

N° 30 - FÉVRIER 2024

LE MAGAZINE

DES CHERCHEURS EN SANTÉ
DU CHU DE RENNES



SOMMAIRE

ÉDITORIAL

P.03 Le PHRC a 30 ans !

PANORAMA : RETOUR SUR LES AXES DE RECHERCHE DU CHU

P.04 Axe exposome et santé publique

P.05 Axe technologies pour la santé

LUMIÈRE SUR

P.06 Marion Haas, une promesse pour la recherche en hématologie

FOCUS

P.08 Le CORELAB Echo, laboratoire d'expertise pour la lecture des échographies cardiaques au CHU de Rennes

P.10 Les coordonnateurs de recherche clinique

SUR LE VIF

P.12 Actualités

Directeurs de la publication

Véronique Anatole, directrice générale du CHU de Rennes
Pr Jean-Yves Gauvrit, président de la CME
Pr Karim Bensalah, vice-président recherche du directoire

Rédacteur en chef

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

Comité de rédaction

Jean-Marie Batail, Nathalie Bozolla, Damien Denis, Yoann Desille, Ludivine Dion, Erwan Donal, Ronan Garlantezec, Lucie Gouin, Marion Haas, Pauline Houssel, Heithem Jeddou, Anne-Sophie Jouault, Gaëlle Kervio, Philippe Mabo, Alexandre Mansour, Elodie Masseret, Mélanie Rault, François Saget, Eleonore Serrano, Annaïg Tchoubar, David Vallée

Comité de relecture

Nelly Besnard, Loïc Fin, Magali Huet

Coordination

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

Maquettage graphique

Studio Quinzemille

Impression

PAPprim
Dans une démarche de développement durable, le magazine est désormais imprimé sur papier recyclé Cyclus.

En couverture : image fournie par le Dr Francisco Llamas du service d'anatomie et cytologie pathologiques.

ÉDITORIAL

LE PHRC A 30 ANS !

Le Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) s'est imposé comme un dispositif majeur de financement et comme un marqueur de dynamisme pour la recherche clinique académique. Ce programme a désormais 30 ans, à cette occasion une journée anniversaire a été organisée par le ministère du Travail, de la Santé et des Solidarités, pour présenter un bilan des résultats scientifiques et d'impact et aborder les enjeux à venir.

Depuis l'origine, 3486 PHRCN ont été financés par la DGOS pour 998 M€. Tous les chercheurs hospitaliers ont pu y émarger, mais le PHRC a connu un succès particulier dans certaines disciplines comme la réanimation, la psychiatrie, la neurologie, la cardiologie, l'infectiologie ou la médecine d'urgence.

Entre 2012 et 2019, 113 lettres d'intention ont été soumises par le CHU de Rennes, et 22 projets ont été financés sur cette période (taux de succès de 19 %).

Depuis sa création le PHRCN a accompagné certains projets emblématiques de notre établissement, citons à titre d'exemple et de manière non limitative :

■ **METASYNC (PHRC 2004), porté par le Pr Boudjema**, "Étude prospective randomisée, comparant la morbidité et la mortalité de la chirurgie des métastases hépatiques synchrones des cancers du côlon et du rectum selon qu'elle est réalisée en même temps (traitement simultané) ou à distance (traitement séquentiel) de l'exérèse de la tumeur primitive". Cette étude a fait l'objet d'une publication dans la revue *Annals of Surgery* en 2021, la revue de référence des revues de chirurgie viscérale. L'étude a montré que le pourcentage de complications périopératoires majeures ne différait pas entre les groupes.

■ **GENEPI (PHRCN 2011), porté par le Dr Polard**, "Évaluation du risque de déséquilibre de la pathologie épileptique en relation avec une substitution d'un médicament antiépileptique princeps (P) par une spécialité générique (G)". Les données de l'assurance maladie (SNIIRAM) sur 25 000 patients ont été recueillies et les données de 8 379 patients ont été analysées. Aucune interaction statistiquement significative n'a été détectée, cette étude a contribué à l'acceptation des médicaments génériques.

■ **ECENVIR (PHRC 2012), porté par le Pr Gangneux**, "Évaluation clinique et étude d'impact économique de l'intervention de Conseillers en Environnement Intérieur (CEI) au domicile des patients asthmatiques". Il s'agissait d'une étude coût / bénéfique. L'intervention des CEI semble cliniquement bénéfique sur le niveau du contrôle de l'asthme, particulièrement chez les patients présentant un asthme non contrôlé, et permet sur le plan économique une diminution de la consommation de soins.

■ **TRI.fr (PHRC 2018), porté par le Pr Donal**, "Évaluation multicentrique randomisée du système de réparation percutanée de la valve tricuspide (clip pour la valve tricuspide) dans la prise en charge des fuites tricuspides secondaires sévères en cours d'analyse". Le dynamisme des 26 centres a permis d'inclure les 300 patients prévus en moins de 2 ans. Les résultats sont en cours d'analyse et une étude médico-économique est également associée au projet pour évaluer la qualité de vie des patients.

■ **MAESTRO-4MS (PHRC 2020) porté par le Pr Michel**, "Cellules stromales mésenchymateuses allogènes dérivées du tissu adipeux pour le traitement de la sclérose en plaques progressive primaire : un essai clinique ouvert de phase I". Ce projet très innovant a pour objectif d'utiliser les propriétés des cellules stromales mésenchymateuses (CSM) pour atténuer la progression du handicap des patients atteints de SEP actuellement sans solution thérapeutique. Dix patients sont attendus dans la première phase d'évaluation de la sécurité du traitement. Si les hypothèses sont validées, ce projet pourrait ouvrir la voie à d'autres projets dans le domaine des maladies dégénératives.

A côté du PHRC, d'autres appels d'offre se sont aussi fait une place dans la recherche, c'est le cas du programme de recherche sur la performance du système des soins (PREPS), et du PRME, programme de la DGOS pour financer des projets médico-économiques, qui a lui fêté ses 10 ans ! Le CHU de Rennes s'est bien saisi de cette opportunité avec 2 projets retenus en 2021 et 2022.

1. Le programme hospitalier de recherche clinique national (PHRC-N) fête ses 30 ans - Ministère du Travail, de la Santé et des Solidarités (sante.gouv.fr)

*Mr Nicolas Mevel,
directeur de la recherche
et de l'innovation*

*Professeur Charles-Karim Bensalah,
vice-président recherche du directoire*

La recherche au CHU est organisée autour de 4 axes forts, qui ont été présentés lors de la visite d'évaluation par le Haut Conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (HCERES) du 5 avril 2023.

Les axes "Exposome et santé publique", et "Technologies pour la santé" sont présentés dans ce numéro. Les axes "Infections, inflammations, métabolismes" et "Cancérologie" seront abordés dans le prochain numéro du Magazine des chercheurs en santé.

AXE EXPOSOME ET SANTÉ PUBLIQUE (PORTEUR : PR RONAN GARLANTÉZEC)

Cet axe de recherche développe ses activités autour de thématiques de santé environnement et santé publique. Dans une approche vie entière, l'objectif de l'axe est de mieux comprendre les relations entre environnements et santé, et d'améliorer les parcours de santé notamment en prenant mieux en compte les environnements.

