N° 24 - SEPTEMBRE 2020

LE MAGAZINE

DES CHERCHEURS EN SANTÉ
DU CHU DE RENNES

CHU Rennes

SOMMAIRE

ÉDITORIAL

P.03 Le CHU de Rennes à l'épreuve du COVID-19

LUMIÈRE SUR

P.04 ANOSAIN, une étude pour comprendre l'unité neuro-glio épithéliale

PANORAMA

P.06 Le service de bactériologie et d'hygiène hospitalière du CHU de Rennes, laboratoire associé du centre national de référence de la résistance aux antibiotiques

EN RÉSEAU

P.09 Le réseau BReC'H au service du développement de la recherche clinique dans les CH de Bretagne

FOCUS

P.11 Connaissez vous le laboratoire SITI, structure d'appui pour la recherche du CHU de Rennes ?

RETOUR SUR

P.13 La journée de l'investigation clinique

SUR LE VIF

P.15 Le comité d'éthique du CHU de Rennes et la recherche
Actualités

Directeurs de la publication

Véronique Anatole Touzet, directrice générale du CHU
Pr Gilles Brassier, président de la CME
Pr Karim Boudjema, vice-président recherche du directoire
Pr Bruno Laviolle, coordonnateur médical de la DRI

Rédacteur en chef

Nicolas Mével, directeur de la recherche et de l'innovation du CHU de Rennes

Comité de rédaction

Gabriel Auger, Nelly Besnard, Charlène Brochard, Vincent Cattoir, Jimmy Chesnais, Kristell Coat, Anaïs Collet, Marc Cuggia, Joëlle Dulong, Loïc Fin, Claire Fougerou-Leurent, Cécile Lefeuvre, Marie-Laure Gervais, Anne-Sophie Julien, Maxime Lecourt, Isabelle Leroyer, Maude Luherne, Julia Madec, Vincent Morel, Catherine Mouchel, Sophie Nogues, Mathilde Ouvrard, Astrid Prioul, Karin Tarte, Aurélie Veislinger, Asma Zouari.

Coordination

celine.beauchamp@chu-rennes.fr
Version électronique : site Intranet du CHU

Création et maquetage graphique

OCTOLUM Design Graphique.com
studio.graphique@chu-rennes.fr

Impression

TPI

ÉDITORIAL

LE CHU DE RENNES À L'ÉPREUVE DU COVID-19

Au moment de boucler cette édition du magazine des chercheurs en santé, le CHU de Rennes faisait face à l'épidémie de COVID-19.

Plus de 400 patients atteints par ce nouveau coronavirus (SARS-COV2) ont été pris en charge par l'établissement depuis le mois de mars, mobilisant l'énergie de la communauté hospitalo-universitaire.

Cette épidémie a également révélé l'importance de la recherche pour mieux comprendre le virus, les mécanismes de l'infection, et les complications qui sont associées à la COVID-19.

La recherche s'est déployée à l'échelle européenne et nationale avec la constitution de grandes cohortes et l'initiation d'essais cliniques thérapeutiques à l'instar de Discovery promu par l'INSERM.

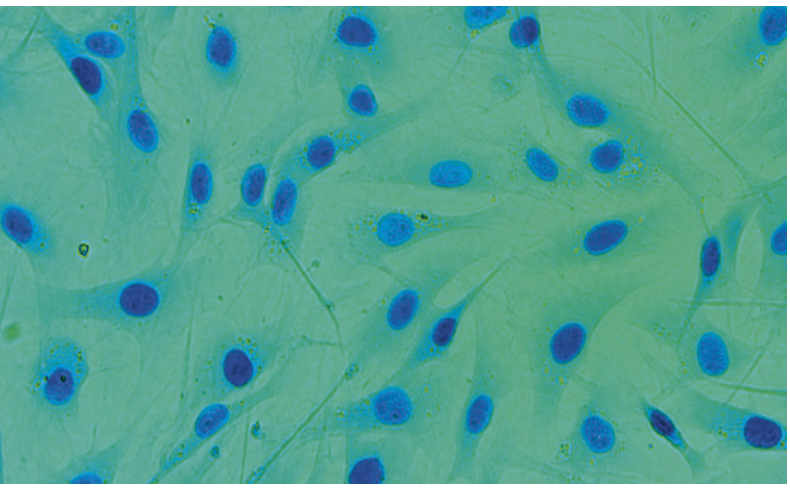
Dans ce contexte les CHU, au centre de la recherche clinique, ont joué un rôle majeur en permettant l'inclusion de nombreux patients dans les études cliniques nationales et en prenant l'initiative de projets de recherche locaux couvrant les aspects diagnostique, pronostique et thérapeutique de la COVID-19.

Les chercheurs du CHU de Rennes ont ainsi été à l'origine d'une trentaine de projets de recherche clinique qui sont listés dans ce numéro. Leurs résultats seront présentés dans une prochaine édition.

Professeur Karim Boudjema, vice-président du directoire, chargé de la recherche

ANOSAIN, UNE ÉTUDE POUR COMPRENDRE L'UNITÉ NEURO GLIO- ÉPITHÉLIALE

Le projet ANOSAIN porte sur l'étude du système nerveux entérique (SNE) de volontaires sains inclus dans le service de gastro entérologie courant 2017. Les données physiologiques recueillies ont été comparées à celles de patients atteints de troubles anorectaux (patients Spina Bifida). Retour sur un exemple d'organisation efficace, ayant mobilisé de nombreux acteurs du CHU.



Système nerveux entérique, cellules gliales
Inserm/Lardeux, Bernard/U913/IMAD

POURQUOI UNE ÉTUDE SUR LE SNE ?

Le SNE assure l'innervation intrinsèque du tube digestif. Il est constitué de deux types cellulaires particuliers : les neurones entériques et les cellules gliales entériques. Le SNE contrôle les principales fonctions digestives : la motricité, la perméabilité, la sécrétion de mucus par l'épithélium et le contrôle du flux sanguin en modulant les fonctions de la barrière épithéliale intestinale (BEI). Le concept d'unité neuro-glio-épithéliale (UNGE) s'est développé sur la base de données anatomiques montrant la proximité étroite entre les fibres nerveuses et les cellules épithéliales. L'UNGE est une entité anatomique et fonctionnelle.

