

HCERES

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

Entités de recherche

Évaluation du HCERES sur le CIC :

Centre d'Investigation Clinique de Brest

CIC 1412

sous tutelle des

établissements et organismes :

Institut National de la Santé Et de la Recherche

Médicale - INSERM

Campagne d'évaluation 2015-2016 (Vague B)

HCERES

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

Entités de recherche

Pour le HCERES,¹

Michel Cosnard, président

Au nom du comité d'experts,²

Bernard Tardy, président du comité

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

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

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

Rapport d'évaluation

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

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

Nom du CIC : Centre d'Investigation Clinique de Brest

Acronyme du CIC : CIC 1412

Label demandé : Renouvellement à l'identique

N° actuel : CIC1412

Nom du directeur
(2015-2016) : M. Dominique MOTTIER

Nom du porteur de projet
(2017-2021) : M^{me} Karine LACUT

Membres du comité d'experts

Président : M. Bernard TARDY, CHU de Saint-Étienne

Experts : M. Gilles DEFER, CHU de Caen

M^{me} Véronique PIERRAT, CHU de Lille

M^{me} Hélène SABBAH-GUILLAUME, CHU de Grenoble

Délégué scientifique représentant du HCERES :

M. Gérard BREART

Représentant des établissements et organismes tutelles du CIC :

M. Rémi BRAJEUL, CHU de Brest

Représentant de l'École Doctorale :

M. Pascal GENTE, École Doctorale EDSM

1 • Introduction

Historique et localisation géographique du CIC

Le CIC 1412 (anciennement 0502) est labellisé depuis le 1^{er} janvier 2005 et est localisé à l'Hôpital de la Cavale Blanche, CHU de Brest. Il s'agit d'un CIC plurithématique qui s'est notamment développé au niveau du territoire environnant permettant la création d'une unité d'investigation permanente sur le deuxième site du CHU, Hôpital Morvan, et la création de plusieurs antennes du CIC aux niveaux des centres hospitaliers de Quimper, de Morlaix, de Perardhidy (Roscoff) et de l'Hôpital Inter-Armées de Brest.

Équipe de direction

Le CIC 1412 était sous la direction de M. Dominique MOTTIER et sera sous la direction de M^{me} Karine LACUT pour le prochain quinquennat. Il n'existe pas de médecin délégué.

Nomenclature HCERES

SVE1_LS7

Domaine d'activité

Centre d'Investigation Clinique Plurithématique

Effectifs du CIC

Composition du CIC	Nombre au 30/06/2015	Nombre au 01/01/2017
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	4	4
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés		
N3 : Autres personnels titulaires (appui à la recherche et/ou n'ayant pas d'obligation de recherche)	13	13
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
N5 : Autres chercheurs (DREM, post-doctorants, etc.)		
N6 : Autres personnels contractuels (appui à la recherche et/ou n'ayant pas d'obligation de recherche)	52	
N7 : Doctorants		
TOTAL N1 à N7	69	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	4	

2 • Appréciation sur le CIC

Introduction

Le CIC 1412 est un CIC plurithématique qui a notamment contribué en 2012 à la politique territoriale du CHU de Brest en développant une recherche régionale grâce à la création du groupement RIMBO (Recherche et Innovation Médicale en Bretagne Occidentale). Le but de cette fédération est d'offrir un soutien logistique à l'investigation clinique dans l'ensemble des hôpitaux périphériques de Brest (l'HIA Clermont-Tonnerre de Brest, le Centre hospitalier Intercommunal de Cornouaille à Quimper, le Centre Hospitalier du Pays de Morlaix et le Centre de Perarhidy à Roscoff). La politique scientifique du CIC 1412 est clairement de donner les moyens aux investigateurs locaux ou régionaux d'inclure des patients dans les essais cliniques.

Avis global sur le CIC

Le CIC 1412 est parfaitement intégré dans la recherche clinique du CHU de Brest mais aussi au sein des hôpitaux environnants de la Bretagne Occidentale (CIC de territoire).

Grâce à sa structuration interne et externe, le CIC 1412 est passé maître dans l'art d'inclure des patients dans les études de recherche et offre, en outre, aux investigateurs un plateau technique comprenant notamment un CRB.

