

# LA LETTRE

**DU DÉPARTEMENT DE LA RECHERCHE  
CLINIQUE ET DU DÉVELOPPEMENT**

DÉLÉGATION INTERRÉGIONALE À LA RECHERCHE  
CLINIQUE D'ILE-DE-FRANCE

## UN POINT SUR ...

- ▶ Le résultat des appels à projets ministériels 2012
- ▶ Le renouvellement du Comité de la Recherche en Matière Biomédicale et de Santé Publique

## REGARDS

- ▶ La brevetabilité de l'ADN isolé
- ▶ Créer une e-cohorte de malades chroniques à l'AP-HP
- ▶ Zoom sur une URC : l'URC du GH Saint-Louis Lariboisière Fernand Widal

## HORIZONS

### Dossier DHU

- ▶ Le 2<sup>e</sup> appel à projets DHU
- ▶ Présentation des 8 premiers DHU labellisés en Ile-de-France
- ▶ Le colloque DHU 2012
- ▶ Les recommandations du CNCR

## ZOOM SUR...

- ▶ PHARES une étude sur l'HTA résistante
- ▶ L'évolution de la mortalité après infarctus du myocarde
- ▶ APinnov, bilan de l'édition 2012



## 03 EDITO

## 04 UN POINT SUR...

- 4 Les résultats des appels à projets ministériels 2012 et le lancement de la campagne 2013 : un retard important dans la mise en œuvre des projets...
- 5 Le résultat des appels à projets et des appels à candidatures internes à l'AP-HP 2012
- 9 Le renouvellement du Comité de la Recherche en Matière Biomédicale et de Santé Publique du centre hospitalier et universitaire d'Ile-de-France



## 11 REGARDS

- 11 Le Département des Essais Cliniques de l'AGEPS (DEC-AGEPS)
- 15 Myriad, deuxième confirmation de la brevetabilité de l'ADN isolé. Dernière étape ? Rien n'est moins sûr !
- 17 Créer une e-cohorte de malades chroniques à l'AP-HP
- 19 Zoom sur l'URC du GH Saint-Louis-Lariboisière-Fernand Widal
- 22 Les essais à promotion industrielle : le point de vue d'un correspondant de recherche clinique (Hôpital Européen Georges Pompidou)
- 25 Présentation de la plate-forme nationale F-CRIN

## 28 HORIZONS

### DOSSIER DHU

- 29 Présentation des 8 premiers DHU labellisés
- 36 Le colloque national DHU
- 37 Des recommandations à destination des CHU souhaitant mettre en place des DHU
- 38 Point sur le 2<sup>e</sup> appel à projets DHU et sur l'organisation de la procédure d'évaluation des projets

## 40 JURISDRCD

- 40 La loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé : impacts sur les relations avec les entreprises des produits de santé

## 41 INNOVATION ET VEILLE TECHNOLOGIQUE

- 41 Normalisation et innovation : quelle relation ?

## 44 ZOOM SUR...

- 43 Nouvelle ressource en ligne : Web of Science
- 44 Les publications du semestre : Réflexions sur l'étude PHARE : prise en charge de l'hypertension artérielle résistante
- 45 L'évolution de la mortalité après infarctus du myocarde
- 46 APinnov2012, encore un succès !
- 49 Les médicaments orphelins
- 50 Les ateliers de formation de recherche clinique

## 51 FICHE TECHNIQUE

- Propriété intellectuelle mode d'emploi



# LA SUCCESS STORY DES DHU

Mireille FAUGERE, Directrice Générale de l'AP-HP

La recherche biomédicale et en santé implique un partenariat étroit entre l'hôpital, en particulier le CHU, l'Université et les organismes de recherche.

En Ile-de-France, ce partenariat a trouvé une nouvelle dynamique dans la mise en place des Départements Hospitalo-Universitaires (DHU).

La conclusion récente de conventions particulières de partenariat va permettre à chacun des huit premiers DHU labellisés de rénover le dialogue hospitalo-universitaire, sur des thématiques clairement identifiées. Ces conventions définissent les modalités d'organisation et de fonctionnement de chaque DHU, fixent les objectifs assignés à ces ensembles, les indicateurs de suivi (indicateurs qui serviront plus tard de support à l'évaluation de ces nouvelles entités) et précisent les moyens qui leur sont attribués par chacune des institutions partenaires. Les premiers DHU peuvent donc désormais concrétiser leurs projets innovants.

Dans le prolongement du succès rencontré par le premier appel à projets, le deuxième, lancé au printemps dernier, aboutira, au début de l'année 2013, à la labellisation d'une seconde vague de DHU. L'ensemble des DHU va ainsi offrir une meilleure visibilité à la recherche développée par les acteurs du périmètre hospitalo-universitaire francilien, ce qui renforcera leur attractivité.

Il convient de saluer le rôle essentiel joué, sous la présidence du Pr. Marc HUMBERT, par le Comité de la Recherche en Matière Biomédicale et de Santé Publique (CRMBSP), dans le lancement de ces appels à projets et dans le suivi des DHU labellisés.

La qualité reconnue du processus de sélection, qui s'appuie sur un jury international, dont les membres sont désignés par un comité de pilotage de l'évaluation indépendant, présidé par le Pr. Jean-François DHAINAUT, constitue un élément déterminant, qui a aussi grandement contribué au succès du concept de DHU.

Ce concept, initié en Ile-de-France par l'AP-HP, les sept universités qui lui sont associées, et les organismes de recherche membres de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (AVIESAN), a en effet suscité un intérêt particulièrement marqué, au plan national, au sein de très nombreux centres hospitaliers et universitaires.

Ainsi, à Nantes, à Lyon, Grenoble et Saint-Etienne, à Besançon et Dijon, mais aussi à Lille, à Poitiers et Tours, les CHU, en lien avec les universités et les organismes de recherche, ont souhaité mener des réflexions sur ce sujet, voire, pour certains, ont déjà lancé des appels à projets en vue de labelliser des DHU.

Afin de garantir la cohérence du modèle, de permettre sa transposition au sein d'autres centres hospitaliers et universitaires sans en dénaturer l'esprit, et afin de préserver le niveau d'exigence requis par la labellisation de DHU, l'AP-HP a pris l'initiative, en accord avec ses partenaires, d'organiser un colloque, ouvert aux établissements de santé et aux universités.

Ce colloque national DHU a eu lieu le 20 septembre dernier dans les locaux du Val-de-Grâce. A cette occasion, les principes directeurs qui ont abouti à la labellisation des premiers DHU en Ile-de-France ont été présentés, et les dirigeants de plusieurs

CHU et universités d'autres régions ont pu exposer leurs projets.

Dans le même objectif, le Comité National de Coordination de la Recherche (CNCR)<sup>1</sup> a souhaité constituer un groupe de travail consacré aux DHU. Ce groupe de travail, dont l'animation a été confiée à Christophe MISSE, a élaboré vingt recommandations destinées aux CHU souhaitant mettre en place des DHU. Ces recommandations ont été adoptées par l'Assemblée Générale du CNCR le 21 septembre dernier, permettant ainsi de préserver les exigences essentielles du modèle.

Il appartient désormais aux pouvoirs publics d'assurer une reconnaissance officielle aux DHU, notamment par l'attribution de crédits fléchés.

Dans cette perspective, les contributions de l'AP-HP, de l'Inserm ainsi que celle du CNCR, aux Assises de l'enseignement supérieur et de la recherche, mentionnent la nécessité de développer et d'apporter un soutien important aux DHU labellisés au sein des CHU.

La formidable aventure des DHU se poursuit, en continuant à rapprocher les institutions impliquées dans la recherche médicale. Par ce rapprochement, les DHU entendent servir une ambition commune : l'amélioration de la qualité des soins par une diffusion plus rapide des innovations ■

<sup>1</sup> Le CNCR rassemble des représentants des conférences des directeurs généraux et des présidents de CME de CHU, et de la conférence des doyens de faculté de médecine. Cet organisme entend promouvoir la place des CHU dans la recherche biomédicale et en santé.

# LES RÉSULTATS DES APPELS À PROJETS MINISTÉRIELS 2012

## ET LE LANCEMENT DE LA CAMPAGNE 2013 : UN RETARD IMPORTANT DANS LA MISE EN ŒUVRE DES PROJETS...

Stéphane GEYSSENS, Caroline FISCH

### ► LES RÉSULTATS DES APPELS À PROJETS MINISTÉRIELS 2012

La Direction Générale de l'Offre des Soins accuse un retard de six mois dans l'évaluation et la publication des résultats des appels à projets ministériels 2012. En effet d'après la circulaire N°DGOS/PF4/2011/420 du 4 novembre 2011 relative aux appels à projets 2012, les résultats auraient dû être disponibles depuis juin 2012.

La DGOS (bureau PF4) avait réussi la dématérialisation des appels à projets de la campagne précédente avec de simples outils bureautiques. Cette année, il s'est doté d'une plate-forme informatique de gestion des appels à projets appelée Innovarc. Cet outil équipe plusieurs agences sanitaires et environnementales comme l'ANSES<sup>1</sup> et l'ADEME<sup>2</sup> dans lesquelles il semble donner entière satisfaction à ses utilisateurs, qu'ils soient investigateurs, évaluateurs, ou gestionnaires.

La raison invoquée pour expliquer ce retard est le renforcement des procédures « qualité » de la DGOS en matière de sélection des projets.

Cette explication est toutefois incomplète puisque s'agissant des autres appels à projets, qui ne font pas l'objet d'une sélection organisée par la DGOS tels que le PHRC « cancer », les résultats ne sont que partiellement disponibles. De même, pour les résultats du PHRC interrégional 2012, adressés au ministère en avril dernier, le bureau PF4 de la DGOS ne semble pas avoir eu le temps de valider la sélection des projets assurée par la commission d'expertise scientifique du GIRCI d'Ile-de-France.

