



agence d'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur
Le Centre d'Investigation Clinique :
CIC de Clermont-Ferrand
sous tutelle de
INSERM
DGOS

Avril 2011



agence d'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur
Le Centre d'Investigation Clinique :
CIC de Clermont-Ferrand
sous tutelle de
INSERM
DGOS

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Avril 2011



Centre d'Investigation Clinique

Nom du CIC : CIC-P de Clermont-Ferrand

Label demandé : CIC

N° si renouvellement : CIC-501

Nom du directeur : M. Claude DUBRAY

Membres du comité d'experts

Président :

M. Christian LIBERSA, Université Lille 2, Lille

Experts :

M. Fabrizio ANDREELLI, Université Paris 6, Paris

M. Xavier DUVAL, Université Paris 7, Paris

M. Vincent LEVY, Université Paris 13, Paris

M. Jean MANTZ, Université Paris 7, Paris

Observateurs présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Michel AUBIER

Représentant(s) des établissements et organismes tutelles du CIC :

Mme Claire LEVY-MARCHAL, représentante de l'INSERM

M. Philippe DULBECCO, Président de l'Université d'Auvergne

M. Gilles BOMMELAER, CHU de Clermont-Ferrand

M. André SALAGNAC, CHU de Clermont-Ferrand

M. Jacques DAUPLAT, Centre de Lutte Contre le Cancer Jean Perrin



Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite

La visite a eu lieu le 06 Avril 2011 avec une présentation générale du CIC et de son positionnement dans la structuration de la recherche sur le site hospitalo-universitaire de Clermont-Ferrand. Cette présentation a été suivie d'un exposé des axes thématiques principaux du CIC (oncologie, pédiatrie et pharmacologie clinique) avec des espaces de discussion puis d'une rencontre avec les représentants institutionnels, les partenaires et les personnels du CIC.

Historique et localisation géographique du CIC et description synthétique de son domaine et de ses activités :

Le CIC de Clermont-Ferrand a été créé en 2005 avec une évaluation en 2008, associant actuellement le CHU de Clermont-Ferrand (CHU), le Centre Régional de Lutte Contre le Cancer CRLCC Jean-Perrin (CJP) et l'Université d'Auvergne (UdA).

Il comporte trois unités physiques (Centre de Pharmacologie Clinique, Centre de cancérologie et thérapie cellulaire pédiatrique, et unité de recherche clinique du CJP) pour une surface totale d'environ 1400 M2 très bien équipée.

Ses axes thématiques prioritaires concernent les neurosciences et plus particulièrement la douleur (avec une forte connotation translationnelle), la cancérologie et plus particulièrement la Leucémie Lymphoïde Chronique et les gliomes, la pédiatrie et plus particulièrement l'oncopédiatrie avec la photochimiothérapie extracorporelle et les neuroblastomes. Ils sont complétés par des projets en émergence dans les domaines des biothérapies (en particulier en pédiatrie), vaccinologie, et ophtalmologie. Le CIC prend en charge par ailleurs l'évaluation clinique de projets pilotés par le Centre de Recherche en Nutrition Humaine d'Auvergne (CRNH).

Les équipes de recherche du site Clermontois (Inserm, équipes d'accueil de l'UdA) concernées par ces axes thématiques sont impliquées dans le CIC.

- Equipe de direction

Le Médecin Coordonnateur du CIC dans ses trois composantes (chacune ayant un responsable, le coordonnateur étant lui-même responsable de la composante pharmacologie clinique) est également Président de la Délégation à la Recherche Clinique et aux Innovations du CHU et membre du bureau de la DIRC Rhône-Alpes-Auvergne (Présidence en 2007-2008). Il est bien positionné pour être Président du CRBSP.

Le CIC s'appuie sur un comité technique qui se réunit régulièrement avec, une fois par an, une réunion stratégique avec les représentants institutionnels et les représentants des plateaux techniques.