L'étude ANOSAIN a pour objectif d'obtenir les données "normales" physiologiques anorectales pour pouvoir les comparer aux données pathologiques et ainsi mieux comprendre le fonctionnement de l'UNGE et des pathologies associées.

Qui est le Dr Charlène Brochard ?

Le Dr Charlène Brochard, praticien hospitalier dans le service des explorations fonctionnelles du CHU de Rennes, a remporté en juin 2019 le prix "Philippe Ducrotté" (financement par Mayoli, GFNG) venant récompenser sa thèse d'université dans le domaine de la neuro-gastroentérologie "Spina Bifida et dysfonction anorectale : de la clinique à la dysfonction neuroépithéliale". Elle travaille en lien avec la filière maladies rares : le C-MAVEM (Chiari - Malformations vertébrales et médullaires) dont le centre de référence Spina Bifida - Dysraphismes fait dorénavant partie. Ce travail s'est appuyé sur les données du projet ANOSPIN pour lequel étaient recueillies des données sur le SNE et la BEI, susceptibles d'être à l'origine des troubles anorectaux des patients Spina Bifida.

DE ANOSPIN À ANOSAIN

« Tout a commencé avec le projet ANOSPIN en 2015 », explique le docteur Charlène Brochard, investigatrice principale de l'étude : « Pour ce projet, nous avons recueilli les données physiologiques de sensibilité, de motricité anorectale et de distensibilité de l'UNGE sur une population de patients atteints de Spina Bifida ». **L'objectif principal de la nouvelle étude (ANOSAIN) est de déterminer le phénotype du système nerveux entérique en quantifiant le nombre de neurones entériques par ganglion**, chez le volontaire sain, puis de le comparer aux patients ayant une pathologie neurologique, en particulier Spina Bifida. « Les volontaires sains inclus dans l'étude ANOSAIN ont été appariés en âge et en sexe avec les patients de l'étude ANOSPIN, et les données des deux populations ont été comparées », complète le docteur Brochard.

Le protocole de recherche du projet ANOSAIN est construit selon la méthodologie suivante : étude monocentrique, prospective, non randomisée, avec l'inclusion de 16 volontaires sains âgés entre 18 et 65 ans, appariés sur l'âge (+/- 5 ans) et le sexe avec les 16 premiers patients inclus et évaluables de l'étude ANOSPIN.

Cette étude a obtenu l'accord du CORECT 2016 pour son financement.

Trente-six patients ont été sélectionnés dans la base de données ANOSPIN.

DES ACTEURS PLURIELS ET INVESTIS, FACTEUR DU SUCCÈS DU PROJET

Pour réaliser cette étude qui allie recherche fondamentale et recherche clinique, plusieurs acteurs sont intervenus : service de soins, services de recherche clinique et laboratoires de recherche fondamentale.

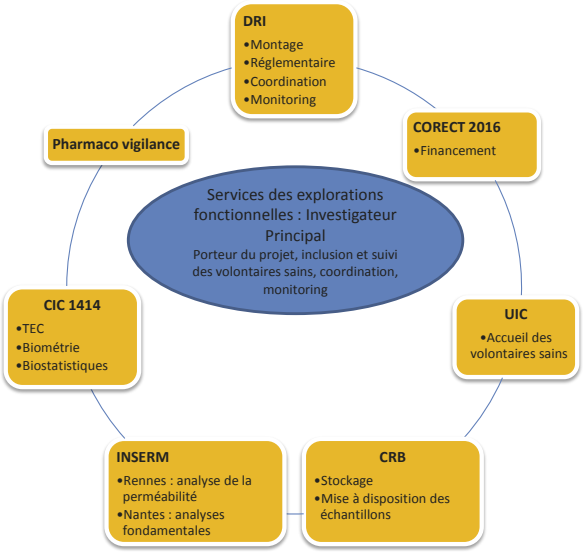
« Une étude clinique sur volontaires sains doit se réaliser dans un lieu autorisé à accueillir des volontaires sains », explique Isabelle Leroyer, chef de ce projet à la direction de la recherche et de l'innovation (DRI) du CHU de Rennes. « Le service d'explorations fonctionnelles ne bénéficiait pas d'autorisation de lieu pour mener des études sur volontaires sains. Pour en bénéficier, l'investigateur principal doit déposer un dossier auprès de l'ARS, ce qui représente un travail supplémentaire important, sans compter le délai d'autorisation qui aurait pu faire prendre un retard très conséquent au démarrage de l'étude », ajoute-t-elle. Le CHU de Rennes dispose depuis 2003 d'une unité d'investigation clinique (UIC) dévolue à la réalisation de tout type de protocole de recherche clinique chez le volontaire sain ou malade. Tous les trois ans, l'autorisation est renouvelée. « Un échange avec le docteur Fabrice Lainé, responsable de l'UIC, a permis de rendre possible la prise en charge des volontaires sains d'ANOSAIN », conclut-elle.

Chaque volontaire sain disposait d'une "carte patient" en cas d'évènement susceptible de survenir après l'acte de coloscopie courte, pour des raisons de sécurité.

« Au niveau de la logistique, une organisation rigoureuse a été planifiée », complète le docteur Brochard. « Du fait de la mise à disposition de la chambre de l'UIC sur une période déterminée et de la nécessité de réaliser les analyses fonctionnelles de perméabilité dans les 4 heures suivant les prélèvements, nous avons regroupé les visites des patients. Nous avons pu bénéficier de l'aide précieuse des TEC du centre d'investigation clinique (CIC) et des infirmières de l'UIC pour ce travail ». En effet, une chambre complète a été mise à disposition du docteur Brochard pour les consultations et pour y apporter tout le matériel (colonne d'endoscopie, manomètrie anorectale, barostat électronique).