### ► LA CAMPAGNE 2013 DES APPELS À PROJETS

Pour anticiper la gestion de la prochaine campagne 2013, le DRCD, dans le cadre du Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation (GIRCI) d'Ile-de-France, a lancé le PHRC interrégional 2013 (PHRCI).

Cet appel à projet est ouvert à l'ensemble des centres hospitaliers de la région Ile-de-France. Il a notamment pour objectif de permettre la mise en place d'une politique de recherche entre les établissements de santé d'Ile-de-France. Par conséquent les projets de recherche soumis devront préférentiellement associer au moins deux

établissements de santé d'Ile-de-France. Le GIRCI a validé la procédure de gestion de l'appel à projets, qui prévoit une étape de présélection sur lettre d'intention.

S'agissant des autres appels à projets ministériels, le DRCD n'a que peu de visibilité sur la prochaine campagne. En effet, le bureau PF4 n'a pas souhaité publier la circulaire 2013 des appels à projets. Il s'est néanmoins engagé à le faire « au tout début de l'année 2013 au plus tard ». Il semble donc qu'il y aura bien une campagne des appels à projets 2013.

Par courrier daté du 24 octobre 2012, Mme la Directrice Générale et M. le Président de la CME de l'AP-HP ont souhaité appeler, dans un courrier conjoint, l'attention des pouvoirs publics, en la personne de M. Jean DEBEAUPUIS, Directeur Général de l'offre de soins, sur la nécessité de disposer le plus rapidement possible des résultats des appels à projets ministériels (et notamment ceux du PHRC) et de procéder au lancement de la campagne 2013 dans les meilleurs délais, alors que le PHRC aura 20 ans l'année prochaine ■

1. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
2. Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie

**PLUS D'INFORMATION SUR LE SITE INTERNET DU DRCD /** <http://rechercheclinique.aphp.fr/-Appels-a-projets-.html?rubrique>  
**CONTACT :** PREPS/ANSM/STIC : STÉPHANE GEYSSENS / [stephane.geyssen@sls.aphp.fr](mailto:stephane.geyssen@sls.aphp.fr) / Tél. : + 33 (0)1 40 27 57 38  
PHRC / CAROLINE FISCH / [caroline.fisch@sls.aphp.fr](mailto:caroline.fisch@sls.aphp.fr) / Tél. : + 33 (0)1 44 84 17 62  
PHRIP / FRANÇOIS BASSOMPIERRE / Tél. : + 33 (0)1 44 84 17 28

# LE RÉSULTAT DES APPELS À PROJETS ET DES APPELS À CANDIDATURES INTERNES

À L'AP-HP 2012

Dr François BASSOMPIERRE

Les projets et les candidatures retenus en 2012 au titre du dispositif des appels d'offres internes à l'AP-HP sont les suivants :

## ► APPELS À PROJETS INTERNES

### Contrat de recherche clinique

Cet appel à projets annuel, permet de financer tous types de projets de recherche clinique (hors des thématiques VIH, VHC et VHB).

Projet	Nom	Prénom	Service	Hôpital	URC	Titre projet
CRC12002	LE RAY	Camille	Maternité Port Royal	Cochin	Necker	Evaluation du Décubitus Latéral Asymétrique pour la rotation des variétés postérieures : essai multicentrique randomisé « EVADELA »
CRC12006	DUBERTRET	Caroline	Psychiatrie/ Addictologie	Louis Mourier	Paris Nord	Traitement par TMS haute et basse fréquence des hallucinations auditives résistantes dans la schizophrénie : Etude contrôlée randomisée, double aveugle
CRC12014	SERREAU	Raphaël	UF de Pharmacologie	Saint-Antoine	Paris Est	Evaluation de l'exposition de nourrissons allaités à différents contaminants du lait maternel
CRC12017	MANTZ	Jean	Anesthésie- Réanimation	Beaujon	Lariboisière/ Saint-Louis	Pronostic des réflexes du tronc
CRC12019	IUNG	Bernard	Cardiologie	Bichat	Paris Nord	Evolution clinico-radiologique à long terme des patients présentant des lésions cérébrales symptomatiques et asymptomatiques au cours de l'endocardite infectieuse
CRC12025	LERUEZ-VILLE	Marianne	Virologie	Necker-Enfants	Paris Centre	Faisabilité de la réalisation dans le premier mois de vie du diagnostic d'une infection congénitale à CMV et de la confirmation d'un déficit auditif chez des nouveau-nés qui ont eu un dépistage positif de la surdité en maternité
CRC12028	TRETON	Xavier	Gastroentérologie, MICI et Assistance Nutritive	Beaujon	Paris Nord	Intérêt des MICROARN dans le diagnostic des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) – Etude MicroMICI
CRC12030	ROUSSEL	Ronan	Diabétologie	Bichat	Pitié- Salpêtrière/ Ch. Foix	Intérêt de l'accompagnement à distance de patients diabétiques de type 2 : étude pilote de l'efficacité du programme nutritionnel informatisé
CRC12032	SBIDIAN	Emilie	Epidémiologie et Recherche Clinique	Bichat	Paris Nord	Construction d'un score pronostique pour les dermatomyosites : SCORDERMY

Projet	Nom	Prénom	Service	Hôpital	URC	Titre projet
CRC12052	GONZALES	Emmanuel	Hépatologie	Bicêtre	Paris Sud	Construction d'un modèle d'adaptation posologique du tacrolimus chez des enfants transplantés hépatiques
CRC12055	VERLOES	Alain	Génétique	Robert Debré	Robert Debré	Screening par séquençage nouvelle génération de gènes candidats pour la microcéphalie récessive sur une collection d'ADN (déjà constituée)
CRC12069	RAYNAUD-SIMON	Agathe	Gériatrie	Bichat	Paris Nord	Citrulline et vieillissement : impact sur les fonctions musculaires et cognitives
CRC12074	BENACHI	Alexandra	Gynécologie	Antoine Béclère	Paris Centre	Bases génétiques des hernies diaphragmatiques congénitales non syndromiques
CRC12092	MAHE	Isabelle	Médecine Interne	Louis Mourier	Paris Nord	Le taux de la protéase ADAMTS13 du facteur Willebrand est-il prédictif de la survenue d'un événement thrombo-embolique chez les patients ayant un cancer stade III ou IV?
CRC12101	VINCENT	François	Réanimation médicochirurgicale	Avicenne	Avicenne/ J. Verdier	SALTO (Suivi A Long Terme des Patients d'Oncologie après hospitalisation en réanimation)
CRC12108	PRULIERE-ESCABASSE	Virginie	ORL et Chirurgie Cervico-Faciale	H. Mondor-A. Chenevier	Henri Mondor	Etude des transports ioniques à partir de cellules épithéliales nasales prélevées par brossage (CCBN) pour le diagnostic des formes atypiques de mucoviscidose : Etude MUCO-BROCC
CRC12109	CARPENTIER	Alexandre	Neurochirurgie	Pitié-Salpêtrière	Pitié-Salpêtrière/ Ch. Foix	Essai « SonoCloud » : Evaluation clinique de l'ouverture transitoire de la barrière hémato encéphalique par ultrasons de faible intensité via le dispositif médical implantable sonoCloud lors des séances de chimiothérapies pour gliomes malins en récidive. (évaluation de phase 1 en progression de dose)
CRC12122	BLANCHARD	Anne	CIC	Hôpital européen Georges-Pompidou	Hôpital européen Georges-Pompidou	Stimulation de la rétention rénale de potassium par la progestérone : preuve de concept chez l'homme en déplétion potassique

### L'appel à projets conjoint « Institut Pasteur / AP-HP »

Cet appel à projets qui fait partie des axes de coopération définis dans l'accord cadre liant l'AP-HP et l'Institut Pasteur a pour objectif de financer des projets innovants et de générer des synergies substantielles entre les deux institutions.

Candidat Pasteur	Service	Candidat AP-HP	Hôpital	Service	Intitulé du projet
MCELREAVEY Ken	Human Developmental Genetics	BRAUNER Raja FRIEDLANDER Gérard	Fondation Rotschild Necker Enfants Malades	Endocrinologie Pédiatrique Explorations Fonctionnelles	Identification of new genetic causes of human disorders of sex development (DSD) by exome sequencing approaches
DEBARBIEUX Laurent	Biologie Moléculaire du Gène chez les Extrêmophiles (BMGE)	RICARD Jean-Damien	Louis Mourier	Réanimation Médico-chirurgicale	Bacteriophages to treat hospital-acquired pneumonia of ventilated ICU patients caused by highly virulent extra-intestinal Escherichia coli strains: from fundamental to clinical studies

## ► APPELS À CANDIDATURES INTERNES

### Postes d'accueil « Institut Pasteur / CNRS / CEA / AP-HP »

Un appel à candidatures conjoint « AP-HP - CEA - CNRS - Institut Pasteur » s'adressant aux internes, chef de clinique assistant (CCA), assistant hospitalo-universitaire (AHU) de l'AP-HP est lancé chaque année. Il est proposé aux lauréats un CDD d'un an à temps plein dont le financement est pris en charge à part égale par les organismes partenaires.

Un appel à candidatures conjoint s'adressant aux praticiens hospitaliers est également lancé tous les ans. Le CNRS, le CEA, l'Institut Pasteur et l'AP-HP assurent une contrepartie financière équivalente à un mi-temps de praticien contractuel afin de permettre le remplacement des lauréats au sein des services hospitaliers.