- Personnels sur la base du dossier déposé à l'AERES :

| | Dans le bilan | Dans le projet |
|---|---------------|----------------|
| N1 : Nombre de médecins (PU-PH, MCU-PH, PH, PA) consacrant au moins 20% de leur temps au CIC | 12 | 12 |
| N2 : Nombre de médecins (PU-PH, MCU-PH, PH, PA) figurant au profil d'une unité de recherche labélisée (EA, UPR, UMR) consacrant au moins 20% de leur temps au CIC | 4 | 11 |
| N3 : Nombre de personnels de recherche (ARC, Tech, biostatisticien, technicien de recherche clinique,...) impliqués dans le CIC | 20 | 20,5 |
| N4 : Nombre de personnels soignants affectés au CIC | 5 | 5 |
| N5 : Nombre de personnels administratifs affectés au CIC | 4 | 4 |
| N6 : Nombre d'étudiants (master, doctorants..) ayant consacré au moins 4 mois de leur temps aux activités du CIC sur la période précédente | 12 | 15 |



2 • Appréciation sur le Centre d'Investigation Clinique

- Avis global :

Depuis la dernière évaluation le CIC a opéré un recentrage des thématiques de recherche et a pris un rôle essentiel dans la structuration de la recherche clinique sur le site Clermontois.

Le rapprochement du CHU et du CRLCC est exemplaire et l'axe recherche oncologique représente désormais un axe fort et très productif du CIC, tant en nombre qu'en qualité de publications, confirmé par la labellisation « phases précoces ».

La thématique « neurosciences - douleur » représente un axe translationnel fort qui s'appuie sur une équipe de recherche fondamentale, dont l'expertise pharmacologique est reconnue sur le plan national et international, et sur un plateau d'évaluation de qualité avec des capacités très complètes d'explorations de la douleur et des fonctions cognitives.

L'équipe de recherche en onco-pédiatrie a mis en place un registre interrégional Auvergne-Limousin des cancers de l'enfant composé d'une cohorte de 1000 enfants représentant une base de données très riche permettant de faciliter les inclusions dans des projets de recherche.

Les collaborations qui ont été engagées avec le CRNH restent ponctuelles mais pourraient devenir un axe fort lorsque les thématiques nutritionnelles seront prises en compte dans les services cliniques concernés.

Le CIC participe à des actions de valorisation régionale en lien avec l'UdA et joue un rôle moteur dans des projets de collaboration internationale en recherche clinique (université de Canton en Chine avec montage d'une infrastructure de recherche clinique, échange de post-doctorants, projet COST avec l'Allemagne ...)

- Points forts et opportunités :

- Rôle structurant majeur dans l'organisation de la recherche clinique du site.
- Bonne visibilité des thématiques prioritaires
- Très bonne gestion des personnels ARC/TEC avec une gradation possible des contrats (CDD, CDI , ouverture aux Concours hospitaliers).
- Plateau technique d'évaluation clinique de bonne capacité et bien équipé.
- Politique volontariste du CHRU de soutien à la recherche (ex : possibilités de budgétisation spécifique de certains achats et déplacements liés à la recherche).
- Accueil d'internes au CIC avec validation de leur spécialité.
- Accueil de doctorants au CIC comme structure d'acceuil en propre.
- Engagement officiel de l'Université qui soutiendra la demande de poste d'AHU en cas de renouvellement favorable.
- Complémentarité affichée et effective entre les axes de recherche du CHRU et du CLCC Jean Perrin qui est devenu un des axes forts du CIC.
- Bonne activité de recherche et de publications en pédiatrie malgré les sous effectifs grace en particulier à une réflexion sérieuse sur les choix des axes de recherche.
- Démarche de recherche translationnelle clairement établie pour la thématique douleur et l'oncologie adulte.
- Implication efficace du Coordonnateur dans les différentes instances décisionnelles de recherche.
- Démarche de recherche translationnelle bien établie dans le domaine de la douleur et en oncopédiatrie.
- Participation active à plusieurs réseaux de CIC, notamment dans le domaine de la pédiatrie et de la vaccinologie et participation à un projet « COST Action impliquant 9 pays européens dans l'axe recherche sur la douleur.
- Individualisation d'une filière « radiotraceurs » en Auvergne et d'un plateau technique d'imagerie fonctionnelle et de radio chimie facilement accessible en complément d'une plate-forme de génotypage labellisée IBISA.