En outre, le projet a également bénéficié de l'accompagnement de la DRI (recherche de financement, obtention des autorisations réglementaires, aide à la conception et au suivi, vigilance), de l'équipe biométrie du CIC (e-CRF, base de données, biostatistiques) mais aussi de l'appui du CRB pour le stockage des échantillons, des laboratoires INSERM U991 pour l'étude de la perméabilité para et transcellulaire et INSERM U1235 de l'Université de Nantes pour les analyses fondamentales (étude des atteintes neuronales, phénotypage et état inflammatoire de la muqueuse).

Cette force collaboratrice entre tous les acteurs et les services impliqués prouve que le CHU de Rennes possède des équipes capables de mener rapidement et avec succès des projets de recherche.



QUELQUES REPÈRES

Le projet a été conduit rapidement tant du point de vue réglementaire que du recrutement, de la logistique, du monitoring, de la vigilance et de l'analyse.

- Accord de promotion : 04/04/16
  - Autorisation ANSM le 09/02/17 et CPP le 24/01/17
  - 1er patient inclus le 05/05/17
- 16e et dernier patient inclus le 04/09/17 => Réunion de pré-gel : 30/11/17
  - Moins d'1 an entre la mise en place et le gel des données !

L'équipe projet :

Dr Charlène Brochard IP – Unité des explorations fonctionnelles du CHU de Rennes

Isabelle Leroyer – Chef de projet DRI du CHU de Rennes

Marie-Laure Gervais – ARC, DRI du CHU de Rennes

Céline Gautier – TEC, unité d'investigation clinique

Viviane Fortuna – Infirmière de recherche, unité d'investigation clinique

Dr Fabrice Lainé – Responsable de l'UIC

Professeur Bruno Laviolle – Méthodologiste, CIC

Joseph Herault – Data-Manager, CIC

Maxime Esvan – Biostatisticien, CIC

Dr Catherine Mouchel et **Cécile Lefeuvre** – Vigilance des essais cliniques, CIC

LE SERVICE DE BACTÉRIOLOGIE ET D'HYGIÈNE HOSPITALIÈRE DU CHU DE RENNES, LABORATOIRE ASSOCIÉ DU CENTRE NATIONAL DE RÉFÉRENCE DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

LE CNR, ORGANISME DE SANTÉ PUBLIQUE, RAYONNE PARTOUT EN FRANCE

Le service de bactériologie et d'hygiène hospitalière du CHU de Rennes est affilié au centre national de référence (CNR) de la résistance aux antibiotiques (ATB).

Le professeur Vincent Cattoir, chef du service de bactériologie et d'hygiène hospitalière au CHU de Rennes, est en effet, depuis 2012 à Caen, puis depuis 2017 à Rennes, directeur du **laboratoire associé "Entérocoques"** affilié au CNR de la résistance aux ATB. Le CNR de la résistance aux ATB est un organisme public, soutenu par l'Agence nationale de santé publique (ANSP), nouvelle entité qui résulte de la fusion de l'Institut de veille sanitaire (InVS), de l'Institut de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) et de l'Établissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires (Eprus).

Renouvelé tous les 5 ans sur appel d'offres depuis 2006, le CNR de la résistance aux ATB a 4 **missions de santé publique principales** par gestion des échantillons biologiques collectés, par participation au développement et validation de tests diagnostiques, par formation et publication de guides techniques et par contribution à l'évaluation et à la sensibilité aux anti-infectieux :

- Une mission d'expertise par identification et caractérisation des souches adressées par les laboratoires d'analyse et de biologie médicale (LABM) ;
- Une mission de conseil aux professionnels de santé, et auprès des différentes instances (HAS, ministère des Solidarités et de la Santé, ANSP) ;
- Une mission de contribution à la surveillance épidémiologique par caractérisation des infections et surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux ;
- Une mission d'alerte par signalement de tout phénomène anormal à l'ANSP.

Il comprend actuellement quatre laboratoires associés : les laboratoires de bactériologie du CHU de Besançon (coordonnateur), du CHU du Kremlin-Bicêtre, du CHU de Clermont-Ferrand et du CHU de Rennes. Chacun dispose d'une enveloppe annuelle (ANSP et MIGAC) pour recruter du personnel et financer les réactifs (environ 200 k€ pour Rennes).

AU LABORATOIRE ASSOCIÉ « ENTÉROCOQUES » DU CHU DE RENNES, UNE ACTIVITÉ EN AUGMENTATION CROISSANTE

L'activité du laboratoire associé de Rennes se concentre principalement sur les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) dont fait partie la vancomycine. Dans le cadre de cette activité, le laboratoire reçoit toutes les souches isolées en France y compris l'Outre-mer. Les comptes-rendus d'analyse sont rapidement transmis aux laboratoires demandeurs via un serveur de résultats sur le site dédié du CNR (www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/).

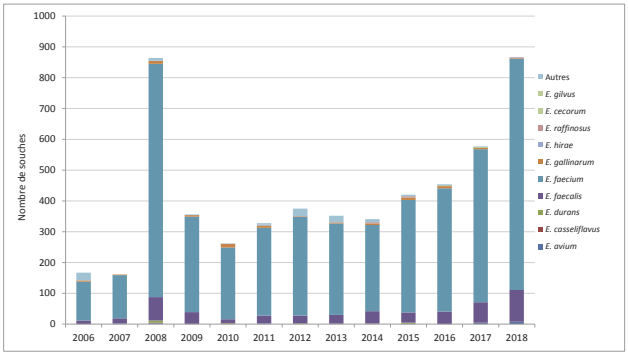
Dès leur réception au laboratoire, les souches sont enregistrées puis remises en culture pour caractérisation. Elles sont d'abord identifiées par spectrométrie de masse de type MALDI-TOF (ou par biologie moléculaire si besoin). L'étude in vitro de la sensibilité aux antibiotiques est ensuite effectuée à l'aide d'un antibiogramme et de la détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI) des molécules d'intérêt thérapeutique. Des PCR spécifiques sont également réalisées afin de détecter les gènes de résistance à la vancomycine et éventuellement à d'autres classes d'ATB. Enfin, de nombreuses souches sont comparées par typage moléculaire pour l'investigation de la transmission de bactéries multi-résistantes entre patients au cours d'épidémies hospitalières.