Candidat	Institut d'accueil	Statut	Service	Hôpital	Intitulé du projet	Directeur du Laboratoire d'accueil	Laboratoire d'accueil
RAMMAERT Blandine	Institut Pasteur	CCA	Maladies infectieuses et tropicales	Necker-Enfants Malades	Franchissement de la barrière épithéliale bronchique par trois champignons opportunistes : modèles in vivo et in vitro	Françoise DROMER	mycologie moléculaire, CNRS URA3012, Institut Pasteur
BIALEK-DAVENET Suzanne	Institut Pasteur	AHU	Microbiologie	Beaujon	Epidémiologie génomique des souches émergentes hypervirulentes de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Sylvain BRISSE et Valérie CARO	Génotypage des Pathogènes et Santé Publique – Institut Pasteur
LAUDE Hélène	Institut Pasteur	AHU	Virologie	Cochin	Rôle de l'editing par les APOBEC3 dans les cancers viro-induits par le Polyomavirus de Merkel et les Papillomavirus	Simon WAIN-HOBSON	Unité de Rétrovirologie moléculaire – Institut Pasteur, Centre National de la Recherche Scientifique URA3015
GITIAUX Cyril	CNRS	CCA	Neuropédiatrie	Necker Enfants Malades	Rôle de la plasticité vasculaire dans le remodelage musculaire chez l'enfant	Jamel CHELLY	Institut Cochin-INSERM U1016-CNRS8104
ROSSO Charlotte	CNRS	CCA	Urgences Cérébro-Vasculaires	Pitié-Salpêtrière	Comprendre le rôle de l'hémisphère droit dans la récupération de l'aphasie après un infarctus cérébral en stimulation cérébrale non invasive et IRM	O. COLLIOT	Equipe COGIMAGE, Centre de Recherche de l'institut du Cerveau et de la Moelle, CNRS UMR 7225 - PSL
SIBON David	CNRS	CCA	Hématologie Adulte	Necker-Enfants Malades	Rôle de la sérotonine dans l'érythroïèse	Michel DY	CNRS UMR 8147 Hôpital Necker - Enfants Malades
PRADEL Agnès	CNRS	AHU	Explorations fonctionnelles respiratoires	Pitié-Salpêtrière	Validation et utilisation d'un modèle numérique d'expiration forcée	François OZANAM	Physique de la matière condensée, UMR CNRS 7643, Ecole polytechnique Palaiseau
BURG Samuel	CNRS	PH	Médecine Nucléaire	Bichat - Claude-Bernard	Evaluation et correction des erreurs induites par l'effet de volume partiel en TEP dans l'exploration des pathologie vasculaires.	Yves CHARON	CNRS - IMNC UMR 8165 - ORSAY
KHIAMI Frédéric	CNRS	PH	Chirurgie Orthopédique	Pitié-Salpêtrière	Analyse cinématique et biomécanique par méthode stéréoscopique et microtomographie de segments L4-L5 instrumentés par dispositifs inter épineux et mesure stéréoscopique des variations de volumes foraminaux avec contrôle scannographique 3D	J-P Richer	Laboratoire d'anatomie et de simulation de la faculté de médecine de Poitiers. PPRIME, UPR-CNRS n° 3346
CLERET DE LANGAVANT Laurent	CEA	CCA	Neurologie	Henri Mondor	Greffe intra-cérébrale au cours de la maladie de Huntington : analyse morphométrique cérébrale et recherche d'un biomarqueur de la relation à autrui	Philippe HANTRAYE	CEA - MIRCEN Equipe 4 « Imagerie clinique des maladies Neurodégénératives », Fontenay-aux-Roses
GOLLIER-BRIANT Fanny	CEA	CCA	Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent,	Pitié-Salpêtrière	Vulnérabilité aux troubles anxiodépressifs à l'adolescence : étude en neuro-imagerie fonctionnelle	Jean-Luc MARTINOT	Unité mixte INSERM-CEA U 1000 : « Imagerie et Psychiatrie », SHFJ, ORSAY

Candidat	Institut d'accueil	Statut	Service	Hôpital	Intitulé du projet	Directeur du Laboratoire d'accueil	Laboratoire d'accueil
CISTERNINO Salvatore	CEA	MCU-PH	Pharmacie	Jean Verdier	Evaluations par imagerie TEP de l'intégrité physique et fonctionnelle de la barrière hémato-encéphalique au cours de l'exposition et du sevrage morphinique chez le rat.	Pascal MERLET	CEA - Groupe de Neuro-Imagerie Pharmacologique, Frédéric Joliot, Orsay
ABOAB Jérôme	CEA	PH	Réanimation	Raymond Poincaré	Physiopathologie de la Défaillance Myocardique au cours du Choc Septique : Effets de la Modulation $\beta$ -adrénergique	Pascal MERLET	Service Hospitalier Frédéric Joliot (CEA-I2BM)
HOUENOU Josselin	CEA	PH	Psychiatrie	Albert Chenevier	Biomarqueurs cérébraux de l'inflammation dans les psychoses	Lucie HERTZ-PANNIER	CEA Saclay, DSV, I2BM, Neurospin

### L'appel à candidature en recherche infirmière

Cet appel à candidatures a pour objectif de permettre aux infirmier(e)s d'effectuer un master II (pendant une durée d'un an), ou un doctorat (dans la limite de trois années sous réserve d'une audition annuelle) en étant libéré(e)s de leurs contraintes professionnelles.

Leur établissement d'origine continuera d'assurer leur rémunération et percevra une contrepartie financière annuelle afin de permettre le remplacement des lauréat(e)s.

Candidat(e)	Statut	Service	M2/DEA	Hôpital	Intitulé de la thèse	Directeur de thèse	Université de rattachement	Laboratoire d'accueil
GOUTTE Nathalie	Infirmière coordinatrice – Chef de projet recherche clinique	Hépatologie	Master 2 : Méthodologie et statistique en Recherche Biomédicales	BEAUJON	Evolution des pratiques infirmières : approche qualitative et quantitative dans le modèle des patients atteints de carcinomes hépatocellulaires	Olivier FARGES	Paris-Sud	Laboratoire d'accueil : U 773
LOMBART Bénédicte	Cadre de santé	Centre national de lutte contre la douleur CNRD et du centre d'analgésie pédiatrique et du centre de la migraine de l'enfant	Master 2 philosophie pratique et éthique hospitalière	A. Trousseau	De la « banalité du mal » à la prudence dans les soins infirmiers	Eric FIAT	Université Marne la vallée	Laboratoire de recherche labellisé EEP (Espaces Ethiques et Politiques) / Institut Hannah Arendt – EA 2548
COUTURIER Bérengère	Cadre de santé	Cardiologie	Master 2 « Sciences, Technologies, Santé » à finalité Recherche mention « Santé Publique » spécialité « Méthodes en évaluation thérapeutique : Biostatistique, Epidémiologie	Saint-Antoine	Organisation de la continuité des soins infirmiers en aval de l'hospitalisation et évaluation de la qualité du séjour hospitalier.	HEJBLUM Gilles	UPMC	INSERM Unité Mixte de Recherche en Santé 707, « Epidémiologie, Systèmes d'Information, Modélisation »
KEREVER Sébastien	Infirmier	Anesthésie Réanimation Smur - Réanimation Post Opératoire et Traumatologique	Master 2 Méthodes en Evaluations Thérapeutiques : Biostatistiques, Epidémiologie clinique	Lariboisière	Applicabilité aux soins infirmiers d'une méthode d'analyse statistique d'intégration des données de limitations et d'arrêts des soins ou des thérapeutiques en réanimation	Matthieu RESCHE RIGON	Université Paris Diderot	Service de Biostatistiques et d'Information Médicale (DBIM) INSERM UMR 717 - Hôpital Saint-Louis

# LE RENOUVELLEMENT DU COMITÉ DE LA RECHERCHE

## EN MATIÈRE BIOMÉDICALE ET DE SANTÉ PUBLIQUE DU CENTRE HOSPITALIER ET UNIVERSITAIRE D'ILE-DE-FRANCE

Christophe MISSE

Le nouveau Comité de la Recherche en Matière Biomédicale et de Santé Publique (CRMBSP) du centre hospitalier et universitaire d'Ile-de-France a été installé le jeudi 25 octobre dernier. Lors de cette première séance, le Pr. Marc HUMBERT a été réélu à la présidence du CRMBSP, à l'unanimité.

Le Pr. Marc HUMBERT a par ailleurs réalisé un bilan de la précédente mandature (octobre 2010 - juillet 2012).

### ► RAPPEL DES ATTRIBUTIONS DU COMITÉ

L'ordonnance n° 2005-406 du 2 mai 2005 simplifiant le régime juridique des établissements de santé a modifié l'organisation hospitalière et universitaire en substituant au comité de coordination hospitalo-universitaire, un comité de la recherche en matière biomédicale et de santé publique [article 9 modifiant l'article L. 6142-13 du code de la santé publique].

Le comité de la recherche en matière biomédicale et de santé publique, créé au sein de chaque centre hospitalier et universitaire, constitue une instance consultative, dont les attributions, déterminées par le décret n° 2006-1355 du 7 novembre 2006, portent notamment sur les conditions dans lesquelles le centre hospitalier universitaire (CHU) organise sa politique de recherche conjointement avec les universités et les organismes de recherche concernés.

Dans l'environnement du centre hospitalier et universitaire, le comité vise à assurer la cohérence et la complémentarité de l'action des trois grands partenaires que constituent l'hôpital, l'université et les organismes de recherche, notamment les établissements publics à caractère scientifique et technologique, permettant d'afficher une ambition partagée en matière de recherche biomédicale et en santé.

Le comité doit ainsi permettre la définition d'une stratégie de recherche commune aux établissements et organismes constituant le centre hospitalier et universitaire

ou qui lui sont associés. Cette stratégie commune devra être déclinée en objectifs de recherche, partagés entre les trois principaux partenaires (CHU, universités, organismes de recherche). Ces objectifs devront être formalisés au sein du projet stratégique de chacun des partenaires.

### ► COMPOSITION DU COMITÉ

Le comité de la recherche en matière biomédicale et de santé publique comprend douze membres qualifiés dans le domaine de la recherche :

- **quatre représentants de l'AP-HP**, désignés conjointement par la directrice générale et le président de la commission médicale d'établissement ;
- **quatre représentants des universités franciliennes**, désignés conjointement par les présidents des universités et les directeurs des unités de formation et de recherche de médecine, de pharmacie et d'odontologie ;
- **quatre représentants des organismes de recherche associés aux missions de l'AP-HP**, désignés par le Président-directeur général de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale, après consultation de leur directeur.