Il s'articule en lien étroit avec trois unités mixtes de recherche (UMR) de site : UMR Inserm 1085 IRSET (Institut de recherche en santé environnement et travail), UMR CNRS ARENES, UMR CNRS IGDR, FHU GenoMeds et également avec plusieurs équipes thématiques du centre d'investigation clinique (CIC) : soins primaires, santé et territoires, et exposome et développement.

Il est composé des quatre thématiques ci-dessous.

ENVIRONNEMENT, REPRODUCTION ET DÉVELOPPEMENT (PR GARLANTÉZEC, DR BÉRANGER)

L'objectif est d'améliorer les connaissances sur les conséquences des expositions environnementales sur la reproduction et le développement prénatal et postnatal.

Les recherches sur cette thématique s'appuient sur plusieurs études promues par le CHU de Rennes ou auxquelles les équipes du CHU ont fortement contribué comme : PELAGIE, une cohorte mère-enfant s'intéressant notamment aux éthers de glycol en lien avec le développement de l'enfant, PENEW, une étude cas-témoins à partir du registre breton des malformations congénitales qui a évalué l'exposition à différentes substances (solvants, pesticides dans le méconium en lien avec la survenue de malformations congénitales), et une étude cas-témoins (AROEPE), une étude conçue pour étudier l'impact de l'exposition aux perturbateurs endocriniens persistants et non persistants sur les marqueurs de la réserve ovarienne. Les travaux de recherche menés sur ces cohortes ont déjà donné lieu à des publications, et des nouveaux travaux sont en préparation, avec des exploitations des bases de données qui se poursuivent.

ENVIRONNEMENT ET MALADIES CHRONIQUES (PR JOUVEAU, PR PARIS)

L'objectif est d'étudier le lien entre facteurs environnementaux et maladies chroniques.

Les recherches menées dans ce domaine concernent l'impact de l'environnement professionnel ou domestique sur la survenue de maladies chroniques. Ainsi les travaux portent en particulier sur la sclérodémie systémique (maladie fibrosante) en cas d'exposition professionnelle à la silice cristalline, sur la fibrose pulmonaire interstitielle, ou sur les pathologies en lien avec l'amiante (cohorte ARDCO). Ils concernent également l'exploitation des bases de données du système national des données de santé (SNDS), pour soulever des signaux de sécurité et les analyser.

ENVIRONNEMENT ET PERTE D'INDÉPENDANCE (PR SOMME)

L'objectif est d'améliorer la connaissance de l'effet de l'environnement humain, technique, organisationnel et architectural sur la perte d'indépendance.

Ainsi par exemple, en partenariat étroit entre le service de gériatrie, l'équipe du living lab "vieillesse et vulnérabilités" dirigée par Kévin Charras et le Dr Corvol, et le service d'épidémiologie et de santé publique, des études sont en cours pour étudier les liens entre l'environnement architectural en EHPAD, le bien-être des résidents, et la satisfaction au travail des professionnels. Emblématique de ces recherches, le projet REMPLAR-EHPAD cherchait à identifier les facteurs associés à un meilleur contrôle de l'épidémie de Covid-19 au sein des EHPAD.

PARCOURS ET PRÉVENTION (PR SOMME, PR MIGEOT)

L'objectif est de mieux prendre en compte les environnements dans les parcours de santé en partenariat avec les patients, la communauté et les autres acteurs de santé du territoire incluant les soins primaires.

Les travaux réalisés dans ce domaine concernent l'évaluation des parcours de soins, des pratiques, des organisations et des interventions innovantes en santé selon une approche multidimensionnelle en mesurant leur impact clinique, médico-économique, sur le plan des organisations et des pratiques professionnelles, ainsi qu'en terme de qualité de vie et d'expérience des patients et de leurs proches.

Cette thématique s'articule autour de 3 sous-thématiques :

- Analyse des parcours de santé et de soins, pour décrire et comprendre des parcours en s'appuyant notamment sur les données des entrepôts de données de santé et du Health Data Hub ;
- Mise en place et évaluation de nouveaux parcours, par exemple concernant le parcours des personnes diagnostiquées dénutries avec des liens villes hôpital (projet NUTRIKER), les parcours des patients dialysés, les parcours pour les patients atteints de maladie de Parkinson, d'hémochromatose, d'une arthrite septique ou victimes de violence, les parcours de soins des nouveaux-nés selon la filière d'accouchement (étude Physiocare), les parcours de soins maladies rares en lien avec GenOmeds ;
- Innovation en prévention et promotion de la santé, en lien avec l'équipe soins primaires, l'éducation thérapeutique du patient (par exemple le projet ETHOPEE). Des projets de recherche sont également élaborés par le centre PRE²B² mis en place en 2018 pour réaliser des actions d'évaluation des risques environnementaux reprotoxiques et des actions de préventions ciblées dans le cadre du parcours de soins des couples pris en charge en aide médicale à la procréation au CHU de Rennes.

AXE TECHNOLOGIES POUR LA SANTÉ (PORTEUR : PR PHILIPPE MABO)

L'axe technologies pour la santé, coordonné par le professeur Philippe Mabo, s'inscrit dans la politique de recherche clinique et translationnelle du CHU définie par le directoire sur la base des propositions du CRBSP et est en cohérence avec la Santé numérique aussi affichée comme un axe prioritaire de l'Université de Rennes.

Il repose historiquement sur la création du centre d'innovation technologique en 2008, aujourd'hui module IT "dispositifs médicaux" du CIC, et la labellisation en 2014 de la FHU Tech-San.

Le Contrat plan État-Région (CPER) a permis le développement du CIC-IT au sein du CHU, parfaite illustration de l'intrication entre les équipes de recherche du CHU, de l'INSERM (équipes de recherche LTSI, EMPENN) et des industriels, s'appuyant sur des plateformes technologiques hébergées par le CHU (NeurInfo, et Theralmage et bientôt TherATech) au service des patients.

La structuration des technologies pour la santé s'est poursuivie grâce à la labellisation (en 2014 puis 2022) de la fédération hospitalo-universitaire (FHU) TECH-SAN. Le soutien du CHU de Rennes a permis le cofinancement de doctorants, et une cheffe de projets vient d'être recrutée à Rennes pour renforcer les liens entre les industriels et l'établissement.

La FHU fédère les acteurs régionaux autour de thématiques communes. « C'est un point essentiel, précise Pr Mabo, nous sommes organisés en thématiques transversales qui peuvent concerner plusieurs domaines disciplinaires. »



L'axe conserve l'organisation en 5 thématiques :

- Dispositifs médicaux ;
- Stratégies interventionnelles ;
- Imagerie, monitoring et télésuivi ;
- Données massives ;
- Intelligence artificielle.

Le domaine des **dispositifs médicaux** est investi en cardiologie avec les prothèses électroniques implantables et les nouvelles prothèses valvulaires, domaine de recherche à promotion industrielle (par exemple, Leadless, Abbott, simulateur sans sonde) ou académique (TRI.FR, PHRC national porté par le Pr Donal), en chirurgie vasculaire (évaluation de nouvelles prothèses), en neuroradiologie interventionnelle ou dans le domaine de la stimulation cérébrale profonde.

Le domaine des **stratégies interventionnelles** est investi en cardiologie avec l'ablation endocavitaire des tachycardies ventriculaires (par exemple EPIC-VT, PHRC national porté par le Dr Martins), vasculaire (planification opératoire numérique, modélisation), neuroradiologie interventionnelle (simulation préopératoire sur modèle 3D-imprimé patient spécifique, assistance robotique aux gestes neuro-endovasculaires).

