable d'une cécité héréditaire, précoce et grave.

Appréciation sur l'organisation et la vie du module

Le CIC biothérapie comporte 4 équipes distinctes (dermato-cancérologie ; immunotransplantation ; ophtalmologie et Thérapie Cellulaire et Génique (TCG) ; équipe polyvalente de chercheurs et cliniciens dotés d'une expertise reconnue en TCG) s'appuyant sur 4 structures supports dont l'UTCG. L'équipe ophtalmologie a rejoint ce module plus récemment, en 2010. Les 4 entités bénéficient d'un support commun à tout le CIC.

L'équipe UTCTG apporte au CIC l'outil (locaux et équipe) nécessaire pour la production des médicaments de thérapie innovante (MTI), c'est à dire des cellules de grade clinique produits selon les BPF/GMP. L'UTCTG est une structure transversale qui facilite les essais cliniques exploratoires de thérapie cellulaire en permettant la production de petits lots de phase I-II. Le développement ultérieur de la thérapie cellulaire relève de l'ABG voire des industriels tels que C4C. A long terme, un rapprochement entre UTCTG et ABG dans le cadre de l'Île-de-Nantes est envisagé.

Le module Biothérapie bénéficie de plusieurs structures supports, notamment une cellule d'appui en Biothérapie pour professionnaliser les demandes de financement et les demandes réglementaires. L'association à une plateforme émergente, la plateforme de reprogrammation iPS, est originale, et permettra à moyen terme la production de cellules souches pluripotentes de grade clinique.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Le module CIC Biothérapie organise un atelier annuel comportant conférences et tables rondes.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Un point clé pour les années à venir est le maintien de l'adéquation des installations de l'UTCTG avec le niveau d'exigence croissant de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), qui ne pourra se réaliser sans le soutien des institutions locales.

Afin de renforcer la filière régionale en médecine régénératrice, depuis la recherche jusqu'à la clinique et l'industrialisation des technologies, un guichet unique biothérapie, piloté par le CIC Biothérapie, est mis en place par la région. Ce guichet unique favorisera la réponse aux besoins des clients/partenaires, en optimisant l'organisation actuelle et en améliorant la visibilité des acteurs régionaux.

Conclusion

▪ Points forts et possibilités liées au contexte

La productivité scientifique est de haut niveau.

L'UTCTG a intégré les changements de la réglementation sur les médicaments de thérapie innovante et s'est positionné favorablement sur ce plan au niveau national.

L'équipe immuno-transplantation bénéficie de plusieurs labels accordés dans le cadre du PIA1 (Programme d'Investissement d'Avenir) : IHU prometteur CESTI (Centre d'Études des Sciences et Techniques de l'Information), Labex Transplantex. Une demande RHU est en cours.

La cohorte DIVAT, dont l'équipe immuno-transplantation est un des trois piliers nationaux, est originale et ambitieuse, et a permis la mise en place de plusieurs scores pronostics publiés dans des revues leader du domaine de la transplantation.

Certaines thématiques de recherche convergentes et synergiques ont émergé au sein de ce module du CIC, par exemple la production de cellules dendritiques pour prévenir le rejet de greffe (projet européen One Study).

Le comité d'experts a noté la création d'un guichet unique biothérapie, piloté par le CIC Biothérapie, pour augmenter visibilité et efficacité de la thématique et des structures pouvant porter des projets de biothérapie.

Le comité d'experts a noté le développement d'un axe « cellules souches reprogrammées (iPS) » à fort potentiel.

- **Points faibles et risques liés au contexte**

Il faut faire attention aux contraintes financières pour maintenir la conformité des locaux UTCG.

L'exploitation du potentiel du CIC Biothérapie à promouvoir des startups est sans doute insuffisamment développée.

L'émergence par l'autonomie des jeunes chercheurs pourrait être renforcée au sein du CIC Biothérapie.

- **Recommandations**

Le comité d'experts recommande de soutenir le développement de start-ups.

L'équipe ophtalmologique pourrait bénéficier d'un soutien pour atteindre une masse critique de production.

Au-delà des actions de formation déjà mises en place - qui sont de qualité - la création d'une filière complète de formation en biothérapie permettrait d'attirer les étudiants dans ce domaine d'avenir.

Sur le moyen terme, le transfert du leadership du module biothérapie et de l'UTCG devra faire l'objet d'une attention spécifique.

Le comité d'experts recommande de promouvoir le développement du guichet unique biothérapie, un point très fort du CIC Biothérapies.