En Ile-de-France, l'ensemble des sept universités associées à l'AP-HP est cependant représenté au sein du comité, puisque les trois universités non représentées ont eu la possibilité de désigner un représentant siégeant à titre consultatif.

Par ailleurs, des comités locaux de la recherche biomédicale et en santé (CLRBS)

ont été mis en place au sein des sept périmètres hospitalo-universitaires franciliens, sur le modèle du comité de la recherche en matière biomédicale et de santé publique (CRMBSP), au cours de l'année 2011. Les sept présidents des comités locaux siègent également à titre consultatif au sein du CRMBSP.

Les membres du comité sont désignés pour une période de deux ans. Leur mandat est renouvelable. Un intervalle de deux ans doit toutefois être respecté entre les deux mandats successifs et un nouveau mandat.

### ► BILAN DE LA PRÉCÉDENTE MANDATURE

L'activité du comité de la recherche en matière biomédicale et de santé publique (CRMBSP) au cours de ces deux dernières années a été particulièrement riche, marquée en particulier par la labellisation des premiers DHU, par la mise en place des sept comités locaux de la recherche biomédicale et en santé et par la création des structures de recherche (IHU, LABEX, IDEX, EQUIPEX, infrastructures nationales en biologie et santé, PHUC...) issues des appels à projets lancés par l'Agence nationale de la recherche (ANR) dans le cadre du programme « investissements d'avenir ». Dans ce cadre, le CRMBSP a notamment procédé, au cours de huit séances, à l'audition de 13 personnalités extérieures au comité et à l'examen de 28 sujets différents.

La représentation de l'ensemble des sept universités associées à l'AP-HP au sein du CRMBSP, ainsi que la participation

des présidents des comités locaux de la recherche biomédicale et en santé (CLRBS) mis en place au sein des sept périmètres hospitalo-universitaires franciliens, qui siègent à titre consultatif au sein du comité, ont permis d'améliorer l'implication des universités et des organismes de recherche

(notamment l'Inserm) dans le fonctionnement de cette instance importante.

#### ► PERSPECTIVES DE TRAVAIL

Le nouveau CRMBSP devra en particulier poursuivre son implication dans le 2<sup>e</sup> appel à projets DHU, qui aboutira à labellisation

d'une seconde vague de DHU à la fin du mois de janvier 2013, et sera étroitement associé aux travaux préparatoires à l'élaboration des volets « recherche et innovation » et « relations avec les universités » du prochain plan stratégique de l'AP-HP (2015 – 2019) ■

### Liste des membres du CRMBSP d'Ile-de-France (à partir du 25 octobre 2012) :

#### Représentants désignés par la Directrice Générale et le Président de la Commission Médicale d'Établissement de l'AP-HP :

**M. le Pr. Marc HUMBERT**, Président du CRMBSP

Vice-président « Recherche » – Directoire AP-HP

**M. le Pr. Jean-François DHAINAUT**

Président du Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation (GIRCI) d'Ile-de-France

**M. le Pr. Loïc GUILLEVIN**

Chef du pôle « Médecine Urgences Psychiatrie » du GH Hôpitaux universitaires Paris Centre – Président du comité national de la recherche clinique (CNRC)

**M. le Pr. Vincent LEVY** (également représentant de l'université Paris 13 – Paris Nord)

responsable URC – GH Hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis

#### Représentants désignés par les Présidents d'université et Directeurs d'UFR de santé :

**M. le Pr. Bruno CRESTANI**

Service de Pneumologie A – Hôpital Bichat – Université Paris Diderot

**M. le Pr. Jean-Luc DUBOIS-RANDE**

Doyen de la faculté de médecine – Université Paris Est Créteil (UPEC)

**M. le Pr. Didier GUILLEMOT**

Président du CLRBS du périmètre hospitalo-universitaire associé à l'UVSQ

**M. le Pr. Stefano MARULLO**

Vice-président du Conseil Scientifique – Université Paris Descartes

#### Représentants désignés par le Président – Directeur Général de l'Inserm :

**M. le Pr. Christian BOITARD**

Directeur ITMO Circulation, Métabolisme, Nutrition – AVIESAN

**M. le Pr. Serge AMSELEM**

Président du CLRBS du périmètre hospitalo-universitaire associé à l'UPMC

Unité de recherche U 993 – Hôpital Armand Trousseau

**Mme le Pr. Brigitte AUTRAN**

Unité de recherche U 945 – Immunité et Infection

**M. le Pr. Pierre GRESSENS**

Directeur de l'unité de recherche U 676 – Physiopathologie, conséquences fonctionnelles et neuroprotection des atteintes du cerveau en développement – Hôpital Robert Debré

### Membres du comité siégeant à titre consultatif

#### Représentants des universités :

**M. le Pr. Jean CHAMBAZ**

Président de l'université Pierre et Marie Curie (UPMC)

**Mme le Pr. Annelise BENNACEUR-GRISCELLI**

Université Paris Sud – Paris 11

#### Présidents des comités locaux de la recherche biomédicale et en santé (CLRBS) :

**M. le Pr. Yves LEVY**

Président du CLRBS du périmètre hospitalo-universitaire associé à l'UPEC

**M. le Pr. Gabriel STEG**

Président du CLRBS du périmètre hospitalo-universitaire associé à l'université Paris Diderot

**M. le Pr. Jean-Marc TRELUYER**

Président du CLRBS du périmètre hospitalo-universitaire associé à l'université Paris Descartes

**Mme Nadine VARIN-BLANK**

Présidente du CLRBS du périmètre hospitalo-universitaire associé à l'université Paris Nord

**M. le Pr. Jacques YOUNG**

Président du CLRBS du périmètre hospitalo-universitaire associé à l'université Paris Sud - Paris 11



# LE DÉPARTEMENT DES ESSAIS CLINIQUES

## DE L'AGEPS (DEC-AGEPS)

Annick TIBI, Blandine LEHMANN

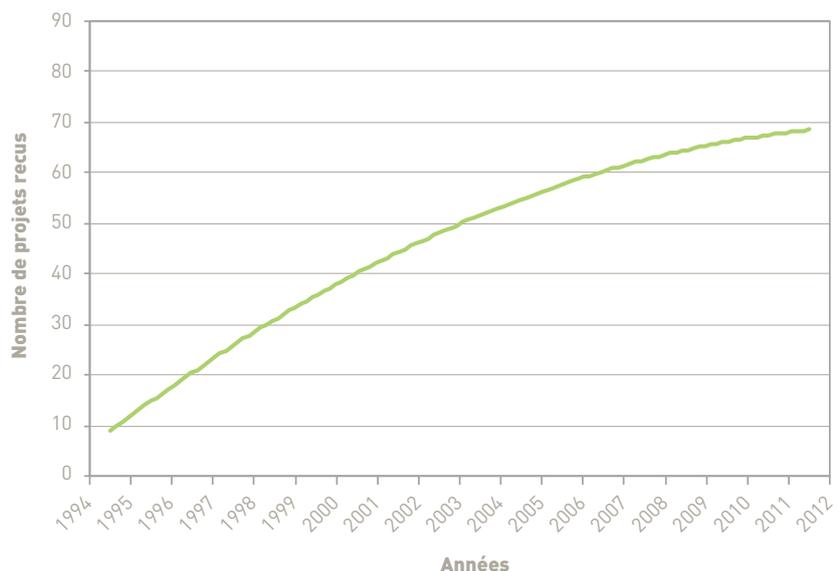
Le Département Essais Cliniques de l'AGEPS possède une activité transversale, thématique, sans spécialisation clinique.

Ainsi, il intervient sur tout projet de recherche portant sur un produit de santé : médicament ou dispositifs médicaux stériles relevant du monopole pharmaceutique, exclusivement pour les projets dont l'AP-HP assure la promotion ou la gestion.

Il s'agit d'une entité pharmaceutique unique en France, entièrement dédiée aux essais cliniques AP-HP, intégrée à un établissement pharmaceutique d'un établissement de Santé (l'EP-AP-HP), et possédant une expérience d'une vingtaine d'années dans ce domaine.

Cette entité a bénéficié du dynamisme de la recherche clinique de notre institution, au travers du DRCD, puis de la création des URC en 2003. Elle a ainsi vu son activité augmenter au fil des années, se complexifier avec le profil des recherches, et se diversifier.

### Evolution du nombre de projets recus



A ce jour, l'équipe du DEC se compose d'une vingtaine de personnes dont une dizaine sont en charge de l'instruction des projets et de leur suivi, et l'autre moitié chargée de la préparation et de la logistique des lots cliniques.

### ► INTERFACES

Le DEC travaille en lien avec le DRCD-Siège et ses 13 URC, avec tous les GH, avec le pôle OTT&PI du DRCD ; mais aussi avec les pharmacies hospitalières des centres investigateurs, les laboratoires pharmaceutiques, les sous traitants spécialisés en essais cliniques... Et les autres structures de l'Ageps (Service Approvisionnement et Distribution, Direction des Achats, Département Qualité, Département Laboratoire...).