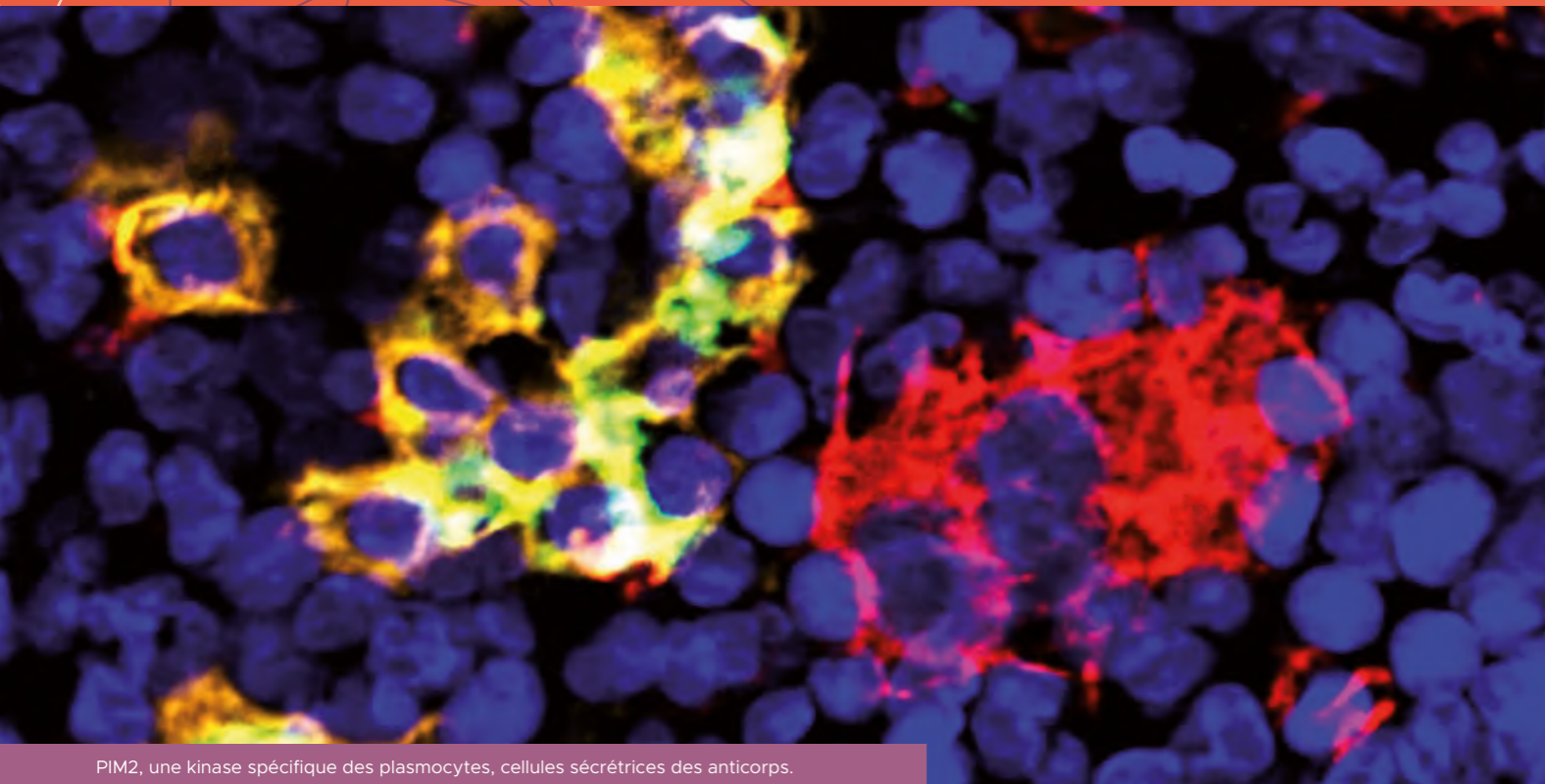
Le domaine de l'**imagerie** est investi en imagerie de coupe, en échocardiographie.

Le domaine du **monitoring télésuivi** est investi dans les domaines des nouveaux capteurs (gériatrie, pneumologie, cardiologie), du monitoring en néonatalogie et obstétrique.

Le domaine des **données massives** est investi pour EHOP entrepôt de données de santé, par le RHU PRIMUS porté par le Pr Edan, par le service d'anatomie et cytologie pathologiques et "les jumeaux numériques". (Un jumeau numérique est un modèle virtuel conçu pour refléter fidèlement un objet physique ou un système. Une fois renseigné, le modèle virtuel peut-être utilisé pour effectuer des simulations, étudier des pathologies entre autres, et générer des améliorations dans la prise en charge des patients.)

« Les projets sont avant tout une aventure humaine », conclut le Pr Mabo.

2. Centre PRE²B - Prévention des Risques Environnementaux et Reproduction en Bretagne



PIM2, une kinase spécifique des plasmocytes, cellules sécrétrices des anticorps.

Marquage de la kinase PIM2 (en vert) dans des plasmocytes (en orange) ; le mélange des deux couleurs donne du jaune. On remarque la présence d'un regroupement de plasmocytes exprimant PIM2 à côté d'un mégacaryocyte (en rouge), énorme cellule à l'origine des plaquettes sanguines. Les mégacaryocytes produisent une protéine, l'interleukine-6, qui vient stimuler les plasmocytes qui en retour expriment PIM2. Coupe à partir d'une biopsie ostéoméduillaire humaine saine.

Image d'une coupe tissulaire de moelle osseuse humaine saine gracieusement fournie par le Dr Francisco Llamas du service d'anatomie et cytologie pathologiques.

MARION HAAS, UNE PROMESSE POUR LA RECHERCHE EN HÉMATOLOGIE

Marion Haas a décroché un financement exceptionnel de la fondation Bettencourt Schueller pour ses recherches sur "les kinases PIM dans la biologie du plasmocyte, normal et tumoral". Cette fondation finance des CCA/AHU pour une durée de 4 ans afin de leur permettre de mener à bien un programme original de recherche scientifique dans le domaine de la santé.

POUR COMPRENDRE LE MYÉLOME MULTIPLE...

Le myélome multiple est une hémopathie maligne qui se caractérise par une prolifération tumorale de plasmocytes, les cellules de la moelle osseuse sécrétrices d'anticorps. Les plasmocytes découlent des lymphocytes B en réponse

à une réaction du système immunitaire à un antigène. La différenciation des lymphocytes B en plasmocytes suit plusieurs étapes finement contrôlées qui impliquent des molécules aux fonctions essentielles et nécessairement régulées. Un grand nombre de cancers dérivant des lymphocytes B apparaissent suite à une dérégulation de cette différenciation. L'équipe de recherche du Pr Thierry Fest (équipe B_DEVIL de l'UMR MOBIDIC) s'attache à décrypter les étapes qui conduisent à la production des plasmocytes dans le but de mieux comprendre la transformation maligne de ces cellules et la survenue du myélome multiple.

QUAND LE DÉVELOPPEMENT N'EST PLUS CONTRÔLÉ...