Module 3 : Module Épidémiologie

Nom du responsable : M. Jean Christophe ROZE

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Il existe d'importantes bases de données avec une inclusion continue de nouveaux patients. Ces données s'appuient sur des projets des CIC des PHU, des DHU. Elles couvrent des données cliniques mais également des données paracliniques et des biocollections. Ce dernier élément donne une orientation translationnelle à certaines thématiques de cohortes. Elle s'appuie également sur la valence génétique forte des différentes équipes.

La présentation des cohortes concernant les hypothèses explorées ou les résultats obtenus sur les cohortes existantes s'est focalisé sur le CIC « femme enfant adolescent » (dans sa part enfant) et la chirurgie cardiaque (dans sa part pathologies valvulaires).

Les hypothèses explorées (chirurgie cardiaque), et les résultats exposés (DIABACT, cohorte « grandir ensemble ») illustrent bien l'apport actuel et le potentiel de la cellule épidémiologique.

La cellule étant de constitution récente, la production scientifique est limitée (5 publication en 2015, 2 en 2014, impact facteurs < 5).

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

La cellule participe à des actions transversales : co-responsabilité d'un axe Hugoperen, participation à EPIPAGE, 2, registre des morts inattendues du nourrisson, cohorte LIFT, DAT'AIDS.

Appréciation sur l'organisation et la vie du module

L'équipe de la cellule épidémiologique comprend des compétences complémentaires et indispensables pour mener ce type de projet : un épidémiologiste et un biostatisticien avec une forte compétence en modélisation (PA Gourraud). L'orientation vers ce recrutement récent montre les capacités d'interaction entre l'université, la faculté et l'hôpital sur l'impulsion de nouvelles stratégies de recherche.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Les perspectives ouvertes par la cellule épidémiologie consisteront à développer :

- le soutien méthodologique aux cohortes ou aux bases de données existantes ou à venir ;
- la promotion de nouvelles techniques de modélisation de trajectoires pathologiques à partir de clusters de profils de patients similaires extraits d'enregistrements continus de données cliniques et paracliniques ; Cet axe s'intègre dans l'axe privilégié de médecine personnalisée ;
- la mise en place et le renforcement de systèmes d'enregistrement de données et de cohortes avec mise en place d'une « clinique des données ».

Points forts et possibilités liées au contexte

La force du projet d'une composante épidémiologique individualisée repose sur les points suivants :

- l'existence de cohortes locales, régionales et, pour certaines, nationales au sein des nombreux projets des CIC et des IUC ;
- les compétences en épidémiologie, épidémiologie populationnelle et modélisation de l'équipe ;
- l'aspect translationnel de certaines cohortes.

Points faibles et risques liés au contexte

- l'implication de la cellule épidémiologique dans le recueil des données, la vérification de la qualité de ces données et l'analyse n'a pas été totalement exposée. L'identification des appuis d'équipes épidémiologiques dans la constitution des cohortes existantes n'apparaît pas clairement dans les projets rapportés ;
- la faible taille de l'équipe amènera probablement à focaliser ses interventions au sein des multiples cohortes existantes ;
- l'existence d'autres composantes épidémiologiques au sein du CHU alors que leurs interactions avec la cellule épidémiologique ne semblent pas encore définies.

Recommandations

La cellule épidémiologique du CIC est en voie de développement avec un investissement du CHU et de l'université dans ce domaine. La part consacrée au soutien des projets existants et aux projets émanant de la cellule épidémiologique pourra être définie plus précisément. La faible taille de l'équipe pourrait bénéficier de renforts. Le développement de l'activité de cette cellule nécessitera le renforcement de la sensibilisation des équipes de recherche au besoin d'intervention en amont des projets de cohorte des compétences.

4 ● Déroulement de la visite

Dates de la visite

Début : 23 mars 2016 à 09h00

Fin : 25 mars 2016 à 17h00

Lieu de la visite :

Institution : Centre Hospitalier Universitaire de Nantes

Adresse : Immeuble Deurbroucq, 5 allée de l'île Gloriette, 44093 Nantes

Programme de visite :

(Le programme de la visite du CIC a été réalisé de façon conjointe à l'évaluation du CHU de Nantes)

Jour 1 : Mercredi 23 mars 2016

09h30-10h45 : Accueil : M^{me} Pascale JOLLIET - M. Antoine MAGNAN - M. Philippe SUDREAU

09h45-10h15 : Introduction par le HCERES

10h15-12h30 : Présentation générale du CHU : M. Antoine MAGNAN - M. Philippe MOREAU - M. Philippe SUDREAU