### ► ORGANISATION

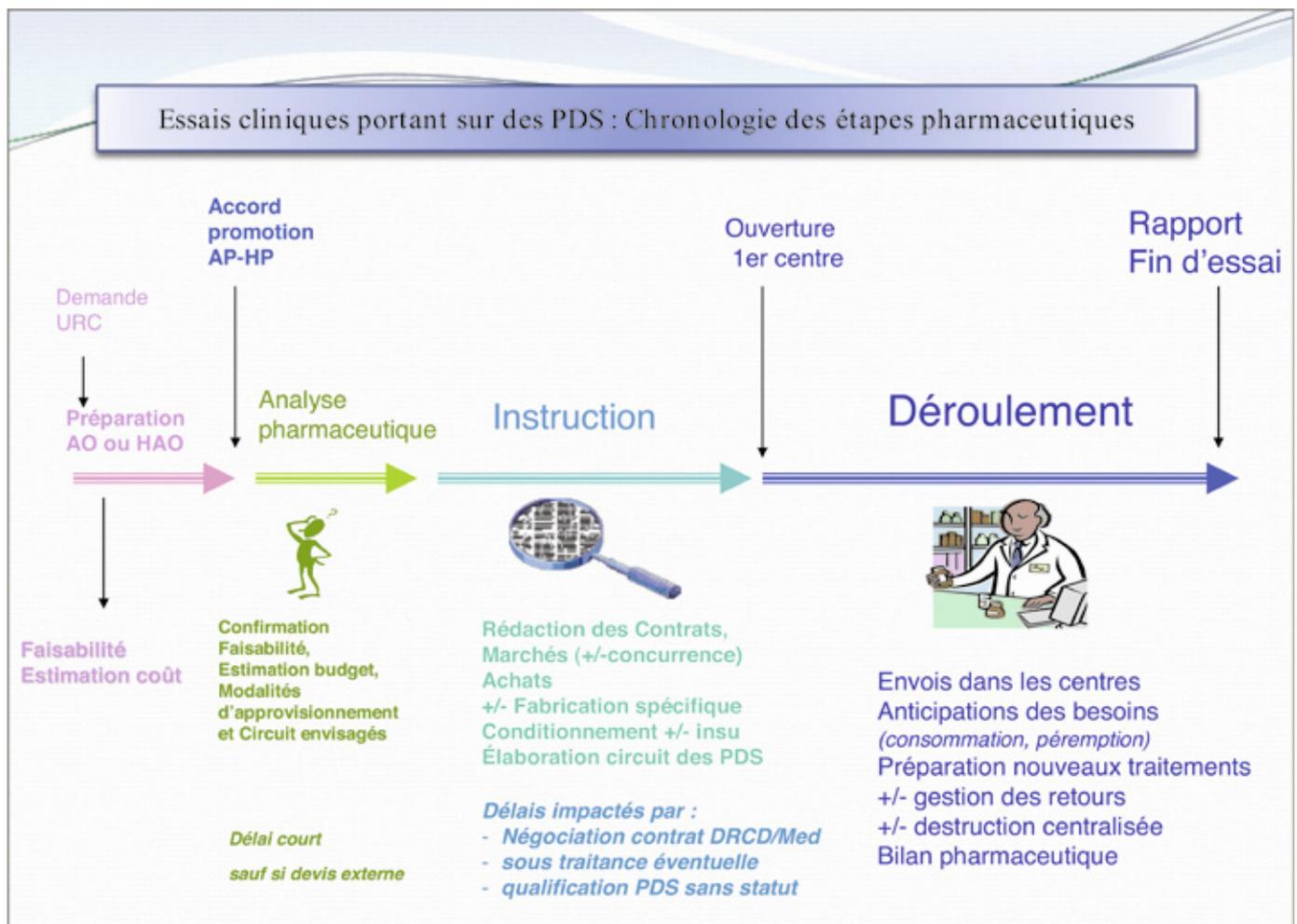
Afin de faciliter les échanges et d'optimiser les délais de prise en charge des demandes, le DEC s'est organisé en deux secteurs complémentaires :

- ▶ pour la phase d'instruction, la gestion est réalisée par portefeuille de projets : pour chaque recherche sont désignés un pharmacien référent et un assistant chef de projets,
- ▶ pour les essais en cours de réalisation et l'activité technique (commandes, réceptions, préparation et envois des traitements...), la gestion est assurée par catégorie d'opérations techniques, sur la base de plannings réévalués de façon hebdomadaire.

### ► L'ACTIVITÉ DU DEC PEUT SE DÉCOMPOSER EN PLUSIEURS ÉTAPES

- ▶ **Les avis préliminaires**, avant soumission aux appels d'offres ou en vue d'une promotion « hors appel d'offres » (HAO). Il s'agit essentiellement, à la demande des Unités de Recherche Clinique, d'évaluer les besoins en terme de produits de santé, le niveau de difficulté et établir une première estimation des coûts en vue du dépôt du dossier. Pour les projets complexes nécessitant une fabrication spécifique ou en double insu, un délai de 3 à 4 semaines environ est nécessaire pour estimation fiable des coûts, des devis externes devant être demandés.

### ► ACTIVITÉS



## Analyse pharmaceutique

Nos besoins : méthodologie de l'étude, nombre de sujets, périodicité des visites, schéma posologique, durée de traitement, durée d'étude, estimation nombre de centres..., ainsi que les accords industriels éventuels.

Nos objectifs = définir :

- besoins en produits de santé en termes quantitatifs (% pertes) et qualitatifs (présentation, forme),
- modalités d'approvisionnement,
- nécessité ou non d'une fabrication spécifique
- première estimation des coûts et délais nécessaires à l'obtention des produits.

## Approvisionnements

	Essais en ouvert		Essais en double insu
Statut des Med. Exp.	AMM	En cours de développement Industriel	Fabrication spécifique (innovation) Fabrication spécifique
Type de contrat	Absence ou marché public ou contrat de don	Contrat de don	Marché Public et Cahier des Charges
Faisabilité	Assurée sous réserve budget	Impose obtention Aide de l'industriel	- Qualification SA - Développement pharmaceutique Toujours délicat par fois infaisable

## Circuit des PdS

Adapté au cas par cas, après choix des approvisionnements, finalisation du protocole, organisation pratique de l'étude (identifiant patient, modalités de randomisation, CRF...).

### Document clé comportant :

CONTACTS UTILES, NATURE ET PRESENTATION DES TRAITEMENTS, MODALITE D'APPROVISIONNEMENT, GESTION DE STOCK(S)/ REAPPROVISIONNEMENTS, MODALITES DE RANDOMISATION / D'ATTRIBUTION D'UNE UT A UN PATIENT INCLUS, MODALITES DE DISPENSATION(S), RAPPELS / SUSPENSION D'ETUDE

+ DOCUMENTS TYPES associés : Ordonnance, Fiches d'inclusions, Demandes d'approvisionnement, schémas récapitulatifs, fiches de préparation, fiches infirmières, fiches de suivi d'administration...

## Déroulement de l'essai

= Préparation et envoi au fil des besoins

Information indispensable du DEC sur le déroulement de l'étude : inclusions, amendements, décisions des comités...

- ⇒ impact sur besoins en PDS et nécessité d'anticiper les conséquences (/contrats, commandes, préparations, envois) pour éviter toute rupture d'approvisionnement

► **L'analyse pharmaceutique.** Elle intervient dès que le projet d'essai clinique a reçu un accord de promotion et qu'il a été transmis par le DRCD au DEC. Elle a pour objet de lister les contraintes et risques éventuels associés à l'usage des produits dans la recherche, proposer des modalités d'approvisionnement en produits de santé au regard du protocole, de signaler les difficultés éventuelles, d'estimer les délais de réalisation et les coûts à prévoir, et de poser les questions complémentaires nécessaires à la conception du circuit du médicament. Dans les essais avec appels d'offres, elle peut se matérialiser par la fiche pré-tripartite et/ou tripartite.

► **L'instruction du projet.** Cette étape a pour but de démarrer l'essai dans les meilleurs délais et dans le respect des référentiels opposables. Elle nécessite donc des contacts nombreux avec l'URC concernée, le DRCD-Siège et l'investigateur coordonnateur afin de disposer

de toutes les informations nécessaires et de réaliser les choix organisationnels. Selon la complexité de l'essai et la nature du produit de santé, il pourra être nécessaire de réaliser des mises en concurrence (notamment de sous-traitants), de rédiger des marchés publics (en cas de fourniture à titre payant), des contrats de don, des cahiers des charges de sous-traitance. Ce sont souvent les négociations par le DRCD de contrats comportant la fourniture à titre gracieux qui sont sources de délais parfois longs. Il est essentiel de rappeler ici la rigidité imposée par toute situation où une production de type « industrielle » doit avoir lieu : une modification notable du protocole est susceptible d'imposer de reprendre tout la démarche pharmaceutique à son point de départ (mise en concurrence, cahier des charges, marché...) ! Il faut souligner que les éléments relatifs à la randomisation ainsi que les CRF électroniques doivent être discutés et arrêtés précocement afin de ne pas

retarder la préparation des produits de santé. Il en est de même pour le contenu de l'étiquetage des produits de santé, qui doit désormais être déposé à l'ANSM avec le dossier de demande d'autorisation. C'est au cours de cette étape d'instruction qu'est conçu, discuté puis validé le circuit du médicament et ses documents annexes qui seront essentiels au bon déroulement de l'étude.

► le déroulement de l'essai. Le démarrage de l'étude est possible dès obtention des autorisations, préparations des traitements et organisation des ouvertures de centres. Le plus souvent, la préparation des traitements est réalisée en plusieurs fois afin de s'adapter au rythme des inclusions et des besoins de chaque centre. Elle est réalisée dans le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication et de la réglementation pharmaceutique applicable. La méthodologie de l'étude, qui influence directement la composition des coffrets patients, est un élément clé dans



le temps nécessaire à la préparation des traitements. Ainsi, des coffrets en double insu pour des essais complexes peuvent multiplier par 10 le temps de préparation. En cours d'étude, un échange d'information entre l'URC et l'Ageps ainsi qu'entre le DRCD et l'Ageps est donc essentiel pour garantir la pérennité des approvisionnements en produits de santé. En effet, une prolongation d'étude, l'ajout de nouveaux centres, la modification des critères d'inclusion, une suspension d'étude, ou un rythme d'inclusion trop lent ou trop rapide peut impacter directement la disponibilité en traitements, et peut induire une rupture d'approvisionnement, ce qu'il convient d'éviter à tout prix. Les traitements préparés par le DEC sont envoyés dans les pharmacies hospitalières des centres d'investigation tout au long de l'essai et doivent s'adapter

constamment aux besoins de terrain. Par ailleurs, lorsque les destructions ne sont pas réalisées sur site (essais en double insu, formes non commerciales...), le DEC organise les retours des centres en lien avec l'URC, et assure le stockage de ces retours jusqu'à leur mise en destruction après rédaction du rapport de fin d'essai. En fin d'étude, le DEC rédige un bilan pharmaceutique reprenant tous les éléments clés de la vie des PDS dans l'essai, et l'envoie au DRCD, qui lui adresse en retour le rapport de fin d'essai ou la publication.