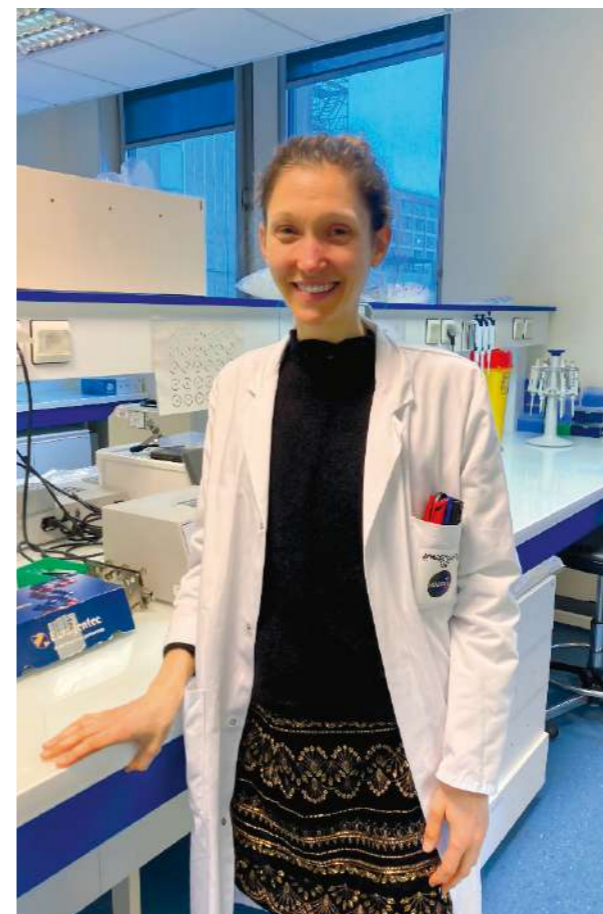
Récemment, les travaux de l'équipe ont permis de démontrer que l'émergence des plasmocytes faisait suite à une forte production de la protéine PIM2. Cette dernière agit comme une enzyme qui induit la phosphorylation, et donc une variation fonctionnelle, de très nombreuses protéines cellulaires. Dans un contexte normal de différenciation des lymphocytes B, PIM2 permet la division et la survie cellulaire, deux points indispensables pour permettre l'émergence

des plasmocytes. Au cours du myélome multiple, PIM2 perpétue son activité et vient aggraver l'agressivité des cellules tumorales en favorisant la prolifération et la survie des plasmocytes.

DÉCRYPTER LES RÔLES DES KINASES PIM2 ET PIM1 DANS DES CONDITIONS NORMALES ET DANS LE CADRE DU MYÉLOME MULTIPLE

Son programme de recherche a débuté au cours de son master 2 et s'est poursuivi tout au long de sa thèse de sciences de la vie à l'université de Rennes. Ces travaux ont donné lieu à une publication en avril 2022 dans la revue Blood d'un article original qui décrit pour la première fois le rôle crucial joué par PIM2 dans le processus de production et de maintien au long cours des plasmocytes. En effet, dans le cadre de notre immunité humorale, les plasmocytes spécifiques d'antigène persistent pendant de longues années dans notre moelle osseuse sous la forme de cellules en dormance et sécrétrices d'une grande quantité d'anticorps.

Marion Haas a démarré le 2 novembre dernier sa fonction d'assistante hospitalo-universitaire dans le service d'hématologie biologique et d'hémostase bioclinique du CHU de Rennes. Ce poste universitaire lui permet de poursuivre ses travaux de recherche qui vont bénéficier de l'aide de la fondation Bettencourt Schueller. Actuellement, ses expériences scientifiques portent sur des approches très innovantes au niveau protéique, génomique et par la mise en place de modèles originaux afin de comprendre au plus près les effets fonctionnels des kinases PIM1 et PIM2. Enfin, ses travaux portent aussi sur un ciblage thérapeutique spécifique de PIM2 dans le cadre du traitement du myélome multiple faisant appel à une thérapie ARN inhibitrice de l'expression du gène PIM2 ; les ARN étant véhiculés par des nanoparticules lipidiques. L'ensemble de ses travaux repose sur de nombreuses collaborations et s'appuie sur toute une équipe au sein de l'unité Inserm, techniciens et ingénieurs, qui au quotidien s'impliquent avec passion dans le programme de recherche de Marion Haas.



QUI EST MARION HAAS, PHARMACIEN BIOLOGISTE AU CHU DE RENNES ?

Après un cursus de pharmacie, filière biologie médicale Marion Haas s'oriente vers l'hématologie avec une forte appétence pour la recherche : « savoir comment fonctionnent et se modifient les cellules sanguines ; un leitmotiv qui a conduit ma vocation », explique-t-elle. De Nantes, elle arrive dans le service d'hématologie cellulaire – hémostase bioclinique du professeur Thierry Fest à Rennes en novembre 2017 afin de poursuivre son cursus médical et d'initier ses travaux de recherche dans l'unité Inserm U1236 (dirigée par le professeur Karin Tarte).

Depuis, elle poursuit son double cursus hospitalier et universitaire en hématologie, multipliant les prix : doctorante retenue dans le cadre de la FHU CAMIn financée par le CHU, doctorat en sciences de la vie avec les félicitations du jury et obtention du financement de la fondation Bettencourt Schueller.

Son premier article original a en outre été publié dans Blood³, la référence au niveau international en hématologie. Dans un récent article dans la revue Immunology Letters, en duo avec le professeur Thierry Fest, elle brosse les contours de sa recherche dans les prochaines années, et actuellement elle termine deux articles originaux en lien avec ses travaux de fin de thèse⁴.

3. Haas M, Caron G, Chatonnet F, Manenti S, Alaterre E, Devin J, Delalay C, Bertolin G, Viel R, Pignarre A, Llamas-Gutierrez F, Marchalot A, Decaux O, Tarte K, Delpy L, Moreaux J, Fest T. PIM2 kinase has a pivotal role in plasmablast generation and plasma cell survival, opening up novel treatment options in myeloma. Blood. 2022 Apr 14;139(15):2316-2337.

4. Haas M, Fest T. Final step of B-cell differentiation into plasmablasts; the right time to activate plasma cell PIM2 kinase. Immunol Lett. 2023 Jun;258:45-50. doi: 10.1016/j.imlet.2023.05.006. Epub 2023 May 18. PMID: 37207916.



LE CORELAB ÉCHO, LABORATOIRE D'EXPERTISE POUR LA LECTURE DES ÉCHOGRAPHIES CARDIAQUES AU CHU DE RENNES

La mission du CORELAB Echo est d'assurer une expertise et une relecture des échographies cardiaques pour le besoin d'essais cliniques et de travaux de recherche multicentriques. Il doit être un gage de qualité et de fiabilité des analyses effectuées qui permettent de tester de nouvelles technologies pour la santé.

L'ORIGINE DU CORELAB

Un CORELAB est un laboratoire disposant d'une expertise particulière (i.e. "Core Laboratory").

« Nous avons créé le CORELAB en lien avec la société Abbott depuis 2019. C'est un industriel avec lequel nous travaillons quotidiennement », précise le Pr Donal. Abbott est à la pointe des nouvelles technologies, en particulier dans le traitement des valvulopathies par voie percutanée. Cet industriel de référence avait besoin, pour pouvoir valider de nouveaux concepts, d'une structure basée en Europe capable de répondre à ses exigences en termes de qualification et de rapidité d'analyse des échocardiographies. Un industriel, une expertise internationale, une volonté de travailler ensemble, le CORELAB était né, soutenu par le CHU et les leaders du service de cardiologie et maladies vasculaires qui ont accompagné le projet.