A l'échelle nationale, le CIC 1412 s'est également très bien positionné, en développant notamment plusieurs registres et plusieurs études académiques de type PHRC et en participant également à plusieurs réseaux : GIRC thrombose et INNOVTE dans la maladie thromboembolique, réseau des CIC gynéco et pédiatrique, Réseau des biobanques.

Compte tenu du faible nombre d'équipes de recherche labellisées à Brest, il y a peu de recherche translationnelle effectuée au sein du CIC 1412. Des projets avec l'UMR 1078 (Génétique moléculaire et génétique épidémiologique) et avec l'équipe ESPRI ERI 29 (Immunologie et pathologie) sont en cours de réalisation : dans la maladie veineuse thromboembolique notamment les études FIT2, EDITH2, dans l'AVC du sujet jeune GENESYS, dans les fausses couches récurrentes l'étude GENDEFI, et dans la luxation de hanche congénitale l'étude GENEHIP.

Même s'il existe une grande hétérogénéité selon les thèmes investis par le CIC 1412, le bilan en terme de publications apparaît comme excellent notamment dans les thématiques maladie veineuse thromboembolique, cardiologie et rhumatologie tant en qualité qu'en quantité.

Au total, le CIC 1412 apparaît comme une excellente structure en terme de soutien à l'investigation clinique.

Points forts et possibilités liées au contexte

- très grande capacité à inclure des patients dans des études académiques et des études industrielles ;
- CIC de Territoire ;
- démarche qualité optimisée ;
- création et gestion d'un centre de ressources biologiques ;
- excellentes relations avec l'équipe de direction de la recherche du CHU de Brest ;
- études industrielles en nombre croissant.

Points faibles et risques liés au contexte

Points faibles :

- absence de guichet unique de la recherche et absence d'interface entre la DRCl et le CIC ;
- absence de visibilité à court et moyen terme sur le personnel nécessaire et la titularisation de celui-ci ;
- peu de recherche translationnelle mais un certain nombre de mesures correctrices sont en cours (TramWest) ;
- ratio personnel/m² des locaux dédiés au CIC inadapté.

Risques :

- le budget du CIC 1412 est fortement dépendant des MERRI, ce qui peut le fragiliser en cas de baisse de celles-ci ;
- le CIC 1412 est actuellement impliqué dans plus de 27 « thématiques » et cette dispersion fait courir un risque pour les thématiques fortes développées au sein du CIC (maladie veineuse thrombo-embolique, rhumatologie, pédiatrie, cardiologie).

Recommandations

- le comité d'experts recommande au CIC 1412 de ne pas multiplier les thématiques et de recentrer son activité sur les thématiques phares et émergentes du CHU de Brest. La mise en place d'un comité technique associant les porteurs des thématiques phares pourrait permettre de mieux adapter les moyens aux diverses sollicitations ;
- le comité d'experts recommande la mise en place d'un comité de pilotage interne au CIC associant les membres du personnel (IDE, TEC, ARC...) afin que chacun puisse participer en amont aux problématiques des projets en cours et à venir (défaut de recrutement, charge de travail, relation avec services cliniques...) et puisse exprimer ses besoins en formation ;
- le comité d'experts recommande d'être vigilant sur la gestion des collections du CRB afin de ne pas multiplier celles-ci compte tenu de la fragilité économique de ce type de structure ;
- le comité d'experts recommande de poursuivre les efforts entrepris avec les équipes labellisées sur la recherche translationnelle notamment dans les thématiques immunologie (ERI29) et génétique (UMR 1078) ;
- le comité d'experts recommande que les auteurs des articles issus d'une recherche menée avec le CIC 1412 citent systématiquement celui-ci dans leurs adresses ;
- le comité d'experts recommande la constitution d'un socle de personnel plus solide en inversant par exemple le pourcentage des personnels titulaires CDI et des personnels CDD.