Le DEC participe par ailleurs à de nombreux enseignements destinés à former les personnels de recherche mais aussi les acteurs hospitaliers à ces aspects particuliers (DIU Fiarc, Fiec, chef de projets, ateliers et séminaires de recherche, UE internat en pharmacie...) ■

MYRIAD, DEUXIÈME CONFIRMATION  
DE LA BREVETABILITÉ DE L'ADN ISOLÉ

# DERNIÈRE ÉTAPE? RIEN N'EST MOINS SÛR!

Florence GHRENASSIA – DRCD – OTT&PI, Frédérique FAIVRE PETIT – Conseil en Propriété Industrielle, Mandataire agréée près l'OEB – Associée, Cabinet Regimbeau<sup>1</sup>.

C'est la troisième fois qu'une Cour Américaine se prononce sur la brevetabilité des «gènes», confirmant la décision précédente, laquelle renversait la première... mais reprenons depuis le début. La saga «Myriad» avait commencé par un coup de tonnerre aux Etats-Unis quand la District Court of New York avait déclaré, le 30 mars 2010 (dans l'affaire qui opposait Association for Molecular Pathology à Myriad Genetics Inc.), que les «gènes» n'étaient pas brevetables.

Cette décision remettait en cause près de trois décennies de pratique de protection des gènes laissant les professionnels de la propriété industrielle et surtout l'industrie de la «biotech», y compris les petites et grandes sociétés, les universités, les académies, les instituts, les investisseurs et les chercheurs du domaine concerné, plus que perplexes, voire inquiets.

Plus précisément, la question avait alors été de déterminer si l'«ADN isolé» (des gènes humains BRCA1 et BRCA2) était brevetable. Il y avait été répondu par la négative au motif que l'ADN isolé n'était pas fondamentalement différent de l'ADN natif. De ce fait, la District Court avait conclu à l'invalidité des revendications concernées, pour «défaut d'utilité» selon 35 U.S.C. § 101<sup>2</sup>.

Bien évidemment, cette décision fit l'objet d'un appel et environ un an plus tard, la «U.S. Court of Appeals for the Federal Circuit» se prononça exactement dans le sens inverse, en déclarant, le 29 juillet 2011, que les gènes, dans leur état «isolé», étaient un produit résultant de l'intervention humaine et ne constituaient qu'une fraction de l'ADN naturel. Cette décision, qui

s'appuyait sur des décisions (très) antérieures de 1980 (*Chakrabarty*) et 1948 (*Funk Brothers*), ne fit en fait que confirmer la pratique ininterrompue de l'Office Américain des brevets de délivrer des brevets comprenant des revendications concernant des séquences d'ADN isolé.

Il va sans dire que cette décision du «Federal Circuit» fut accueillie avec soulagement par les brevetés et futurs brevetés... mais c'était sans compter avec la décision de la Cour Suprême des Etats-Unis rendue le 20 mars 2012 dans une autre affaire : *Mayo v. Prometheus*.

Dans cette décision, la Cour Suprême a considéré qu'une méthode d'optimisation du traitement d'un patient atteint d'une affection immunitaire (objet du brevet américain 6,325,623) et comprenant plusieurs étapes, résidait dans la mise en œuvre d'un phénomène naturel («lois de la nature») appliquée à des étapes techniques de routine et, qu'à ce titre, la méthode en question n'était pas brevetable pour défaut d'utilité (35 U.S.C. § 101). Dans la foulée, la Cour Suprême a demandé au «Federal Circuit» de revoir sa décision dans l'affaire *Myriad*, à la lumière de la décision *Mayo*.

Second coup de tonnerre en perspective ? Retour à la case «départ» de mars 2010 ? Eh bien non, le «Federal Circuit», le 16 août 2012, arriva à la même conclusion que celle rendue par les trois mêmes juges un an auparavant : l'ADN isolé constitue un objet brevetable au sens de 35 U.S.C. § 101.

L'argument principal invoqué est le suivant : les molécules d'ADN isolé n'existent pas dans la nature, elles sont le résultat d'une intervention humaine et ont une identité et une structure chimiques spécifiques. De surcroît, le «Federal Circuit» coupe court à toute tentative d'extrapolation sur ce point, de la décision *Mayo*, en précisant : «*A composition of matter is not a law of nature*».

Il est intéressant de noter que dans cette décision, comme d'ailleurs dans la première décision du «Federal Circuit», il a été précisé que l'argument ci-dessus s'appliquait à tout ADN isolé, ADNc ou pas, étant entendu que l'ADNc était particulièrement

1. Le Cabinet Regimbeau est l'un des cabinets de propriété intellectuelle prestataire de l'AP-HP pour les dépôts, les suivis et les oppositions de brevets gérés par l'Office du Transfert de Technologie et des Partenariats Industriel. Ce Cabinet a piloté l'opposition commune menée par l'AP-HP, l'Institut Curie et l'IGR à l'encontre des brevets détenus par MYRIAD sur les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2, signatures de prédispositions au cancer du sein.

2. USC : United States Code, code général des lois aux Etats-Unis



**Les trois décisions Myriad ont ainsi fait couler beaucoup d'encre. On semble toutefois s'acheminer vers une stabilité des décisions déjà rendues pour chacune des inventions concernées... A vérifier toutefois avec la saison 4 !...**

« distinctif » dans la mesure où il ne contenait pas les introns non codants présents naturellement dans l'ADN chromosomique (deux des trois juges qui ont rendu cette décision n'adhérant toutefois pas pleinement à ce raisonnement mais reconnaissant qu'il s'applique au moins à l'ADNc...)

Est-ce la fin de la saga « Myriad » aux Etats-Unis ? Peut-être pas, une ultime étape auprès de la Cour Suprême des Etats-Unis n'étant pas à exclure... Enfin, il convient de ne pas oublier que la saga « Myriad » ne se limite pas à la question de la brevetabilité des gènes.

La brevetabilité d'autres inventions de Myriad Genetics Inc. a été examinée par les trois décisions rendues par les Cours Américaines, mais, à la différence des

décisions relatives à la brevetabilité des gènes – sujet hautement sensible –, les débats ont été moins passionnés et surtout les décisions ont été d'une remarquable constance.

Tout d'abord, pour ce qui concerne la méthode de criblage de produits à effet potentiel anticancéreux et comprenant notamment une étape de croissance de cellules hôtes transformées et une étape de détermination de leur taux de croissance en fonction de la présence ou non du produit testé, il a été fort heureusement confirmé (à l'unanimité) qu'elle satisfaisait le critère d'utilité (35 U.S.C. § 101), notamment par le fait que la transformation cellulaire ne pouvait que résulter de l'intervention humaine. Cette décision a été saluée par l'industrie de la « biotech ».

En revanche, les méthodes de diagnostic (pour détecter une altération dans le gène BRCA1 par l'analyse du gène ou pour cribler un échantillon tumoral par comparaison de séquences) avaient été, dès la première décision de mars 2010, considérées comme ne résultant que d'un procédé abstrait et purement mental et par conséquent, non brevetables. Dans sa deuxième décision du 16 août 2012, le « Federal Circuit » a considéré (à l'unanimité) que les revendications concernées ne se distinguaient pas de celles jugées invalides dans la décision Mayo. Il convient ici de retenir l'importance du libellé des revendications de méthodes dans le domaine de la biotech afin de faire en sorte de se démarquer clairement des fameuses « lois de la nature » ■



# CRÉER UNE E-COHORTE

## DE MALADES CHRONIQUES À L'AP-HP

Pr. Philippe RAVAUD, Caroline BARNES, Dr Agnès DECHARTRES  
(Centre d'épidémiologie clinique, Centre Cochrane Français, Université Paris Descartes, Hôtel Dieu, Paris)

La recherche clinique a évolué et va continuer à évoluer de manière considérable dans les années à venir. Cette évolution se réalise sous des influences diverses et conduira inéluctablement à modifier nos approches classiques de recherche clinique. Parmi ces évolutions perceptible à l'échelon international, on peut citer dans un catalogue à la Prévert et sans hiérarchie : le lien étroit entre Revues systématiques/Méta-analyses/Méta-analyses en Réseaux et planification des essais cliniques, le mouvement profond et qui va s'amplifier vers plus de transparence, et plus de partage et d'accessibilité des données (les données clinique sont un bien public), l'évolution vers une simplification des essais (des essais plus simples éventuellement intégrés aux soins), un monitoring plus intelligent réalisé à distance et de coût réduit (les coûts actuels du monitoring ne sont pas raisonnables au vu de la faible augmentation de la qualité de la recherche qu'ils induisent), la complexification progressive des analyses statistiques. Cette liste est bien sur non limitative.

Une autre évolution très profonde est l'utilisation de plus en plus large des données observationnelles pour évaluer les

interventions en particulier diagnostique ou thérapeutique. Dans ce cadre, le développement d'une nouvelle forme d'épidémiologie facilite grandement le recueil de données pertinentes et de qualité. Il nous semble important que l'AP-HP soit un acteur majeur dans ce domaine et apporte à notre communauté un outil au bénéfice de tous et en premier lieu des malades.