Depuis 2006, une collection d'environ 5 000 souches d'entérocoques entièrement caractérisées a ainsi été

Photo de bactérie prise avec un microscope électronique à transmission

constituée et est conservée en double exemplaire dans le service de bactériologie et d'hygiène hospitalière du CHU de Rennes.

Comme le montre le graphique ci-dessous, le nombre de demandes croît régulièrement depuis 2006. À noter que près de 85 % des souches reçues en 2018 étaient des souches d'ERG, la grande majorité appartenant à l'espèce Enterococcus faecium. De façon inquiétante, il y a aussi l'émergence de souches cliniques d'entérocoques résistants au linézolide (ERL), l'une des dernières alternatives antibiotiques pour le traitement des infections à ERG.



Nombre de souches d'entérocoques reçues par année au laboratoire de Rennes (2006-2018).

Le laboratoire associé reçoit également de nombreux appels ou courriels (environ 5-10 par semaine) pour conseil diagnostique ou thérapeutique de la part des laboratoires publics ou privés de France entière.

Le savoir-faire et l'expertise du CNR permet de réaliser de nombreux travaux de **recherche épidémiologique et appliquée** en lien direct avec les missions et activités du CNR. Par exemple, le bilan 2018 du laboratoire associé de Rennes était le suivant : 4 publications internationales, 12 communications nationales et internationales et 7 conférences sur invitation. À noter que le laboratoire reçoit régulièrement des stagiaires (BTS, IUT ou M1).

Au-delà des analyses effectuées et de sa mission de santé publique, le CNR peut, grâce à son expertise et sa visibilité, participer à différents projets de recherche translationnelle.

Une première collaboration a été mise en place avec le Pr Laurence Zitvogel (Inserm UMR-1015, Institut Gustave Roussy, Villejuif) pour étudier l'utilisation potentielle de souches d'entérocoques comme probiotiques "anti-cancer" (appelés oncobiotiques).

Un projet ANR porté par le Pr Jérôme Lemoine (Université Claude Bernard Lyon 1) visant à développer une nouvelle méthode protéomique de détection de gènes de résistance et de virulence vient d'être accepté, avec le laboratoire associé de Rennes comme partenaire.

Personnels du laboratoire travaillant au CNR/laboratoire associé entérocoques

Pr Vincent Cattoir – PUPH,
directeur du laboratoire associé

Dr Gabriel Auger – PH
directeur-adjoint du laboratoire associé

Asma Zouazi – Ingénieur de recherche

Sophie Nogues, Anaïs Collet et **Maxime Lecourt** – techniciens de laboratoire en bactériologie

Esther Tenet – Secrétaire

L'équipe du CNR en 2019, de gauche à droite : Asma Zouari, Gabriel Auger, Sophie Nogues, Vincent Cattoir, Maxime Lecourt et Anaïs Collet

DES PERSPECTIVES ENCOURAGEANTES POUR LE CNR RENNAIS

Pour la suite, le laboratoire associé de Rennes continuera d'assurer la caractérisation des souches d'ERG isolées sur le territoire national. De plus, le laboratoire prévoit deux évolutions majeures pour les années à venir.

D'une part, le développement du séquençage entier du génome bactérien par NGS (séquençage de nouvelle génération), pour la caractérisation et le typage des souches d'ERG et d'ERL. Celui-ci est opérationnel depuis début 2019. L'analyse bio-informatique est réalisée par les membres du CNR, avec l'aide d'un ingénieur bio-informaticien (qui a développé un site Internet d'analyse) partagé sur les 4 laboratoires (basé à Clermont-Ferrand).

D'autre part, une nouvelle technique, la spectroscopie infra-rouge à transformation de Fourier (IRTF), vient juste d'être acquise et permettra d'effectuer la comparaison rapide (en seulement quelques heures) des souches d'ERG, ce qui permettra aux équipes d'hygiène hospitalière des différents établissements de mieux comprendre et lutter contre les épidémies à ERG.

Du fait de l'avènement de ces nouvelles approches, la procédure d'analyse des souches d'entérocoques a évolué au cours l'année 2019, selon le schéma ci-contre (en blanc, les nouvelles techniques proposées).

Enfin, l'expertise acquise par le CNR, notamment en génomique bactérienne par NGS, permettra d'en faire bénéficier le service de bactériologie-hygiène hospitalière qui pourra mettre en place des techniques de diagnostic innovantes.

Ré-isolement de la souche bactérienne

Étude des mécanismes de résistance

- Identification par spectromètre de masse
- Antibiogramme en milieu gélosé
- Détermination de CMI en milieu liquide
- Recherche de gènes de résistance aux glycopeptides
- Séquençage du génome si résistance

Étude de clônalité

- Comparaison des souches par spectrométrie infrarouge
- Séquençage du génome si discrimination insuffisante

Procédure d'analyse des souches d'entérocoques au laboratoire de Rennes, en 2019

Pour en savoir plus :
Rapport d'activité du CNR, année 2018
www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/ressources/pages/Rapport_CNR_2018v1.pdf

LE RÉSEAU BREC'H AU SERVICE DU DÉVELOPPEMENT DE LA RECHERCHE CLINIQUE DANS LES CH DE BRETAGNE

Le 22 mai 2019 se tenait la troisième rencontre régionale de recherche clinique du réseau BReC'H, à Rennes. Le programme faisait la part belle aux retours d'expérience et aux échanges entre les acteurs de la recherche au niveau du territoire. Il a également été question des services de support au développement de la recherche dans le réseau tels que la mise en place d'une démarche qualité et le soutien au montage de projet avec la cellule montage du CHU de Rennes. Un focus a par ailleurs été fait sur l'attractivité de la recherche clinique en France, par le LEEM. Ce fut enfin l'occasion de présenter le bilan de l'année du BReC'H et de développer quelques perspectives.

LE RÉSEAU BREC'H

Fort d'un réseau de 6 CH, en plus du CHU de Rennes, représentant près de 1900 médecins, le réseau BReC'H s'organise autour de 6 unités de recherche clinique structurées.