3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Le CIC 1412 a participé à de très nombreuses études nationales et internationales (582 études réalisées ou en cours entre 2010 et 2015) qui ont abouti à la publication d'un nombre conséquent d'articles scientifiques (212). Il existe néanmoins des variations quantitatives et qualitatives selon les thématiques développées. La production scientifique du CIC est indiscutablement excellente dans le domaine de la maladie thromboembolique veineuse (1 New England J Med, 3 JAMA, 2 Blood, 1 BMJ) et la rhumatologie (1 New England J Med, 1 Ann Intern Med, 4 Ann Rheum Dis). Plusieurs de ces études (Étude ADJUST D-dimères, Étude Padis) ont été incorporées à des recommandations internationales ce qui démontre leur pertinence (Antithrombotic Therapy for VTE Disease, CHEST Guideline and Expert Panel Report, CHEST 2016 ; 149 (2) : 315-352). Ces études ont également permis une harmonisation des pratiques dans le territoire Grand Ouest notamment dans la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique. Des efforts de publication doivent être poursuivis pour d'autres thématiques phares ou émergentes (Pédiatrie, Neurologie, Mucoviscidose, Hémophilie, etc.).

Il faut veiller à faire figurer le CIC dans l'adresse des auteurs.

Appréciation sur ce critère

La production scientifique est excellente dans les domaines phares, et plus variable dans les autres.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'attractivité et le rayonnement du CIC 1412 se traduit au niveau local par l'émergence de travaux propres aux établissements de la fédération RIMBO avec l'obtention de 2 PHRIP en réhabilitation respiratoire (Hôpital de Morlaix) et d'un PHRC national sur la mucoviscidose (Centre de Perarhidy à Roscoff). Le CIC a en outre participé ou participe à 26 PHRC régionaux et à 107 PHRC nationaux (coordination à Brest des études : ADJUST, MVTEP, CIREA 1, TEARS, PADIS EP, PREFIX, SYMPTOMS, SEMAPHORE, POPBTOX) ce qui démontre également son attractivité nationale. Le CIC 1412 est à l'évidence l'un des leaders nationaux et internationaux en termes d'inclusion de patients (participation à 10 essais publiés dans le New England Journal of Medicine) et en termes de coordination de projet dans le domaine de la maladie thromboembolique veineuse. Enfin le CIC 1412 participe de façon active au réseau national CIC Thrombose dont il est un des membres créateurs et qui vient d'être labellisé F Crin (réseau INNOVTE). Le CIC 1412 est également le Centre de Ressources Biologique du réseau INNOVTE. Le CIC 1412 participe également aux réseaux nationaux Pédiatrie et Gynéco-Obstétrique ainsi qu'au réseau Biobanques.

Il n'a pas été fait état de l'existence de chercheurs et de post doctorants nationaux ou internationaux au sein du CIC. Les membres du CIC, ne sont pas partie prenante dans la direction éditoriale de revues. Il n'a pas été fait cas de prix scientifiques ou d'organisation de manifestations scientifiques à l'échelle nationale ou internationale.

Appréciation sur ce critère

Le CIC 1408 apparaît comme un leader de la recherche dans le domaine de la maladie thromboembolique veineuse et en rhumatologie. Le rayonnement des autres thématiques est plus modeste à l'heure actuelle.

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

Le rôle de leader du CIC de Brest est souligné sur le plan local par l'importance des sollicitations de celui-ci en termes d'aide logistique pour la réalisation de projets et par la multitude des thématiques concernées. Cette attractivité dépasse le seul cadre du CHU de Brest permettant la réalisation d'études et de registres avec des structures externes publiques et privées de son territoire. Le CIC 1412 est à l'origine de la création de la fédération RIMBO comprenant les hôpitaux de Quimper, Morlaix, Roscoff, et l'HIA de Brest. Cette organisation a permis, outre l'inclusion de patients dans différents essais thérapeutiques, la réalisation de registres de territoire (réseau RIMBO) notamment sur les AVC et l'infarctus du myocarde (ORBI : Observatoire Régional Breton sur l'Infarctus). Par ailleurs, le CIC 1412 travaille en collaboration étroite avec l'équipe labellisée EA 3878 dont il est la structure opérationnelle et collabore régulièrement avec l'équipe ERI29 (Immunologie et Pathologie : études TEARS, SEMAPHORE, Precisesads) et l'équipe UMR 1078 (Génétique moléculaire et Génétique épidémiologique : études Genesys, Mediagène, FIT Genethip et GenDEFI). Des ouvertures ont été créées en direction de la médecine de ville avec la réalisation notamment d'une étude sur le dépistage de la dépression en médecine générale, la réalisation d'un essai thérapeutique sur le

traitement de l'hyperhydrose avec les dermatologues de ville et la mise en place d'un registre sur la maladie thromboembolique veineuse chez les femmes enceintes avec les cliniques privées environnantes.