### ► L'EXPLOSION DE L'E-ÉPIDÉMIOLOGIE

L'«e-épidémiologie» est un domaine en plein développement. Il s'agit d'une nouvelle forme d'épidémiologie utilisant le média digital (ordinateurs, téléphones portables, smartphones, tablettes tactiles) qui représente une évolution majeure. Plusieurs études ont montré le potentiel de cette forme d'épidémiologie<sup>1,2,3</sup>. L'e-épidémiologie a de nombreux avantages, elle ouvre accès à des échantillons de malades plus importants et plus variés (en particulier en termes de localisation géographique)<sup>4,10</sup>. En effet, elle permet d'accéder à des populations ciblées et des communautés électroniques déjà créés<sup>5,6,7,8</sup>, de recruter des populations particulières via des moteurs de recherche (Google) ou des sites de réseaux sociaux

(Facebook, Twitter) avec des algorithmes incorporés à ces outils pour recruter la population désirée<sup>9</sup>. La collecte de données par Internet apparaît dans le cadre des études épidémiologiques de grande ampleur, comme une alternative stratégique majeure aux méthodes traditionnelles de recueil (questionnaires papiers, interviews téléphoniques ou face à face par un enquêteur, etc.). Elle permet de réduire les coûts de ces études, de simplifier leur logistique et d'accélérer le processus de traitement des données<sup>11</sup>. L'utilisation de ce nouveau média a aussi d'énormes avantages en termes de souplesse et de flexibilité. Il permet d'adapter aisément et pour un coût faible les questionnaires en cours d'étude en fonction de l'évolution des connaissances et des besoins des chercheurs. Enfin cette technique permet de réaliser facilement des études ciblées ou des essais d'interventions (randomisés ou non).

### ► UN LARGE ACCÈS À INTERNET EN FRANCE POUR TOUTES LES CATÉGORIES DE LA POPULATION

En 2010, le syndicat de télécommunication international a estimé qu'entre 2005 et 2010, le nombre d'utilisateurs d'Internet dans le monde a doublé. Les augmentations les plus fortes ont été observées en France et aux Etats-Unis. La France arrive en tête du classement européen en matière d'utilisation d'Internet. En mai 2008, 32 700 000 Français de plus de 11 ans, soit 61,9% de cette population, se sont connectés à Internet en un mois, quel que soit le lieu de connexion (domicile, travail, lieux publics ou privés). Le profil des

1. Wicks P, Vaughan TE, Massagli MP, Heywood J. Accelerated clinical discovery using self-reported patient data collected online and a patient-matching algorithm. *Nature Biotechnology*, vol 29 (5): 2011.  
2. Huybrechts K, Mikkelsen EM, Christensen T, Riis AH, HATch EE, Wise LA, Sorenson HT, Rothman KJ. A successful implementation of e-epidemiology: the Danish pregnancy planning study 'Smart-Gravid'. *Eur J Epidemiology* (2010) 25:297-304.  
3. Manfreda KL, Vehovar V. Survey design features influencing response rates in web surveys. University of Copenhagen, Denmark: The International Conference on Improving Surveys; 2002.  
4. Ekman A, Litton JE. New times, new needs; e-epidemiology. *Eur J Epidemiol* (2007) 22:285-292.  
5. PatientsLikeMe. <http://www.patientslikeme.com/>  
6. WiserTogether. <http://www.wisertogether.com/>  
7. Heart Failure Matters. <http://www.insuffisance-cardiaque.fr/>  
8. Carecity. Le 1er réseau social pour les patients et leurs proches. <http://www.carecity.com/>  
9. Jank W, Kannan PK. Dynamic e-targeting using learning spatial choice models. *Journal of Interactive Marketing. Special Issue: CRM meets data mining*. Vol 20 (3-4);30-42. 2006.  
10. Wicks P, Massagli M, Frost J, Brownstein C, Okun S, Vaughan T, Bradley R, Heywood J. Sharing Health Data for Better outcomes on PatientsLikeMe. Vol 12 (2) 2010. *Journal of Medical Internet Research*.  
11. PatientsLikeMe. Symptoms. <http://www.patientslikeme.com/symptoms> (accédé le 11 septembre 2012).

internautes montre qu'il est possible d'avoir accès à une population proche de la population générale avec une bonne représentation des différents âges (et notamment des seniors), des différentes catégories socio-professionnelles et des diverses régions. Un internaute sur 4 a plus de 55 ans ; 29% des internautes appartiennent à des « Catégories Socioprofessionnelles «moins».

### ► DES MALADES QUI UTILISENT LARGEMENT LES SITES INTERNET QUI LEURS SONT DÉDIÉS

Les malades utilisent largement les sites internet pour améliorer leur information concernant leur maladie et participer à la gestion de leur propre santé. Il existe aussi un vrai intérêt et enthousiasme du côté des patients pour décrire et partager leur expérience de la maladie dans le cadre de réseaux sociaux. Un des sites les plus importants dans ce domaine est un site américain appelé «PatientsLikeMe», avec plus de 160000 patients inscrits et 1000 maladies concernées<sup>10</sup>. Dans «PatientsLikeMe», 60000 patients ont rapportés et partagés des informations sur leur maladie, leurs symptômes et les traitements qu'ils utilisent<sup>11</sup>. Ce site est ouvert à tous les patients atteints d'une ou plusieurs maladies chroniques. Il permet aux patients de participer à des recherches sur leur maladie et ses traitements. Ainsi, en 2008, après une publication très préliminaire dans PNAS sur l'intérêt potentiel du lithium comme traitement de la sclérose latérale amyotrophique, le site «PatientsLikeMe a rajouté des autoquestionnaires en ligne destinés à ses membres atteints de sclérose latérale amyotrophique. Le suivi des malades de ce site prenant ou ne prenant pas du lithium a permis de démontrer sans ambiguïté l'inefficacité de ce traitement. Le point intéressant est que ce travail a pu être réalisé avant même que l'essai clinique financé par le National Institute of Health ne débute<sup>10</sup>.

### ► UN EXEMPLE EMBLÉMATIQUE D'ÉTUDE É-ÉPIDÉMIOLOGIQUE EN FRANCE : L'ÉTUDE NUTRINET-SANTÉ

Le projet le plus emblématique dans ce domaine en France est clairement la cohorte NutriNet-Santé de Serge HERCBERG (U557, unité INSERM/INRA/Paris 13). Cette étude épidémiologique a pour ambition de mieux comprendre les associations entre l'alimentation et les risques des maladies. «NutriNet» qui a commencé en février 2009 a déjà 233369 sujets participant<sup>12</sup>. Des Nutrinautes volontaires reçoivent chaque mois un e-mail automatisé les informant sur l'avancement de l'étude et sur les nouveaux questionnaires à remplir. En parallèle, des données sont régulièrement collectées sur la santé des participants: mortalité globale et causes de mortalité, morbidité et qualité de vie.

Ce projet est aussi emblématique par la qualité des travaux méthodologiques effectués pour valider ce concept dans le contexte français. Ainsi il a été montré que la qualité des données recueillies était au moins équivalente à celle des données collectées par les méthodes conventionnelles, avec peu ou pas de données manquantes, et avec une plus forte satisfaction d'utilisation par les participants<sup>13-15</sup>.

### ► LES MALADES DÉSIRENT AIDER LA RECHERCHE SUR LES PATHOLOGIES DONT ILS SONT ATTEINTS

Les malades à l'évidence sont prêts à faire avancer la recherche concernant leurs pathologies. Cette aide peut prendre des formes diverses : financière bien sûr mais aussi la participation à des études. L'implication des malades est aussi cruciale car elle peut modifier les agendas de recherche parfois très éloignés des attentes et besoins des malades.

Cette volonté de s'impliquer pour aider la recherche est particulièrement évidente

pour de nombreux malades chroniques ainsi que pour les patients ou parents de patients atteints de maladies rares. La très grande majorité des données utiles à des épidémiologistes peuvent être recueillies par des questionnaires en ligne renseignés par les malades. La qualité de ces données est en général excellente. L'utilisation d'essais randomisés médicamenteux réalisés intégralement en ligne (Mytrus.com) et acceptés par la Food and Drug Administration valide s'il en était besoin la qualité et la fiabilité de ces données. Différents types de données peuvent être recueillies par les malades eux-mêmes en utilisant des questionnaires en ligne : des «patient-reported outcomes», des données concernant les traitements reçus, les consultations ou hospitalisations.

Ces données, si les patients l'acceptent, peuvent (au moins théoriquement) être reliées à des données complémentaires issues des bases de données administratives qu'il s'agisse de bases de données AP-HP (PMSI par exemple) ou de la base de donnée de l'assurance maladie (SNIIRAM).

### ► LA MISE EN PLACE D'E-COHORTES DE PATIENTS CHRONIQUES OU ATTEINTS DE MALADIES RARES : UNE OPPORTUNITÉ POUR L'AP-HP

Au vu de sa taille, l'AP-HP a une place considérable à la fois dans la prise en charge des malades et dans la recherche clinique française. Si l'AP-HP veut conserver son rôle de leader en recherche clinique, elle doit impérativement continuer à progresser au plan de l'organisation de la recherche, du soutien à la recherche, et favoriser de nouveaux concepts et projets.

Réaliser une large plate-forme performante de collecte des données via Internet destinée à la recherche sur les maladies chroniques et maladies rares est une fantastique opportunité pour notre communauté. L'AP-HP a tout pour prendre un rôle de leader français en ce domaine : les communautés de malades, les experts reconnus des différentes pathologies, les experts de l'*e-epidemiology* (en particulier en la personne de Serge HERCBERG) et la masse critique en termes de recherche clinique. Il nous apparaît donc indispensable de développer un tel projet collectif AP-HP crucial pour que notre institution reste un acteur de premier plan de la recherche clinique française ■

10. Wicks P, Massagli M, Frost J, Brownstein C, Okun S, Vaughan T, Bradley R, Heywood J. Sharing Health Data for Better outcomes on PatientsLikeMe. Vol 12 [2] 2010. Journal of Medical Internet Research.