Les objectifs du réseau BReC'H

- Augmenter le nombre de protocoles proposés aux membres du réseau ;
- Augmenter le nombre d'inclusions dans les protocoles de recherche ;
- Alargir le périmètre d'accès des patients aux nouvelles thérapeutiques ;
- Favoriser l'émergence de projets de recherche issus des établissements partenaires.

Depuis début 2017, le réseau BReC'H a mis en place des actions pour dynamiser les collaborations et favoriser le développement d'une recherche de qualité dans l'ensemble des établissements. Les premiers résultats de ces actions ont été présentés à l'occasion de cette 3e rencontre.

UNE CAMPAGNE DE FORMATION AUX BONNES PRATIQUES CLINIQUES

Cette campagne s'est déroulée entre juin 2018 et juin 2019 et faisait suite à une enquête menée au printemps 2018 qui montrait une attente forte des médecins du territoire en termes de formation à la recherche.

Lors de cette campagne de formation, les formateurs Jimmy Chesnais et Aurélie Veislinger ont ainsi parcouru les établissements du territoire afin de dispenser 40 formations aux "Bonnes pratiques cliniques", sur la base d'ateliers participatifs d'une journée (1/2 journée pour l'actualisation).

366 professionnels de santé dont 185 médecins ont pu ainsi obtenir un certificat de formation aux bonnes pratiques cliniques (certificat validant exigé par les promoteurs).

Ces formations faisaient l'objet d'une évaluation permanente par les professionnels formés. Un questionnaire de satisfaction a ainsi été remis à 314 participants. 297 professionnels l'ont complété (taux de réponse de 95 %). Pour 90 % des répondants, la formation était d'un excellent niveau de contenu. Elle répondait aux attentes des professionnels de manière excellente pour 90 % d'entre eux.

Ces ateliers sont à présent organisés dans le cadre de la formation continue et sont accessibles aux médecins et aux personnels paramédicaux du CHU ou des établissements extérieurs.

Les prochains ateliers sont programmés :

Pour la formation intégrale [RES008A], une journée de 9 h à 17 h : 01/10/2020, 08/12/2020

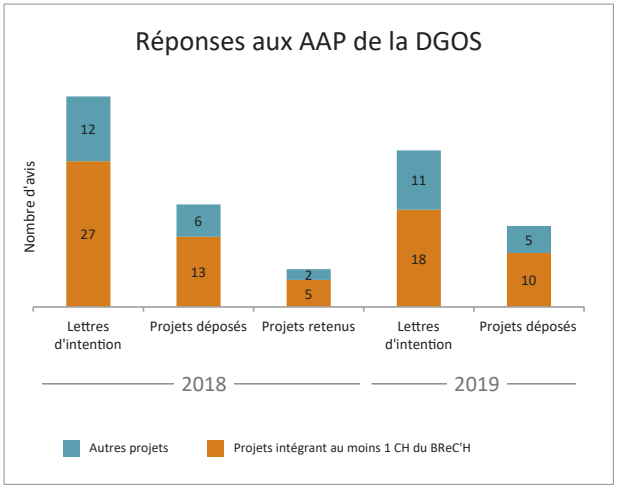
Pour la formation de mise à jour [RES008B], une demie journée de 14 h à 17 h : 09/10/2020

Pour vous inscrire, vous pouvez adresser un courriel à formationcontinue@chu-rennes.fr (pour les personnels médicaux) ou vous inscrire directement sur Gesform Intranet (pour les personnels paramédicaux).

EN RÉSEAU

UNE COLLABORATION DYNAMIQUE

Pour répondre à l'objectif de l'augmentation du nombre de protocoles et d'inclusions dans les protocoles, les établissements du BReC'H ont été intégrés dans les projets déposés par le CHU de Rennes aux AAP de la DGOS.



LE RENFORCEMENT DES STRUCTURES DE RECHERCHE LOCALES

L'un des outils prioritaires des établissements est la mise en place d'un système de gestion qui permettra d'assurer la facturation, de réaliser des statistiques de suivi, de suivre les patients inclus et d'organiser les protocoles sur site, de partager et mutualiser des informations administratives et de gestion et enfin d'harmoniser les pratiques.

Un groupe de travail s'est attaché à rédiger un cahier des charges. C'est finalement l'option d'un logiciel partagé des essais cliniques qui est privilégiée, logiciel commun qui permettra en complément de partager des informations sur la gestion de la recherche, de répondre à des appels d'offres et de produire des indicateurs de qualité.

Réseau BReC'H

Bretagne recherche clinique hospitalière

CONNAISSEZ-VOUS LE LABORATOIRE SITI, STRUCTURE D'APPUI À LA RECHERCHE AU CHU DE RENNES ?

LE SITI, INTERFACE ENTRE PLUSIEURS ÉTABLISSEMENTS

Le **SITI (suivi immunologique des thérapeutiques innovantes)** est une structure créée en 2005 sous forme d'une **convention entre le CHU de Rennes et l'EFS Bretagne**. Dirigée par le Pr Karin Tarte, elle est intégrée sous forme d'une unité fonctionnelle au département de recherche translationnelle du pôle de biologie et a intégré le bâtiment médico-technique (BMT) du CHU de Rennes. Le SITI est la **plateforme de recherche translationnelle du CHU de Rennes et de l'EFS Bretagne dédiée aux approches immunologiques**, l'Université de Rennes 1 et l'INSERM étant des partenaires privilégiés.

L'équipe du SITI, en janvier 2020

LE SITI TRAVAILLE SUR PLUSIEURS THÉMATIQUES STRUCTURÉES AUTOUR DE "BRIQUES PROJETS INNOVANTES"

Le SITI, en lien avec l'UMR U1236 (MICMAC), s'est initialement concentré sur deux thématiques principales : l'identification de biomarqueurs pronostiques et prédictifs de la réponse aux traitements dans les lymphomes B (liens forts avec le groupe coopérateur LYSA et l'**Institut Carnot CALYM**) et l'utilisation des propriétés immunologiques des cellules stromales mésenchymateuses (CSM, **Programme infrastructure eCellFrance**).