L'ouverture vers le grand public est encore modeste et consiste en quelques articles de presse locale et des affiches intrahospitalières.

Le CIC a participé également à 229 études industrielles dont une (Roscovitine dans la mucoviscidose) avec une entreprise locale, ManRos Therapeutics, basée à ROSCOFF. Il n'a pas été fait état de bourses spécifiques de recherche issues de l'industrie ni de brevets déposés.

Enfin, le CIC 1412 par l'intermédiaire d'un cadre responsable en assurance qualité au sein du CIC a participé de façon active à la rédaction du manuel des Bonnes Pratiques Professionnelles des CIC de l'INSERM.

Appréciation sur ce critère

Le CIC 1412 est parfaitement intégré dans son environnement et notamment dans son territoire Grand Ouest, ceci a été souligné et salué par les tutelles et les différents représentants de la Fédération RIMBO.

Appréciation sur l'organisation et la vie du CIC

La description de la gouvernance manque un peu de clarté. Le CIC est placé sous la responsabilité d'un coordinateur et d'un coordinateur adjoint mais il n'est pas fait état de médecin délégué ou d'implication de médecin porteur de thématique dans l'organisation du CIC. Il n'y a d'ailleurs pas de règlement intérieur. Le coordinateur du CIC est également le directeur médical du Pôle Recherche du CHRU de Brest et le vice-président recherche du Directoire, membre du « Comité de REcherche Clinique et d'Innovation » (CORECI) et membre du « Comité de la Recherche Biomédicale et de Santé Publique » (CRBSP) de l'université. Le coordinateur adjoint est membre du CORECI et du Bureau Technique du Pole Recherche (BTPR) et coordonnateur scientifique du CRB. Sur la base de leurs activités, le coordinateur et le coordinateur adjoint sont parfaitement au courant des orientations stratégiques et scientifiques du CHRU. Pour autant, au sein même du CIC, il n'existe pas de comité d'orientation stratégique et scientifique. Il existe un bureau opérationnel qui se réunit une fois par mois à l'Hôpital de la Cavale Blanche et sur le site Morvan et une fois tous les deux mois sur les autres sites RIMBO. Le rôle de ce bureau opérationnel est de vérifier la faisabilité technique et la faisabilité financière que d'évaluer l'intérêt scientifique. Ceci est confirmé par le fait que c'est la direction du pôle recherche qui a la responsabilité de suspendre ou de poursuivre un projet en difficulté. Bien qu'il n'existe pas de comité de pilotage pour le personnel du CIC, les personnels (TEC, ARC, IDE, etc.) n'en soulignent pas la nécessité, les relations avec le cadre de santé du CIC semblant excellentes. Cependant compte tenu du nombre de personnel, et de la dispersion de celui-ci dans différents sites, l'existence d'un tel comité permettrait vraisemblablement de pointer en amont les dysfonctionnements (charge de travail notamment) et d'offrir au personnel un lieu de discussion collégial sur l'accès aux formations et à l'évolution de leur carrière.

Si l'unité statistique et l'unité de data-management de la DRCI sont abritées dans les locaux du CIC, il n'existe pas réellement de mutualisation de personnel entre notamment la DRCI et le CIC. Le projet de regrouper les différentes structures de recherche (DRCI, CIC 1412, Centre de données cliniques) sur un lieu unique (Maison de la Recherche Clinique) devrait permettre d'améliorer ce point. Ceci apparaît d'autant plus important que les locaux sont, à l'heure actuelle, véritablement exigus.

Appréciation sur ce critère

L'organisation actuelle du CIC est satisfaisante pour l'ensemble des acteurs du CIC.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Outre leur implication dans la formation à la recherche clinique dans le cadre des écoles d'infirmiers, de sages-femmes, de kinésithérapeutes et du cursus médical, le CIC 1412 accueille régulièrement des étudiants de master 1 et des master 2, notamment professionnels, de Rennes (Sciences Cellulaires et Moléculaires du Vivant, spécialité innovation thérapeutique et développement du médicament). 5 étudiants master 2 ont d'ailleurs été recrutés par le CIC à l'issue de leur stage. 5 M2 de recherche ont été conduits au sein du CIC 1412, mais aucune thèse de science n'y a été encadrée ou co-encadrée. Il n'y avait pas d'étudiant M1 ou M2 lors de la rencontre avec le personnel. Compte tenu du fait que le soutien logistique à l'inclusion de patients dans les études est la vocation majeure du CIC 1412, la recherche clinique issue du CIC lui-même est actuellement peu développée, ceci explique sans doute l'absence d'encadrement d'étudiants en thèse de sciences.