Au CHU de Rennes le CORELAB Echo est piloté et coordonné par son responsable médical, le Pr Erwan Donal.

DES INTERVENTIONS SPÉCIFIQUES

Le CORELAB travaille sur sollicitation des équipes de recherche qui souhaitent inclure une lecture et une expertise centralisée de données d'échographie cardiaque dans un protocole de recherche.

Le Pr Donal valide la partie technique et stratégique, puis elle est transmise à l'équipe de coordination du CORELAB qui se charge de la mise en application.

Selon le protocole « notre travail consiste ensuite à déterminer les actes qui seront réalisés, qui peuvent être des échographies trans-oesophagiennes ou trans-thoraciques, leur fréquence, et le degré d'expertise nécessaire pour l'interprétation des images » indique Eléonore Serrano, coordinatrice du CORELAB. Grâce à ces données, un budget prévisionnel est établi en lien avec la direction de la recherche et de l'innovation.

Le budget varie selon la prestation. « Parfois, le protocole demande un transfert d'images d'un centre à un autre, parfois, il s'agit de stockage, parfois il s'agit d'une expertise spécifique. Nous nous adaptons à chaque situation. » ajoute-t-elle.

Vient ensuite la partie logistique. « C'est à nous d'organiser les modalités de transfert, de lecture », précise la coordinatrice. Deux logiciels de lecture d'images coexistent sur la plateforme CORELAB : ViewPoint (General Electric Healthcare), habituellement utilisé pour la réalisation des échographies, et TomTec, qui est le standard aux États-Unis et une exigence d'Abbott. Ce logiciel demande un serveur sécurisé avec double stockage, au CORELAB et à la direction de l'ingénierie biomédicale. Ainsi, ce fonctionnement permet l'étroite collaboration avec plusieurs équipes, le service biomédical, la DSN du CHU et l'ensemble des médecins de l'unité d'exploration non invasive du service de cardiologie.

PLUSIEURS PROTOCOLES EN COURS

En plus des deux projets en lien avec Abbott, le CORELAB a été sollicité dans des projets académiques comme par exemple TRI-FR avec le CHU de Rennes ou MITRA-HR avec le CHU de Nantes. Il s'agit respectivement d'un projet portant sur le système de réparation percutanée (i.e. clip) de la valve tricuspide dans la prise en charge des fuites tricuspides secondaires sévères, et d'un projet comparant la réparation mitrale percutanée par MITRACLIP® à la chirurgie conventionnelle chez des patients à risque opératoire élevé souffrant d'une fuite mitrale primitive sévère.

En parallèle, d'autres partenariats existent avec des industriels comme la société chinoise Jenscare qui s'implique dans le traitement percutané des valvulopathies. Cette récente collaboration permet de faire partie des premiers à tester une nouvelle prothèse pour la valve tricuspide dans le soin, mais aussi de participer à sa validation clinique puisque les travaux du CORELAB permettent de voir tous les patients implantés dans le monde entier.

UN TRAVAIL D'ÉQUIPE PLURIDISCIPLINAIRE

L'équipe du CORELAB est composée :

- de médecins experts travaillant dans l'unité clinique du service de cardiologie et maladies cardiovasculaires ;
- d'infirmières certifiées participant à la relecture ;
- d'une équipe de coordination et gestion des images, des rapports et de l'organisation du travail ;
- d'une équipe de contrôle qualité.

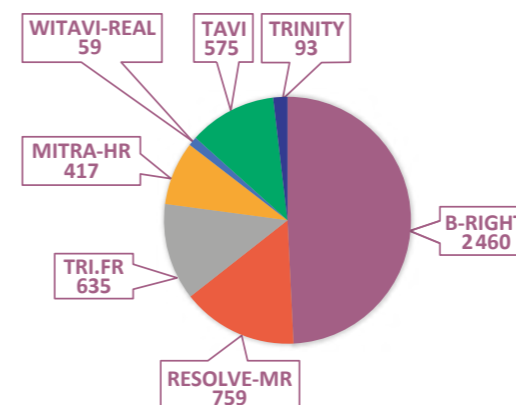
Le CORELAB accueille aussi des *fellows* dans le cadre de leur formation médicale et de la recherche.

Selon le protocole et le niveau d'expertise demandé, plusieurs niveaux de lecture se mettent en place ;

- Les infirmières spécialisées en échographie cardiaque examinent en première intention les images et réalisent un premier compte rendu ;

- Un médecin relecteur relit les analyses et les complète au besoin en deuxième intention. Environ 6 à 8 médecins interviennent régulièrement au CORELAB. Les médecins relecteurs ont une vacation dédiée au CORELAB au même titre que les vacations cliniques qu'ils peuvent avoir dans l'unité d'exploration non invasive du service de cardiologie. L'implication et la volonté de tous les médecins impliqués permettent le bon fonctionnement du service proposé, tout en mettant à contribution leur expertise ;
- Le responsable médical du CORELAB, valide et/ou complète les analyses en troisième intention.

L'avantage de ces multiples relectures par différents professionnels assure la bonne reproductibilité et la fiabilité des mesures de chaque examen. Ces travaux alimenteront des articles scientifiques dans les revues de rang A. Les membres de l'équipe médicale peuvent tirer profit de leurs expériences au sein du CORELAB en participant à des protocoles innovants et les *fellows* vivent une expérience unique au sein du CHU.



NOMBRE D'ÉCHOCARDIOGRAPHIES ANALYSÉES ENTRE 2019 ET 2023 PAR PROJET

- 2021 échos analysées en 2022
- 4998 échos analysées depuis 2019

FOCUS : L'ÉQUIPE DE COORDINATION DU CORELAB

Eléonore Serrano est la coordonnatrice du CORELAB depuis janvier 2023. Après un parcours de recherche fondamentale portant sur les neurosciences en France, elle poursuit ses travaux de recherche à l'université de Montréal au Canada pendant 7 ans. Ses recherches portent en particulier sur la récupération du contrôle moteur après un accident vasculaire cérébral. Depuis 2021, elle travaille au CHU de Rennes, d'abord en tant que TEC sur des protocoles de rythmologie et la saisie en ligne des données CORELAB, puis progressivement, elle prend de nouvelles fonctions dans l'équipe jusqu'à son poste actuel.

Lucie Gouin est l'attachée de recherche clinique du CORELAB. Elle est diplômée d'un master en biologie – santé avec un parcours en qualité et gestion des risques. Elle a commencé par assister des responsables qualité en établissement de santé à Mont-de-Marsan. Elle rejoint le CHU de Rennes en 2022 en tant que TEC où elle travaille sur des protocoles de rythmologie et contribue à l'activité du CORELAB. Pour répondre à l'activité croissante de l'unité, elle rejoint l'équipe du CORELAB en mars 2023 où elle exerce actuellement ses missions.



L'équipe du CORELAB : Dr Adrien Al Wazzan, Mme Muriel Chenede, Mme Nathalie Even, Dr Guillaume L'Official, Pr Erwan Donal, Dr Jérôme Antonelli, Lucie Gouin, Eléonore Serrano.

CONTACT : Corelab.ECHO@chu-rennes.fr
Eléonore Serrano, coordinatrice
Pr Erwan Donal, médecin expert

LES COORDONNATEURS DE RECHERCHE CLINIQUE

Le groupe des coordonnateurs en recherche clinique est né en 2021 d'un besoin d'harmonisation global des pratiques en investigation clinique sur le CHU.