Plus récemment, elle s'est ouverte à d'autres thématiques d'intérêt, notamment autour des maladies inflammatoires aiguës, des maladies auto-immunes et de l'ingénierie cellulaire. Ces thématiques s'organisent autour de briques projets, initiées par des chercheurs hospitalo-universitaires et structurées autour d'ingénieurs biologistes et bio-informaticiens de haut niveau, et autour d'un core-lab capable de gérer la mise en place et le suivi des projets. Ces briques sont validées sur la base de leur excellence scientifique, de leur capacité à trouver des financements, et de leur caractère différenciant à l'échelle nationale.

Le laboratoire développe de nombreux projets de recherche, parmi lesquels :

- Projet Bio GALEN visant à comprendre, au travers du monitoring de l'essai clinique GALEN associant un anticorps anti-tumeur (GA101) et une molécule d'immunomodulation (Lenalidomide), comment fonctionne cette synergie au plan biologique afin de mieux prendre en charge les patients atteints de lymphome ;
- Projet ADIPOA2 : projet dont l'objectif est, au travers du monitoring d'un essai clinique visant à injecter des CSM issues de tissu adipeux au niveau articulaire chez les patients atteints d'ostéoarthrite, de mieux comprendre les propriétés immunomodulatrices des CSM.

LE SITI, LABORATOIRE DE RÉFÉRENCE SUR LES ESSAIS MULTICENTRIQUES NATIONAUX

L'une des spécificités du core-lab du SITI est sa capacité à monitorer de façon standardisée de larges essais multicentriques nationaux mais également des programmes européens, au travers d'approches multiples incluant la cytométrie multicouleur, le dosage de facteurs solubles (ELISA, Luminex) mais également des analyses fonctionnelles des différents compartiments immunitaires tels que les lymphocytes T, les Natural Killer (NK), les cellules myéloïdes et les lymphocytes B (culture cellulaire, tri, analyse d'expression génique sur petites quantités de cellules, microscopie confocale, RACE PCR pour étudier

le répertoire T…) qui peuvent bien sûr être désignées et validées spécifiquement en fonction du protocole de recherche clinique. Le laboratoire est ainsi organisé pour gérer en continu des transports multiples, des analyses à J+1, une traçabilité optimale et un rendu de résultats biologiques validés. Ces travaux s'effectuent en lien avec le CRB de Rennes, pour le stockage des collections biologiques générées.

LE SITI

SITI (département biologie translationnelle CHU de Rennes/EFS)

Responsable médical et scientifique : Pr Karin Tarte

Co-responsable : Pr Thierry Fest

CORE LAB

- Cédric Ménard, MCU-PH (80 %)
- Mikael Roussel, PH (20 %)
- Joelle Dulong, Ing EFS
- Nadège Bescher, Tech CHU
- Maelle Latour, Tech CHU
- Delphine Rossille, Ing CHU (Biostat/chef de projet)
- Simon Le Gallou, Ing CHU (biologiste/chef de projet)

BIOMARQUEURS ET NOUVELLES DROGUES ANTITUMORALES DANS LES NÉOPLASIES B

Karin Tarte, PU-PH
Cédric Menard, MCU-PH
Thierry Fest, PU-PH
Mikael Roussel, PH
Simon Le Gallou, Ing CHU
Delphine Rossille, Ing CHU
Roch Houot, PU-PH
Olivier Decaux, PU-PH
Marion Travert, Ing CHU
Clothilde Verdy, Tech CHU

MÉDECINE RÉPARATRICE ET CSM

Karin Tarte, PU-PH
Séverine Loisel, Ing EFS
Isabelle Bezier, Tech CHU
Marie Cornic, Tech EFS
Nicolas Bertheuil, MCU-PH
Cécile Méal, CCA

INFLAMMATION

Patricia Amé-Thomas, MCU-PH
Laure Michel, MCU-PH
Stéphane Rodriguez, Ing CHU
Charlotte Lucas, CCA

IMMUNODEPRESSION ET SEPSIS

Jean-Marc Tadié, MCU-PH
Murielle Grégoire, Ing CHU
Mathieu Lesouhaitier, CCA

INGÉNIERIE DES ANTICORPS

Michel Cogné, PU-PH
Gilbert Semana, PU-PH
Yannick Danger, Ing EFS
Natsuko Ueda, Ing EFS/PhD

L'organigramme du SITI en janvier 2020

Qu'est-ce que l'Institut Carnot CALYM ?

Les Instituts Carnot, acteurs majeurs de la recherche contractuelle en France, ont été soutenus dans le cadre du Programme d'investissements d'avenir (PIA 1) pour :

- soutenir les efforts de développement à l'international de ces structures de recherche publique ;
- renforcer leurs aides au développement des P.M.E. et E.T.I. ;
- structurer leur offre de compétences et de technologies en réponse aux besoins des filières économiques.

L'institut "Consortium pour l'accélération de l'innovation et de son transfert dans le domaine du lymphome" (CALYM) se donne pour objectif d'accélérer l'innovation et son transfert dans le domaine du lymphome à travers un renforcement du partenariat public-privé et une offre R&D unique dans le domaine du lymphome : de l'identification de nouvelles cibles biologiques aux études cliniques d'enregistrement de médicaments.

www.calym.org

Qu'est-ce que le programme ECELLFrance ?

En 2012, suite à un appel à projet du PIA, le consortium ECELLFrance a été mis en place. Ce consortium concerne l'organisation de la production de cellules souches mésenchymateuses (CSM) ainsi que leur bio-distribution en direction de modèles pré-cliniques et cliniques et d'immuno-monitoring dans le cadre d'essais européens importants. Le consortium comporte actuellement deux centres d'immuno-monitoring : l'un à Rennes (SITI), et l'autre à Montpellier.

www.ecellfrance.com

LA JOURNÉE DE L'INVESTIGATION CLINIQUE

Le 15 septembre s'est tenue la première journée de l'investigation clinique au CHU de Rennes. S'adressant aux professionnels de l'établissement, elle a abordé des thématiques variées et intéressant plusieurs domaines de la recherche clinique. L'occasion aussi de partager autour des pratiques et des problématiques communes pour les 120 participants.