L'ensemble du personnel du CIC 1412 a accès aux formations organisées par l'INSERM et des formations internes sont également régulièrement organisées. Le listing des formations effectuées et du personnel concerné n'a pas été joint au dossier.

Le CIC n'est pas reconnu comme une unité de recherche propre au sein de l'UBO.

Appréciation sur ce critère

La formation à la recherche est essentiellement développée au sein des équipes labellisées de recherche.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Les objectifs du CIC 1412 sont avant tout d'étendre en dehors du CHU de Brest sa capacité à l'investigation clinique en sollicitant notamment les cliniques privées environnantes mais aussi la médecine libérale. Un certain nombre de projets ont déjà été réalisés avec la médecine libérale (syndrome dépressif et médecine générale ; hyperhydrose et dermatologues privés) et d'autres sont en cours avec les cliniques privées (HEMOTHEP, AMPERT). Dans un contexte où la recherche s'adresse de plus en plus à des populations ou des pathologies ciblées, l'ouverture de la recherche clinique aux « structures » extérieures est une réponse parfaitement adaptée d'autant que le CIC 1412 a déjà montré sa capacité à fédérer des centres hospitaliers environnants autour de la recherche clinique (RIMBO). Il existe cependant, comme cela a été souligné par le CIC lui-même, un risque de dispersion dans les thématiques, et un risque dans la gestion du personnel tant en termes de qualité que de quantité.

Le deuxième objectif majeur du CIC est d'optimiser la recherche translationnelle en réalisant notamment avec le CRB, le Centre de Données Cliniques et le Laboratoire du traitement de l'information médicale (LATIM, Inserm U 1101) une « patienthèque » réunissant pour chaque patient hospitalisé une base de données incluant non seulement les données cliniques mais aussi les données d'imagerie et une collection de prélèvements biologiques (plasma, urines, selles, LCR, etc.). Cette patienthèque ne concernerait que les patients atteints de pathologie correspondant aux axes de recherche d'excellence du CHU de Brest. La faisabilité de ce projet ne semble pas poser de problème majeur en ce qui concerne les aspects d'imagerie et de données cliniques. L'aspect CRB est plus difficile à appréhender en raison de l'absence d'évaluation du coût financier et des possibles problèmes éthiques liés à la conservation de prélèvements biologiques et d'ADN sur des projets non clairement identifiés.

Le troisième objectif est de créer une maison de la recherche clinique réunissant les différentes structures de la recherche (DRCI, CIC, CRB, etc.) afin d'offrir aux investigateurs notamment un guichet et un outil unique. Cet objectif semble pertinent mais dépend avant tout des possibilités financières du CHU.

Le quatrième objectif est de développer la recherche clinique auprès des professionnels de santé (IDE, Sage femmes, Kinésithérapeutes). Ceci est particulièrement original et un certain nombre de PHRIP ont d'ores et déjà été obtenus. (Étude PERAM QUAL, EMI II, ESNM). Il existe également une volonté d'accueillir plus d'internes et de doctorants mais cela semble difficile au vu des faibles capacités d'encadrement médical actuelles.

Les objectifs du CIC 1412 sont cohérents avec la politique de la recherche du CHU de Brest. Certains objectifs mériteraient d'être plus affinés (patienthèque, recherche ambulatoire) au risque de dispersion et de moyens insuffisants. Le projet aurait gagné à mettre en évidence de façon plus développée l'organisation et la gouvernance de la future maison de la recherche.

Appréciation sur ce critère

La stratégie et le projet à 5 ans sont originaux et ambitieux.

4 ● Déroulement de la visite

Date de la visite

Début : mercredi 9 mars à 10h00

Fin : mercredi 9 mars à 17h15

Lieu de la visite

Institution : Hôpital de la cavale blanche, adresse boulevard Tanguy privent, 29200 Brest

5 ● Observations générales des tutelles

Le directeur de l'unité n'a pas souhaité formuler d'observations sur ce rapport d'évaluation.