- Points à améliorer et risques :

- Equipe médicale de taille relativement réduite en particulier dans le domaine pédiatrique.
- Soutien de l'Université et de l'IFR à confirmer.
- Gestion de la conservation et de la traçabilité des prélèvements biologiques à professionnaliser (CRB).
- Poursuivre les efforts d'attractivité vers les industriels dans le cadre en particulier des réseaux Cengeps.
- Recommandations au directeur du CIC :
- Développer rapidement les outils professionnels de gestion et de conservation des produits biologiques dans le cadre d'un Centre de Ressources Biologiques intégré ou en connexion très étroite avec le CIC.
- Recrutement indispensable d'un chercheur bi-appartenant ou ayant de solides compétences cliniques spécialisé en biostatistique et épidémiologie.
- Compléter l'équipe médicale afin de conforter la dynamique de développement des axes thématiques de recherche.
- Favoriser les opportunités de développement de projets de recherche clinique avec le CRNH.
- Compléter le pôle d'excellence des recherches sur la douleur par un rapprochement avec les sciences humaines et sociales.
- Poursuivre les efforts de présentations de projets aux appels d'offre ANR et de recherche translationnelle.
- Se rapprocher du Centre d'évaluation et de traitement de la douleur afin d'ajouter à celui-ci une composante recherche.



3 • Appréciations détaillées :

- **Appréciation sur la qualité scientifique et la production :**

Pertinence et originalité des recherches translationnelles, qualité et impact des résultats, cohérence avec les axes scientifiques prioritaires du site : L'aspect translationnel des recherches est évident pour l'axe neurosciences dont les démarches cognitives sont illustrées par des approches expérimentales originales et innovantes du mécanisme d'action de certains antalgiques dont le rationnel ou les résultats sont évalués chez le volontaire sain et le patient. Cet aspect est également marqué dans l'axe oncologie où l'on note une démarche continue entre les recherches fondamentales et les évaluations cliniques permettant de générer des hypothèses de lignes et d'approches thérapeutiques individualisées.

Quantité et qualité des publications, communications, brevets, thèses et autres productions : La production scientifique dans l'axe cancérologie est abondante et de très bon niveau (13 publications pour des projets du quadriennal, 22 valorisant des projets du quadriennat précédent dans des journaux à facteur d'impact supérieur à 5 ; ex J Clin Oncol, Hum Mol Genet, Cancer Res, Lancet Oncol ...). La production dans l'axe douleur commence à être concrétisée par des publications de bon niveau (ex : Pain, Clin J Pain, Eur J Pain) qui ne pourra qu'être confirmée en raison de l'originalité et la bonne qualité des projets en cours. Trois brevets ont été déposés par le CJP, des copyrights ont été déposés dans l'axe évaluation de la douleur pour les échelles Doloplus et Algoplus, et 3 dépôts à l'APP (Agence de Protection de Programmes ont été déposés le développement de logiciels de suivi des essais clinique (notamment avec la Chine).

- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration du CIC dans son environnement :**

Appréciation sur le nombre et la qualité des protocoles de recherche clinique que le CIC coordonne : Le CIC a coordonné 105 projets pendant le dernier quadriennat: les domaines principaux concernés sont essentiellement les recherches en cancérologie et en neurosciences, où les projets de recherche translationnels sont originaux et de bonne qualité. A noter la constitution d'une cohorte importante en onco-pédiatrie. Le CIC coordonne également de façon plus ponctuelle des projets en Ophtalmologie, Nutrition, Maladies infectieuses, Gastro-entérologie, Système ostéo-articulaire, Bioingénierie.

Appréciation sur le nombre et la qualité des protocoles de recherche clinique auxquels le CIC participe : Le CIC a soutenu et accompagné près de 200 projets pour la plupart en cancérologie démontrant le rôle moteur du CJP dans le CIC. Ces projets sont également à l'origine de publications de bon niveau dont les membres du CIC sont signataires.

Capacité à obtenir des financements sur appels d'offre et notamment PHRC, recherche translationnelle INSERM-DOS, ANR et PCRD : Le CIC a obtenu 2 PHRC nationaux, 3 PHRC régionaux, et 18 appels d'offre locaux coordonnés par le CIC. Le Centre a été labellisé « Centre phases précoces de cancérologie » dans le cadre de l'appel d'offre INCA. Il participe au projet COST Action TD 1005 « Pain action in patients with impaired cognition especially in dementia » (budget global 6 million d'euros).