Lors de cette première rencontre, le premier axe de travail a été la revue des lignes budgétaires des contrats uniques. C'est à ce moment qu'a émergé la nécessité pour ce groupe de se réunir mensuellement afin de discuter des différentes problématiques et axes d'amélioration possibles sur l'ensemble des services concernés.

Par la suite, ce groupe de coordonnateurs s'est organisé en réseau et aujourd'hui c'est une vraie voie de communication rapide entre les services de recherche qui a été mise en place, par exemple, en juin 2023, lors de la cyberattaque, pour répondre aux besoins de l'investigation clinique sur le CHU.

« Le côté réglementaire de l'investigation clinique est un sujet très large qui nous amène à convier régulièrement à nos réunions d'autres intervenants impliqués dans la recherche. Par exemple, nous avons pu échanger avec la plateforme Neurinfo, nous avons aussi convié le département gestion et promotion externe de la DRI avec qui nous collaborons étroitement, nous avons reçu une responsable du département des archives et bientôt nous échangerons avec le chef de projet système d'information de la DRI qui gère le logiciel Easydore®. »

À l'heure actuelle, ce groupe travaille sur diverses thématiques touchant la recherche. Il y a un travail continu sur l'harmonisation des pratiques concernant les budgets négociés avec les promoteurs externes

(industriels ou académiques), mais il y a aussi des thématiques sur l'archivage des données, sur les méthodes de traçabilité des actes, sur la manière de piloter les études, sur le système de management de la qualité... Le groupe s'enrichit ainsi continuellement des nouvelles problématiques remontées par les différentes équipes de recherche.

Ce groupe réalise aussi une vigilance concernant les nouvelles réglementations européennes. Ces différents thèmes et les échanges qu'ils génèrent mènent à une optimisation des processus et garantissent un ajustement rapide des pratiques de chacun.

Les investigateurs peuvent contacter les coordonnateurs en recherche clinique afin d'être guidés sur la faisabilité de leurs projets, en particulier lorsque l'étude est de promotion externe. En pratique, une sollicitation des coordonnateurs est fortement recommandée dès lors qu'un laboratoire ou un promoteur académique sollicite un investigateur pour la mise en place d'une étude clinique.

Un des aspects caractéristiques du métier de coordonnateur est de répondre à la question « Cette étude est-elle réalisable dans mon service ? », c'est pourquoi il convient de les prévenir au plus tôt et particulièrement lors du premier contact entre l'investigateur et le promoteur, c'est-à-dire en période de faisabilité (voir figure 1 ci-dessous). Les coordonnateurs insistent sur le fait qu'une faisabilité de qualité assurera un bon déroulement de l'étude à la fois sur le plan du recrutement, de la logistique et des moyens financiers attribués.

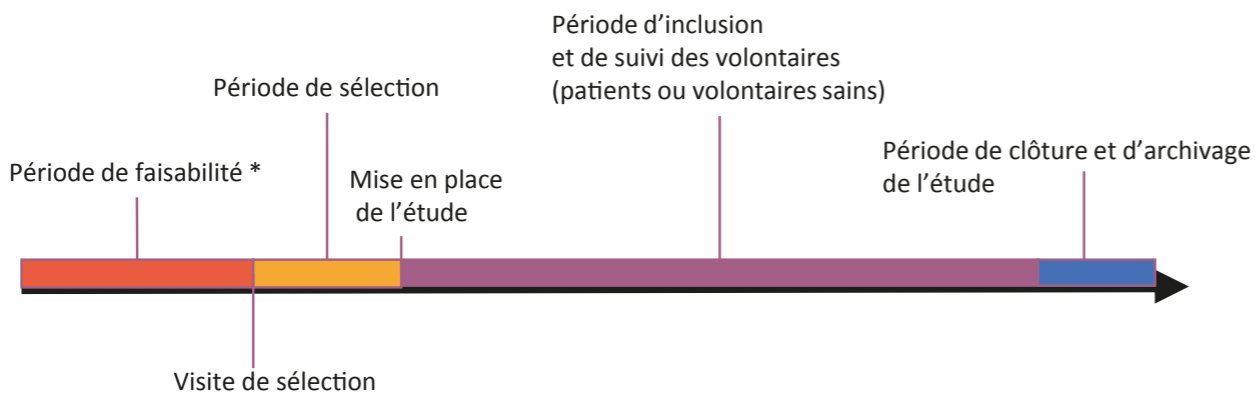


De gauche à droite : David Vallée - coordonnateur en recherche de l'UIC, Annaïg Tchoubar - coordonnatrice en recherche de la neurologie, Gaëlle Kervio - coordonnatrice en recherche du CIC-IT, Mélanie Rault - coordonnatrice en recherche de la pneumologie, Solenne Daubresse - coordonnatrice en recherche de la pneumologie (absente sur la photo), Nathalie Bozzolla - coordonnatrice en recherche de l'hématologie, Damien Denis - coordonnateur en recherche pour le CLIP2 (phases précoces en oncologie).

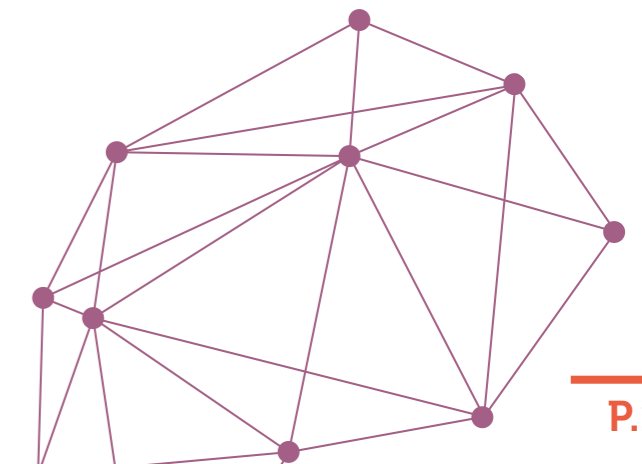
L'équipe de coordonnateurs est organisée par domaine disciplinaire présenté ci-dessous :

DOMAINES DISCIPLINAIRES	COORDONNATEUR EN RECHERCHE CLINIQUE (réfèrent)	COURRIEL
Toutes disciplines		Coordonnateurs-recherche-clinique@chu-rennes.fr
Cardiologie (dispositifs médicaux, phase III/IV)	Gaëlle Kervio	Gaelle.KERVIO@chu-rennes.fr
Hématologie	Nathalie Bozzolla	Nathalie.BOZZOLLA@chu-rennes.fr
Neurologie hors Alzheimer	Annaïg Tchoubar	Annaïg.TCHOUBAR@chu-rennes.fr
Phase précoce en oncologie	Damien Denis	Damien.DENIS@chu-rennes.fr
Pneumologie	Mélanie Rault	Melanie.RAULT@chu-rennes.fr
	Solenne Daubresse	Solenne.DAUBRESSE@chu-rennes.fr
UIC (études impliquant les volontaires malades ou sains, Phases I,II,III,IV, pluridisciplinaire)	David Vallée	David.VALLEE@chu-rennes.fr

Étapes d'une étude clinique du point de vue de l'investigation



* Solliciter les coordonnateurs sur cette période.