Bilan général de l'établissement en matière de recherche

Structure et organisation recherche

12h30-14h00 : Déjeuner

14h00-15h45 : Missions d'appui à la recherche - M. Steven LE GOUILL - M^{me} Anne-Claire DE REBOUL

15h45-16h00 : Pause

16h00-17h30 : Présentation générale du CIC : M^{me} Brigitte DRENO - M. Jean-Noël TROCHU

Organisation globale et gouvernance

Système Management de la qualité

Formation

Relations fonctionnelles du CIC au sein de la direction de la recherche du CHU

Jour 2 : Jeudi 24 mars 2016

08h30 : Accueil

09h00-10h30 : Bilan scientifique CIC

Faits marquants structurels du CIC

Faits marquants scientifiques équipes CIC Biothérapies

10h30-10h45 : Pause

10h45-12h30 : Faits marquants scientifiques équipes CIC Pluri thématique

12h30-14h00 : Déjeuner

14h00-15h15 : Perspectives CIC

Perspectives scientifiques

Projet structurel

- 15h15-15h45 : Echanges avec le personnel du CIC
- 15h45-16h00 : Pause
- 16h00-17h00 : Délibération à huis clos du comité d'experts
- 17h00-17h30 : Conclusion à huis-clos avec les représentants du CIC

Jour 3 : Vendredi 25 mars 2016

- 08h30 : Accueil
- 09h00-09h15 : Les axes de recherche appliquée aux soins et à l'offre de soins
- 09h15-10h45 : DHU 2020 M. Bertrand CARIOU / Institut du Thorax / Institut des maladies de l'appareil digestif
- 10h45-11h00 : Pause
- 11h00-12h30 : DHU Oncogreffes M. Philippe MOREAU / Institut de transplantation d'urologie et néphrologie / Axe de recherche onco-hémato - médecine nucléaire
- 12h30-14h00 : Déjeuner
- 14h00-15h30 : Autoanalyse & perspectives
- 15h30-16h30 : Réunion à huis clos du comité d'experts
- 16h30-17h00 : Réunion à huis clos avec les représentants du CHU de Nantes
- 17h00 : fin de visite

5 ● Observations générales des tutelles



CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE



Pr JN. TROCHU
Coordonnateur

Pr. B DRENO
Coordonnateur
Module biothérapies

Dr S. SACHER-HUVELIN
Médecin délégué
Tél : 02 53 48 28 59

F. VRIGNAUD
Pharmacien délégué
Module biothérapies
Tél : 02 53 48 28 58

P. BOISTARD
Secrétaire
Tél : 02 53 48 28 97

C. DUCHESNE
Ingénieur qualité
Tél : 02 53 48 28 60

A. POINAS
Chef de projet
Tél : 02 53 48 28 57

M. HANF
Chef de projet épidémiologie
Tél : 02 53 48 28 77

S. DE VISME
Qualificienne Epidémiologie
Tél : 02 53 48 24 26

S. NUSINOVICI
Biostatisticien
Tél : 02 53 48 21 10

Madame Nathalie DOSPITAL
Déléguée Administrative
Evaluation des entités de recherche
HCERES – Haut conseil de
l'évaluation
de la recherche et de l'enseignement
supérieur
2 rue Albert Einstein
75073 PARIS

Objet : Observations sur le rapport d'évaluation HCERES. Rapport n° S2PUR170013111 - Centre d'Investigation Clinique 1413 Nantes - 0755364Y

Nantes, le 20/10/2016

Madame, Monsieur,

Conformément à la procédure, le CIC 1413 de Nantes souhaite porter à la connaissance du Haut Conseil d'Evaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur une observation de portée générale concernant le rapport n° S2PUR170013111 - *CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE 1413 NANTES - 0755364Y*, reçu le 10 octobre 2016 :

Dans le rapport d'activité du CIC soumis à l'HCERES, la cellule d'épidémiologie clinique n'a pas été présentée comme un module CIC, alors qu'elle est présentée en tant que telle dans le rapport d'évaluation. Toutefois, nous confirmons qu'il s'agit d'une évolution clairement souhaitée dans le prochain quinquennat.

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, en l'assurance de notre considération la meilleure.

Pour le **Dr Philippe Sureau**
et **Directeur général CHU**
La **Directrice des affaires médicales**
et de la recherche
Anne-Claire de REBOUL

Me Marianne Desmedt
Déléguée régionale Inserm

Pr Jean Noël TROCHU
Coordonnateur du CIC 1413

Pr Brigitte DRENO
Coordonnateur Module Biothérapie