Existence et qualité des collaborations internationales : En plus des actions d'implications régionales dirigées vers les centres hospitaliers généraux dès à présent effectives, le CIC a développé des relations européennes dans le cadre du projet COST (9 pays européens et en particulier l'Allemagne). Il a aussi développé des relations avec la Chine, en particulier avec l'université de Canton (mise en place d'une structure de recherche clinique, échange de doctorants et post-doctorants), coordonné la validation internationale (8 langues dont le chinois) de deux échelles d'évaluation de la douleur (Doloplus pour les douleurs chroniques, Algoplus pour les douleurs aiguës) et entretenu des collaborations avec l'université de Los Angeles.

Existence et qualité des partenariats avec des entreprises du secteur privé : Les partenariats avec le secteur industriel sont encore limités (environ 1/3 industriel, pour 2/3 institutionnels) mais en cours de progression avec une implication forte dans les réseaux Cengeps de vaccinologie et de pédiatrie, et une participation au réseau thématique de recherche de l'INSERM en neurosciences. L'équipe de cancérologie participe à la plupart des groupes coopérateurs dans les domaines d'onco-hématologie et de cancérologie. Les moyens techniques et les compétences du CIC en évaluation de la réactivité vasculaire, du stress oxydatif, de la réaction immunitaire, de l'état du capital osseux devraient être productives à cours terme et être attractives pour les partenaires industriels dans le domaine de la nutrition.



- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie du CIC :**

Pertinence de l'organisation thématique du CIC : L'organisation thématique est en totale cohérence avec les axes de recherche soutenus par le site hospitalo-universitaire. Il faut noter le recentrage de ces axes au niveau du CIC rendant les actions thématiques beaucoup plus visibles.

Qualité de la gouvernance, et notamment de la capacité du CIC à mutualiser ses moyens : La gouvernance du CIC a été structurée de façon totalement concertée avec les démarches de l'institution hospitalo-universitaire confirmant le rôle structurant essentiel du CIC et de son coordonnateur sur le site. Une partie des personnels assume des missions d'aide à la recherche en dehors des locaux propres du CIC, et prend en charge des actions de monitoring au niveau régional ou national. La mise en place d'un guichet unique favorise la mutualisation des compétences, en particulier en pédiatrie, sur les différents aspects de la recherche tels que conseils méthodologiques, mises en place et suivis des essais, vigilance, gestions de bases de données. Ce dernier aspect souffre cependant du sous dimensionnement bio statistique et épidémiologique qui pourrait être péjoratif pour la gestion et l'analyse des projets de grande envergure ou impliquant des registres et cohortes.

Appréciation sur la démarche qualité mise en œuvre : Le CIC participe aux travaux du groupe de travail Qualité de l'INSERM et aux actions d'audits croisés en cours de développement, avec des référents qualité propres au CIC.

Qualité de la communication interne et externe : La communication externe est bonne avec un site web fonctionnel et attractif et une quarantaine d'actions de communications dans des réunions et séminaires régionaux et nationaux dont une quinzaine dans un cadre international. Le CIC participe à une « journée annuelle d'information des acteurs de la recherche » organisée à Clermont-Ferrand.

Implication des membres du CIC dans les activités d'enseignement et dans la structuration de la recherche en région : Les responsables du CIC participent à de nombreux enseignements sur la recherche clinique en générale, l'évaluation du médicament (DESC, DU, DIU, Liences, master) et à des enseignements thématiques en rapport avec les axes de recherche. Les personnels du CIC suivent régulièrement des formations à la recherche clinique, aux gestes d'urgence, à la gestion financière et à différents logiciels utiles à la gestion de la recherche. En plus de la journée annuelle d'information des acteurs de la recherche, le CIC organise des actions ponctuelles de formations liées aux différents projets mis en œuvre. Le coordonnateur du CIC et les responsables des axes de recherche ont entrepris des actions très intéressantes de « régionalisation de la recherche clinique avec implication de Centres hospitaliers généraux et constitution de registres, et sont responsables de l'enseignement des trois L2, d'un L3, des trois M1 et des deux M2 ayant tous trait à la recherche clinique et ses aspects méthodologiques, médico réglementaires et pharmacologiques.