LE CHU DE RENNES LAURÉAT DE 10 PROJETS DE LA DGOS

Bravo aux équipes impliquées dans les projets de recherche de la DGOS. Chaque année, la DGOS finance des équipes de recherche via des appels à projets nationaux (PHRC, PREPS, PHRIIP...).

10 projets du CHU de Rennes ont été financés : 5 PHRC nationaux, 1 PREPS et 1 PRME, 2 projets RESP-IR et un projet PHRC-I.

Le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) soutient les projets de recherche dont les objectifs sont de mesurer l'efficacité des technologies de santé et d'évaluer la sécurité, la tolérance ou la faisabilité de l'utilisation des technologies de santé chez l'Homme.

Cinq projets ont été retenus au CHU de Rennes.

HALT : "Impact de la perfusion d'albumine sur l'insuffisance rénale aiguë après transplantation hépatique", porté par le Dr Pauline Houssel (service des maladies du foie) et le Pr Jean-Marc Tadié (service des maladies infectieuses et réanimation médicale). L'objectif de ce projet est, pour des patients ayant bénéficié d'une greffe de foie, de vérifier si l'administration d'albumine pendant 5 jours permet de diminuer le taux d'insuffisance rénale à une semaine de l'intervention. 400 patients seront inclus dans cette étude, dans deux groupes, 200 patients bénéficieront de l'administration d'albumine, et 200 patients dans le groupe contrôle.

Un budget de 800 K€ a été alloué.



Dr Pauline Houssel - Service des maladies du foie
Pr Jean-Marc Tadié - Service des maladies infectieuses et réanimation médicale

IMPACT-VA, porté par le Dr Alexandre Mansour (Service d'anesthésie-réanimation 3 et réanimation CTCV - Pr Nicolas Nesseler) en collaboration avec le CHU de Nancy et avec le soutien du service de chirurgie thoracique, cardiaque et vasculaire (Pr Jean-Philippe Verhoye) et de l'unité d'hémostase (Dr Isabelle Gouin-Thibault) du CHU de Rennes. L'objectif de l'étude est d'évaluer le bénéfice de stratégies d'anticoagulation alternatives sous assistance circulatoire par ECMO veino-artérielle en utilisant l'héparine à faible posologie ou l'argatroban, en comparaison avec le traitement de référence par héparine à dose thérapeutique. Ces stratégies seront évaluées par un critère composite hiérarchique incluant la mortalité, les hémorragies et les événements thrombotiques majeurs. Plus de 600 patients seront inclus dans plus de 20 centres français, pour une durée prévue de 3 ans.

Un budget de 1,6 M€ a été alloué.



Dr Alexandre Mansour - Service d'anesthésie-réanimation 3 et réanimation CTCV

OLDEP-TBS : "Essai contrôlé randomisé testant l'efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne de type theta burst accélérée et à haute dose, guidée par imagerie fonctionnelle, dans le traitement de la dépression du sujet âgé présentant des troubles cognitifs", porté par le Dr Jean-Marie Batail (service de psychiatrie, CH Guillaume Régnier). La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) apparaît dans certaines études comme une technique prometteuse alternative aux traitements antidépresseurs pour le traitement conjoint des troubles cognitifs et des troubles dépressifs, mais les études portent sur de petits échantillons. L'objectif de l'étude OLDEP-TBS est de déterminer l'effet de la stimulation sur les symptômes dépressifs et cognitifs des patients âgés de 65 ans et plus, à 2 mois d'une cure de TMS. Pour cela, 186 patients seront répartis en deux groupes : un groupe bénéficiera de la stimulation, et l'autre d'une stimulation placebo. L'étude proposée est novatrice dans son concept, avec double objectif d'améliorer le pronostic de la dépression et des troubles cognitifs. L'innovation est également technologique, avec l'utilisation de la médecine de précision en psychiatrie basée sur le guidage de la stimulation par l'imagerie

fonctionnelle individualisée. La durée de suivi des patients est prévue sur 6 mois.

Un budget de 1,3 M€ a été alloué.



Dr Jean-Marie Batail - Service de psychiatrie

LA-HCMStudy : "Anticoagulants directs et prévention du risque thrombo-embolique lié aux cardiomyopathies hypertrophiques", porté par le Pr Erwan Donal (service de cardiologie et maladies vasculaires). L'objectif de cette étude contrôlée randomisée, réalisée en ouvert, est de démontrer que le traitement antithrombotique avec apixaban est supérieur à la prise en charge standard des patients avec cardiomyopathie hypertrophique, sur la base d'une amélioration des critères ischémiques (décès, infarctus du myocarde, AVC, embolie systémique) et d'une réduction des saignements, à 2 ans. 532 patients seront randomisés dans deux groupes : prise en charge classique (meilleur traitement médical) versus prise en charge avec apixaban (apixaban + traitement médical optimisé). Le CORELAB sera chargé de l'évaluation des critères échocardiographiques initiaux. Les patients seront suivis pendant 2 ans.

Un budget de 1,9 M€ a été alloué.



Pr Erwan Donal - Service de cardiologie et maladies vasculaires

TRANSPERF : "Évaluation par la perfusion normothermique oxygénée de la viabilité des greffons hépatiques initialement récusés en vue d'une transplantation. Essai prospectif ouvert non randomisé mono-bras", porté par le Dr Heithem Jeddou (service de chirurgie hépatobiliaire et digestive).

Le projet a comme objectif d'évaluer objectivement, au cours de la perfusion normothermique oxygénée, la transplantabilité des greffons hépatiques initialement rejetés par toutes les équipes de transplantation françaises.

Seront évalués :

- Le taux de greffons initialement rejetés et finalement transplantés après leur évaluation au cours de la perfusion normothermique oxygénée ;
- La survie de ces greffons et des receveurs à 3 mois post greffe.

Les patients seront recrutés pendant 2 ans et chaque patient sera suivi pendant 1 an. 99 patients seront inclus dans l'étude.

Cette évaluation objective des greffons hépatiques pourrait améliorer les résultats de la greffe et augmenter le pool des greffons.

Un budget de 324 K€ a été alloué.



Dr Heithem Jeddou - Service de chirurgie hépatobiliaire et digestive

Le programme de recherche sur la performance du système de soins (PREPS) se situe dans le champ de la recherche portant sur l'offre et l'organisation des services de santé et sur le parcours des patients. Le PREPS a pour objectif d'améliorer l'efficacité puis l'efficience de l'organisation des services de santé.

Le projet IPSTRAUC : "Impact sur les parcours de soin d'une nouvelle prise en charge des traumatismes cervicaux chez les patients conscients stables en pré-hospitalier : un essai contrôlé randomisé en clusters.", porté par le Dr François Saget (service SAMU-SMUR Urgences adultes) a été retenu. Cette première étude pré-hospitalière, réalisée en lien étroit avec les services d'incendie et de secours (SDIS) est également une première étude sur l'intérêt des colliers cervicaux chez les patients présentant un traumatisme du rachis cervical en pré-hospitalier. L'étude aura ainsi pour objectif principal de déterminer l'impact de l'utilisation des règles de la Canadian C-Spine dans la prise en charge des traumatismes cervicaux chez les patients conscients stables en pré-hospitalier sur le nombre de passages aux urgences de cette population. Si le patient ne présente pas de critères d'imagerie selon la Canadian C-Spine, il ne sera alors pas immobilisé, ce qui permettra d'éviter les potentiels effets secondaires de la pose d'un collier non indiquée, une irradiation par l'imagerie non nécessaire et un passage aux urgences systématique. 840 patients sont attendus dans l'étude : ils seront répartis en 2 groupes (groupe expérimental et groupe pratique courante), répartis en 16 clusters (ou centres).