UNE FORTE MOBILISATION

La matinée, organisée en session plénière, a été ouverte par Mme Anatole-Touzet, directrice générale du CHU, et le professeur Boudjema, vice-président du directoire chargé de la recherche.

Plus de 210 professionnels aux multiples compétences se consacrent aux activités de recherche clinique au CHU de Rennes (hors personnel médical). Ces équipes de recherche, réparties dans plusieurs services, couvrent un champ très large, comme l'ont présenté plusieurs intervenants qui se sont succédé pour présenter leur organisation (cancérologie pédiatrique, hématologie, unité d'investigation clinique, centre de mémoire, de ressources et de recherche (CMRR), et le CLIP2).

Le dynamisme de ces équipes est également illustré par le projet d'intégration d'un volet recherche dans le logiciel DxCare. Le groupe de travail dédié à ce projet est venu présenter la maquette issue de ses réflexions afin que ce projet puisse se poursuivre et bénéficier à l'ensemble des équipes d'investigation.

INTERVENTION DU COMITÉ NATIONAL DE COORDINATION DE LA RECHERCHE (CNCR)

Mme Deblois, responsable de la filière industrielle du CNCR, a présenté les mesures en faveur de l'attractivité de la France en matière de recherche clinique. En effet, le nombre d'essais cliniques initiés en France a diminué en moyenne de 13 % par an entre 2015 et 2017, et la participation de la France dans les essais industriels (phase I et II) reste limitée. Les actions en cours du CNCR portent sur la convention unique académique, la création d'un centre territorial de recherche, la mise en place de la signature électronique et le développement du monitoring à distance…

Une intense activité de recherche clinique a eu lieu pendant la période épidémique liée au Covid-19. Loïc Fin, responsable du département promotion interne à la DRI, a présenté plusieurs enseignements tirés de cette

période au CHU de Rennes : mise en place d'un comité scientifique, d'un appel à projets interne Covid-19, et les conséquences pour les études "hors COVID". Claire Fougerou-Leurent, coordinatrice du monitoring pour la France, a évoqué l'expérience Discovery : conditions de mise en place de l'étude, effets de la visibilité médiatique sur la recherche…

DES ATELIERS PARTICIPATIFS

Des ateliers sur cinq thématiques d'intérêt partagé ont rassemblé 80 personnes autour d'animateurs tous issus de la communauté de la recherche au CHU :

- Easydore, exploitation des données d'investigation et ouverture de l'application aux investigateurs ;
- Audits, retour d'expérience ;
- Investigation clinique et RGPD ;
- Surcoûts : de l'élaboration de la grille à la facturation ;
- Le rôle des fonctions support : l'exemple de Neurinfo.

De l'avis général des participants, ces ateliers interactifs ont permis d'échanger sur les pratiques et de partager des informations. Ces ateliers pourront être reprogrammés par la suite pour poursuivre les échanges et permettre à un plus grand nombre d'y participer.

LE COMITE D'ÉTHIQUE DU CHU DE RENNES ET LA RECHERCHE

L'article 5 de la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé prévoit que « [les établissements de santé publics, privés d'intérêt collectif et privés] mènent, en leur sein, une réflexion sur les questions éthiques posées par l'accueil et la prise en charge médicale ».

Au CHU de Rennes, le Comité d'Éthique (CER) a été créé en 2013.

Il est composé de 17 membres de l'établissement ou de l'extérieur :

- un collège de 11 personnels de l'établissement (médicaux, paramédicaux, directeur) ;
- un collège de 6 personnalités qualifiées : professionnels du droit, sociologue, psychologue, philosophe, représentant des usagers.

Il est animé par un coordonnateur médical. Pour le CER du CHU de Rennes, c'est le professeur Vincent Morel (médecine palliative, La Tauvrais). Le comité se réunit entre 6 à 8 fois par an.

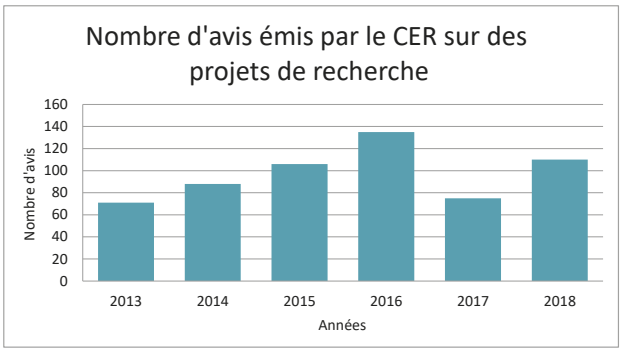
QUEL EST LE RÔLE DU COMITÉ ?

Le rôle du comité d'éthique est consultatif. Le comité peut donner un conseil auprès des équipes médicales et soignantes pour la prise de décisions difficiles (thérapeutiques, diagnostiques, autres…), étudier a posteriori des dossiers dont la prise en charge a soulevé des questions relevant du domaine de l'éthique, donner un avis sur certains documents institutionnels rédigés par l'établissement.

Depuis 2013, l'avis d'un comité d'éthique peut être sollicité pour toute recherche n'impliquant pas la personne humaine, dite "**hors loi Jardé**". Les recherches **n'impliquant pas la personne humaine** concernent les recherches nécessitant exclusivement la réutilisation de données de santé à caractère personnel issues de dossiers médicaux, de cohortes existantes ou du Système national des données de santé (SNDS). **Pour ces recherches, un avis consultatif peut être demandé au comité d'éthique.**

Liste des membres du comité d'éthique du CHU de Rennes :

Estelle Botton, Alain Caubet, Aline Corvol, Arnaud Gacouin, Benoît Guillet, Jean-Louis Husson, Jacqueline Lagree, Gildas Le Borgne, Fabrice Ledoux, Huguette Legall, Anne-marie Leray, Michel Leroux, Marie-Laure Moquet-Angers, Carole Moreau, Vincent Morel, Sylvie Odent, Francois-Xavier Schweyer, Agatha Zielinski.



Soumission après accord de la DRI

Pièces à joindre :

- protocole de recherche ;
- lettre d'information et/ou de non opposition ;
- abstract.