- **Appréciation sur le projet :**

Existence et faisabilité d'un projet scientifique : Dans l'axe neurosciences le CIC de Clermont-Ferrand est le seul à avoir une thématique centrée sur la douleur. Les projets en cours se dérouleront dans un environnement très favorable tant pour le versant fondamental que pour le versant évaluation et seront centrés sur les mécanismes physiopathologiques de la douleur et les différentes approches thérapeutiques. Dans l'axe oncologique, les travaux antérieurs ont montré la capacité du CIC à mener à bien ces projets. On peut donc penser, compte-tenu de l'environnement clinique et fondamental, que les projets centrés sur les ciblage thérapeutiques biologiques et anatomiques, sur les anticorps monoclonaux et sur les inhibiteurs de la PARP seront menés à terme et seront à l'origine de publications de bon niveau. Dans l'axe pédiatrique, afin d'optimiser les moyens actuels, les projets sont centrés essentiellement sur le neuroblastome et les biothérapies. Des développements en pneumo-allergologie et en néphrologie pourront être envisagés avec succès sous réserve que les équipes de pédiatrie, qui ont une reconnaissance nationale dans ces domaines, soient confortées.

Cohérence du projet avec les axes prioritaires du site : La cohérence du projet avec les axes prioritaires du site est totale et persistera compte-tenu du positionnement du coordonnateur dans les instances décisionnelles de la recherche au sein du site Clermontois.



| CIC | C1 | C2 | C3 | C4 | Note globale |
|--------------------------|----|----|----|----|--------------|
| CIC-Clermont (CIC-P0501) | A | A+ | A+ | A+ | A+ |

C1 Qualité scientifique et production

C2 Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement

C3 Gouvernance et vie du laboratoire

C4 Stratégie et projet scientifique



Statistiques de notes globales par domaines scientifiques (État au 06/05/2011)

Sciences du Vivant et Environnement

| Note globale | SVE1_LS1_LS2 | SVE1_LS3 | SVE1_LS4 | SVE1_LS5 | SVE1_LS6 | SVE1_LS7 | SVE2_LS3 * | SVE2_LS8 * | SVE2_LS9 * | Total |
|--------------|--------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| A+ | 7 | 3 | 1 | 4 | 7 | 6 | | 2 | | 30 |
| A | 27 | 1 | 13 | 20 | 21 | 26 | 2 | 12 | 23 | 145 |
| B | 6 | 1 | 6 | 2 | 8 | 23 | 3 | 3 | 6 | 58 |
| C | 1 | | | | | 4 | | | | 5 |
| Non noté | 1 | | | | | | | | | 1 |
| Total | 42 | 5 | 20 | 26 | 36 | 59 | 5 | 17 | 29 | 239 |
| A+ | 16,7% | 60,0% | 5,0% | 15,4% | 19,4% | 10,2% | | 11,8% | | 12,6% |
| A | 64,3% | 20,0% | 65,0% | 76,9% | 58,3% | 44,1% | 40,0% | 70,6% | 79,3% | 60,7% |
| B | 14,3% | 20,0% | 30,0% | 7,7% | 22,2% | 39,0% | 60,0% | 17,6% | 20,7% | 24,3% |
| C | 2,4% | | | | | 6,8% | | | | 2,1% |
| Non noté | 2,4% | | | | | | | | | 0,4% |
| Total | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

* les résultats SVE2 ne sont pas définitifs au 06/05/2011.

Intitulés des domaines scientifiques

Sciences du Vivant et Environnement

- SVE1 Biologie, santé
 - SVE1_LS1 Biologie moléculaire, Biologie structurale, Biochimie
 - SVE1_LS2 Génétique, Génomique, Bioinformatique, Biologie des systèmes
 - SVE1_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement animal
 - SVE1_LS4 Physiologie, Physiopathologie, Endocrinologie
 - SVE1_LS5 Neurosciences
 - SVE1_LS6 Immunologie, Infectiologie
 - SVE1_LS7 Recherche clinique, Santé publique
- SVE2 Ecologie, environnement
 - SVE2_LS8 Evolution, Ecologie, Biologie de l'environnement
 - SVE2_LS9 Sciences et technologies du vivant, Biotechnologie
 - SVE2_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement végétal