Un budget de 449 K€ a été alloué.



Dr François Saget - Service SAMU-SMUR Urgences adultes

Le programme de recherche médico-économique (PRME) soutient des projets de recherche qui ont pour objectif l'évaluation médico-économique des technologies de santé et des stratégies de prise en charge.

Le projet ROBOT-MYO-ECO : "Évaluation médico-économique de la myomectomie par voie coelioscopique robot-assistée vs coelioscopique dans la prise en charge des fibromes utérins : essai randomisé, contrôlé, multicentrique", porté par le Dr Ludivine Dion (service de gynécologie) et en lien avec le Dr Emma Bajeux (service de santé publique et épidémiologie), a été retenu. L'objectif de ce projet est d'évaluer l'efficience de la coelioscopie robot-assistée versus coelioscopie classique dans les myomectomies pour lesquelles une voie mini-invasive est décidée suivant une perspective collective à 6 semaines post-opératoires. 202 patientes seront incluses dans l'étude, en deux groupes, le premier bénéficiant d'une myomectomie par voie coelioscopique robot-assistée, le second bénéficiant d'une myomectomie par voie coelioscopique classique. Deux autres études sont adossées à l'essai clinique randomisé : une cohorte prospective pour les patientes non-incluses dans l'essai du fait d'un refus du chirurgien, de l'absence des critères de courbe d'apprentissage pour le chirurgien vis à vis de l'assistance robotique ou du refus de la patiente, et une cohorte rétrospective pour documenter les myomectomies par voie haute laparotomie au cours de la période d'inclusion dans un des centres participants.

Un budget de 695 K€ a été alloué.



Dr Ludivine Dion - Service de gynécologie

Les résultats des appels à projets interrégionaux RESP-IR et PHRC-I ont également été publiés par le GIRCI.

L'appel à projets de recherche en soins primaires interrégional (RESP-IR) pour l'année 2022 vise à décloisonner la recherche, favoriser les liens entre les acteurs du premier recours, développer les approches pluridisciplinaires et les coopérations entre les acteurs de la recherche appliquée en santé.

Deux projets soumis par le CHU de Rennes ont été retenus :

Le projet HypERR : "Évaluation de l'efficacité de l'hypnothérapie par la méthode E2R dans la prise en charge de l'insomnie chronique en soins primaires", porté par le Pr Éric Mener (département de médecine générale). L'objectif de la démarche est de confirmer l'efficacité de la méthode d'Hypnose E2R (Émotion, régression, réparation) dans la prise en charge de l'insomnie chronique en soins primaires. En effet, l'hypnothérapie est une approche non médicamenteuse, sans effets secondaires, accessibles aux soins primaires, et une alternative aux hypnotiques.

Un budget de 250 K€ a été alloué.



Pr Éric Mener - Département de médecine générale

Le projet FLIRT-MSP : "Impact d'une Formation à la coLlaboration InteRprofessionnelle des étudiants en santé en MSP (Étude quasi-expérimentale)", porté par le Dr Laure Fiquet (Département de médecine générale). L'objectif du projet est de comparer l'acquisition de compétences de collaboration inter-professionnelle (CIP) chez des étudiants en santé bénéficiant d'une formation inter-professionnelle (FIP) lors de leur stage ambulatoire en maison de santé pluridisciplinaire (MSP) par rapport à des étudiants en stage en MSP ne bénéficiant pas de cette formation.

Ces succès renforcent véritablement la place du DMG et du CHU de Rennes dans le paysage de la recherche clinique inter-régionale.

Un budget de 185 K€ a été alloué.



Dr Laure Fiquet - Département de médecine générale

Le Programme hospitalier de recherche clinique inter-régional (PHRC-I) soutient une politique de recherche partenariale entre les différents établissements de santé d'une même inter-région et permet l'émergence de projets portés par des équipes souhaitant s'initier à la recherche clinique.

Le projet LIDOCRIT : "Effet de la LIDOcaïne intraveineuse continue sur l'inconfort des patients hospitalisés en post-opératoire en soins CRITiques", porté par le Dr Elodie Masseret (service de réanimation) a été retenu. L'objectif est d'évaluer l'efficacité de la lidocaïne sur le confort des patients, en post-opératoire et en soins critiques, au moyen du score IPREA. En évaluant les éléments d'inconfort du patient sur l'ensemble de son séjour, ce score s'inscrit dans une démarche d'amélioration de la qualité de la prise en charge en soins critiques. Dix centres de l'inter-région participent à cette étude.

Un budget de 260 K€ a été alloué.



Dr Elodie Masseret - Service d'anesthésie-réanimation 1, réanimation - USC chirurgicale et trauma center

ACTUALITÉS

Une centaine de participants à l'après-midi recherche !

Le 7 septembre s'est tenue l'après-midi "Réussir mon projet de recherche".

Devant 92 participants, 18 intervenants se sont relayés afin de décrire la vie d'un projet de recherche depuis l'idée du chercheur jusqu'à la publication. Cinq porteurs de projets ont ainsi présenté leur expérience de chercheurs, en lien avec les équipes support accompagnatrices. Les notions de science ouverte ont également été abordées.

Les présentations sont disponibles sur l'Intranet : Direction de la recherche et de l'innovation > Événements et formations à la recherche.



Retour sur l'atelier Europe du 14/09/2023

Une vingtaine de personnes s'est réunie autour des projets européens jeudi 14 septembre à l'occasion d'un second atelier Europe.

L'atelier était animé par Julie Montégu, ancienne chargée de mission Innovation et projets européens à la DRI, et Alexandre Robert-Seilaniantz, ingénieur projets à la Plateforme projets européens (2PE) – Bretagne.

Vania Rosas, point de contact national (PCN) santé a présenté les opportunités de financement dans le cadre d'Horizon Europe.

Quatre investigateurs du CHU et de l'Université de Rennes sont revenus sur leur expérience européenne : le professeur Nathalie Rioux Leclercq a présenté le projet CARE1, Sandie Cabon a présenté le projet TEF-Health, et le professeur Florian Naudet a présenté le projet MSCA Doctoral Network. Antoine Simon, de l'Université de Rennes, est revenu sur le projet PAROMA-MED.

Les présentations et les vidéos sont disponibles sur l'Intranet de la DRI (Direction de la recherche et de l'innovation > Événements et formations à la recherche).

La cellule Europe de la DRI reste disponible pour répondre aux questions relatives aux projets européens.

Le club utilisateurs Easydore® organisé par le CHU de Rennes

Une centaine de participants venus d'établissements de santé de toute la France se sont réunis les 6 et 7 novembre au Couvent des Jacobins à Rennes à l'occasion des 10 ans du club utilisateurs Easydore®. Ils ont échangé autour de leur utilisation du logiciel et ont priorisé les demandes d'évolutions.

Easydore® est un logiciel de gestion administrative et financière des essais cliniques et programmes de recherche : il dispose notamment d'un module promotion opéré par les DRI et un module investigation utilisé aussi par les personnels d'investigation. Chaque projet est ainsi suivi et l'ensemble des activités et des ressources mobilisées y sont enregistrées et valorisées.

Contact pour le CHU de Rennes :
Yoann Désille, Anne-Sophie Jouault.