Réception du dossier par le CER

- Si votre dossier est incomplet ou nécessite des précisions, vous serez contacté par le comité d'éthique ;
- Si votre dossier est complet et relativement simple, il sera adressé par courriel aux membres du comité d'éthique, et vous recevrez une réponse entre 3 et 6 semaines ;
- Si votre dossier nécessite une instruction plus approfondie, il sera mis à l'ordre du jour d'une réunion du comité d'éthique qui vous adressera, ensuite, son avis.

Le CER émet un avis

- Retour par courriel.

Parcours d'un dossier déposé au comité d'éthique de Rennes

UNE QUESTION ?

Pour contacter le comité d'éthique du CHU de Rennes :

comite.ethique@chu-rennes.fr

POURQUOI DEMANDER L'AVIS DU COMITÉ D'ÉTHIQUE POUR UNE RECHERCHE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE ?

En France, pour la réalisation d'une recherche n'impliquant pas la personne humaine, l'avis du comité d'éthique est facultatif. Toutefois, un avis sur les aspects éthiques des travaux de recherche est de plus en plus souvent exigé par les éditeurs de journaux scientifiques avant de publier un article dans une revue internationale. Dans ces conditions, la DRI oriente les porteurs de projets vers la saisie du comité d'éthique qui rendra un avis.

Depuis 2013, près de 500 avis ont été donnés dont 95 % sur des projets de recherche.

INFORMATIONS

Deux professionnels paramédicaux du CHU primés aux Journées francophones de la recherche en soins d'Angers des 28 et 29 novembre

Deux prix décernés à des chercheurs rennais :

- **Karim Jamal,** masseur kinésithérapeute a obtenu le prix de la meilleure présentation "Ma recherche en 180 secondes" pour sa recherche "Effets d'un programme de vibrations des muscles du cou sur les troubles de l'équilibre du patient post-AVC" ;
- **Magali Granger**, infirmière hypnopraticienne et référente douleur en hématologie adulte a obtenu le prix du public pour son poster "Pose en autonomie d'une sonde naso-gastrique grâce à l'hypoanalgésie".

  Mme Granger a aussi été récemment lauréate du Prix initiative Incyte pour son projet de recherche intitulé "QUALHYBOM - Hypnose versus MEOPA® lors d'une biopsie ostéomédullaire : étude clinique contrôlée randomisée". Ce projet a pour objectif d'évaluer le bénéfice de l'hypnose sur le confort du patient au cours d'une biopsie ostéo-médullaire.

  Le prix Initiatives Incyte vise à soutenir une initiative en lien avec l'amélioration des soins dans la prise en charge de la leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome de Philadelphie (LAL Ph+) ou de la leucémie myéloïde chronique (LMC).

Inauguration du labcom LITIS

Le 26 septembre, a été inauguré le labcom LITIS (laboratoire d'interopérabilité traitement et intégration des données massives en santé), projet partenarial financé par l'ANR et qui réunit le LTSI, la société Enovacom, filiale du groupe orange, et le CHU de Rennes.

L'objectif de ce labcom, dans la continuité de la solution eHOP, est de faciliter le développement des travaux de recherche dans un esprit collaboratif. L'activité de ce labcom est centrée sur les questions d'intégration des flux de données massives hétérogènes dans les entrepôts de données hospitaliers, dans le but de faciliter la structuration et l'exploitation des gisements de ces données et permettre leur valorisation. L'entrepôt de données cliniques du CHU de Rennes comporte 424 millions de données structurées, correspondant à 1,3 millions de patients.

Les différents acteurs étaient réunis autour du professeur Marc Cuggia, porteur du projet, et des partenaires du labcom, pour une journée de partage de connaissance et de présentation de cas d'usage portés par les cliniciens.

Trois cas d'usage ont ainsi été présentés : le premier pour optimiser le Phenomapping en cardiologie (classifier les patients avec insuffisance cardiaque), le second pour détecter les biomarqueurs du sepsis chez le prématuré, et le troisième pour analyser des images de manière multimodale, dans le champ de la cancérologie.

Visibilité des hôpitaux universitaires du Grand Ouest

Soucieux d'améliorer la visibilité des travaux scientifiques de leurs chercheurs, les établissements membres d'HUGO proposent l'introduction d'une référence au GCS HUGO dans certaines communications et publications :

- Lors de toute publication d'un projet ou d'une étude clinique dont le promoteur est un établissement membre d'HUGO, il est vivement souhaité de citer le GCS HUGO dans les remerciements sous la forme suivante : "This study is part of the French network of University Hospitals HUGO ('Hôpitaux universitaires du Grand Ouest')" ;
- Cette mention revêt un caractère obligatoire dès lors que le projet ou l'étude est financée pour partie ou en totalité par le GCS HUGO ou le GIRCI Grand Ouest, selon les termes suivants : 'This work was granted by the French network of University Hospitals HUGO ('Hôpitaux universitaires du Grand Ouest').'

L'offre de documentation scientifique en ligne s'élargit !

Depuis le 1er janvier 2020, l'offre de documentation scientifique en ligne s'est étoffée. En effet, en complément des accès aux éditeurs habituels, les chercheurs du CHU ont désormais accès aux ressources d'Elsevier suivantes :

- la Complete Freedom Collection avec près de 900 titres en santé ;
- la bibliothèque médicale française (Annales de dermatologie et de vénéréologie, Revue des maladies respiratoires, Progrès en urologie, Revue de chirurgie orthopédique et traumatologique, Revue d'épidémiologie et de santé publique…).

Pour rappel, les universitaires de l'établissement ont accès directement à l'ensemble des ressources universitaires et hospitalières. Les non universitaires doivent demander l'accès en envoyant un courriel à : buchu@listes.univ-rennes1.fr et suivre la procédure indiquée.

Vous trouverez sur l'Intranet les liens actualisés vers l'ensemble des ressources en ligne disponible : "Liens utiles > Documentation scientifique en ligne".

©: Dir. Com. **studio graphique** CHU Rennes - **4135-20 • septembre 2020** - maquettage graphique OCTOLUM Design Graphique - Impression TPI