11. PatientsLikeMe. Symptoms. <http://www.patientslikeme.com/symptoms> (accès le 11 septembre 2012).

12. Etude NutriNet Santé. Actualités de l'étude. Septembre 2012. <https://www.etude-nutrinet-sante.fr/fr/common/actualites.aspx> (accès le 11 septembre 2012).

13. Touvier M, Kesse-Guyot E, Méjean C, Pollet C, Malon A, Castetbon K, Hercberg S. Comparison between an interactive web-based self-administered 24 h dietary record and an interview by a dietician for large-scale epidemiological studies. Br J Nutr. 2011 Apr;105(7):1055-64. Epub 2010 Nov 17.

14. Touvier M, Méjean C, Kesse-Guyot E, Pollet C, Malon A, Castetbon K, Hercberg S. Comparison between web-based and paper versions of a self-administered anthropometric questionnaire. Eur J Epidemiol. 2010 May;25(5):287-96. Epub 2010 Feb 27.

15. Vergnaud AC, Touvier M, Méjean C, Kesse-Guyot E, Pollet C, Malon A, Castetbon K, Hercberg S. Agreement between web-based and paper versions of a socio-demographic questionnaire in the NutriNet-Santé study. Int J Public Health. 2011 Aug;56(4):407-17. doi: 10.1007/s00038-011-0257-5. Epub 2011 May 3.



Zoom sur une URC :

# L'URC DU GH SAINT-LOUIS-LARIBOISIÈRE-FERNAND WIDAL

Pr. Eric VICAUT, Coordonnateur de l'URC

Depuis sa création en 2002, nous avons cherché à promouvoir un développement équilibré de l'activité de l'URC sur deux sites hospitaliers principaux, Lariboisière – Fernand Widal d'une part et Saint-Louis de l'autre. Cette double implantation a permis une proximité maximale avec les investigateurs cliniciens de chaque site mais aussi une utilisation optimale des compétences et des ressources existantes antérieurement sur les deux sites.

Chaque site a évidemment une orientation de recherche en lien avec ses axes cliniques principaux. Le site Lariboisière s'est particulièrement investi dans les thématiques cardio-neuro-vasculaires et osteo-articulaires, et s'est orienté de façon plus spécifique dans le domaine dispositifs médicaux (DM) et des stratégies thérapeutiques non pharmacologiques. La création fin 2011 du Centre de Recherche Clinique Lariboisière 24/24 travaillant étroitement avec l'URC est aussi un facteur facilitateur important pour les recherches en situation d'urgence.

Parallèlement, sous la responsabilité du Pr. Sylvie CHEVRET (coordonnateur adjoint de l'URC), le site Saint-Louis a naturellement pris en charge les projets à thématique d'hématologie-immunologie clinique et de cancérologie. Les projets peuvent aussi bénéficier de l'implantation sur le site du CIC (Dr KILADJIAN).

## ► LES PROJETS

Au cours des quatre dernières années, le nombre de projet actifs a varié entre 120 et 173. En fin d'année 2011, 121 projets étaient actifs dont une majorité de PHRC nationaux (50) ou régionaux (21). Il est aussi important de signaler l'importance des projets hors appel d'offre (près de 30 projets).

Il faut aussi insister sur la variété des typologies de projets pris en charge.

Les projets de phase très précoce : l'exemple extrême étant les « premières mondiales » comme le traitement des métastases cérébrales sans ouverture de la boîte crânienne par technologie laser (Pr. Alexandre CARPENTIER) ou le remplacement bronchique par greffon artériel cryopreservé (Pr. Emmanuel MARTINOD). Mais aussi bien sûr les essais de phase I/II qui s'appuient souvent sur les méthodes non bayésiennes développées par le Pr. Sylvie CHEVRET.

A l'autre extrémité du spectre, les projets d'essais randomisés de taille importante (entre 1000 et 2500 patients) sont nombreux et nous ont amenés à nous confronter à des problèmes logistiques spécifiques (par exemple la gestion des recueils de volume très important de documentations d'événements pour les comités d'adjudication d'événement, dans des délais qui ne retardent pas l'analyse de l'étude)

Enfin l'unité est aussi impliquée dans l'analyse de bases de données de grande taille utilisant le chaînage des bases administratives PMSI et SNIRAM (par exemple : OBSERVAPUR qui a réalisé le suivi de plus de 2 millions de patients présentant des pathologies prostatiques bénignes ou malignes pendant 7 ans).

Globalement, les champs d'investigations reflètent bien entendu l'activité du GH mais

ils reflètent aussi les liens scientifiques et humains tissés au fil des ans par les responsables de l'URC. Ainsi les trois thématiques les plus fréquentes des projets URC sont l'hématologie, la neurologie, la cardiologie.

### ► LES ÉQUIPES

L'équipe est composée d'une centaine de personnes dont plus de la moitié sont des attachés de recherches cliniques. Ce nombre est bien entendu à mettre en rapport avec le nombre de projets et de patients inclus (et en fin de compte avec le nombre de publications auxquelles ces projets ont donné lieu). La comparaison avec les modes de fonctionnement autres types de structures (laboratoires pharmaceutiques ou CRO) montrent l'efficacité globale de nos équipes qui arrivent à mettre en œuvre des projets avec un coût largement inférieur à celui des structures privées.

Un différentiel important existe entre les salaires de base et surtout les évolutions que nos collaborateurs peuvent obtenir à l'URC et dans des CRO. Dans ce contexte de marché du travail très concurrentiel avec les structures privées, un des atouts majeurs permettant de maintenir nos équipes est de leur offrir un intérêt de travail qui soit clairement supérieur à celui que peuvent leur proposer les autres types de structures. C'est pourquoi nous nous efforçons de diversifier au maximum le travail d'ARC, les impliquant dès la discussion du protocole avec les cliniciens, lors de la préparation des PHRC, mais aussi dans les phases de data-management.

Nous privilégions aussi l'idée d'ARC « team leader » dans les études où plusieurs ARC travaillent simultanément (parfois plus de 10 ARC peuvent être impliqués dans certaines phases d'une étude de grande dimension). Les ARC seniors ont ainsi la possibilité de développer une activité de direction d'équipe. Il ne s'agit pas là d'une hiérarchisation rigide des équipes mais d'une fonction qui est rattachée à une étude (un ARC peut être responsable de l'équipe pour une étude et ne pas l'être pour une autre). Cela permet, à moyen terme, de faire bénéficier le maximum de nos collaborateurs de cette expérience extrêmement

enrichissante pour ceux qui acceptent de s'impliquer de façon importante dans cette fonction.

### ► FAIRE DE L'AP-HP UN GRAND PROMOTEUR D'ÉTUDES INTERNATIONALES

Alors que s'achève l'étude PEITHO (Pr. Guy MEYER) où pour la première fois l'AP-HP assurait seul le rôle de promoteur international, l'expérience que nous avons acquise lors de la mise en œuvre de cette étude a pu être largement étendue.

Soit lors de promotion internationale directe (y compris aux États-Unis comme dans l'étude ATOLL (Pr. MONTALESCOT), soit en co-promotion (Melbourne University EPO-STUDY Pr. DURANTEAU) soit en tant que coordonnateur pour l'Europe d'essais à promotion américaine (i.e NIH/Columbia, ARUBA, Pr. STAPF) ou australienne (George Institute for International Health, INTERACT II, Pr. STAPF).

Il faut rappeler que le montage de l'étude PEITHO nous avait pris 3 ans !!! Les études suivantes ont heureusement pris moins de temps pour être mise en place (environ 1 an) mais nécessitent encore des interventions externes pour les aspects réglementaires à l'étranger ainsi que pour la pharmacovigilance. Un financement relativement important externe au PHRC est donc toujours nécessaire pour ce type d'étude dont l'organisation reste encore complexe. On peut espérer que des structures publiques (du type du projet européen E-CRIN) pourront à terme permettre ces promotions internationales à des coûts plus réduits.

### ► DÉVELOPPER LA RECHERCHE SUR LES DISPOSITIFS MÉDICAUX (DM) ET LES THÉRAPEUTIQUES NON PHARMACOLOGIQUES.

Notre expérience de méthodologiste dans la commission en charge de la prise en charge des DM (HAS-CNEDIMS) nous a confrontés à la carence d'études cliniques de bon niveau dans ce domaine mais aussi aux difficultés méthodologiques spécifiques de ce type d'étude. C'est la raison pour laquelle nous avons fondé le Centre

d'Évaluation du Dispositif Médical (CEDM – AP-HP – DRIRE) plate-forme de compétences destinée à favoriser les études de qualité dans le domaine du DM.

Avec plus de 75 partenariats industriels sous forme de consultance/ études/ ou formation le CEDM adossé à l'URC du GH Lariboisière - Saint-Louis est la plus importante structure publique de ce type en France. Le CEDM a récemment co-organisé avec la chaire santé de Sciences-Po, le séminaire « La place croissante des dispositifs médicaux dans le progrès médical : repères et enjeux ». Un colloque national suivra la publication des actes du séminaire. Dans ce cadre, nous nous sommes particulièrement impliqués pour une révision du processus européen de mise sur le marché des DM que nous considérons inadapté dans son principe pour les DM à risque (cf Le Monde 13/01/2012 : Vicaut E. *Pour une évaluation correcte des dispositifs médicaux* ; [www.lemonde.fr/idees/article/2012/01/13](http://www.lemonde.fr/idees/article/2012/01/13) )

### ► LES PUBLICATIONS

Le rôle de l'URC est certes de s'assurer que les projets promus par l'AP-HP sont menés de façon conforme à la réglementation de la recherche clinique (fonction quelque fois bien ingrate...) mais c'est aussi et fondamentalement d'assurer aux investigateurs de l'AP-HP tout l'appui méthodologique et logistique indispensable à une recherche clinique de qualité en 2012. C'est dans cette collaboration scientifique que se créent les relations de confiance entre l'URC et **les investigateurs** qui sont, rappelons le quand même, **les premiers acteurs de cette recherche.**

Le niveau élevé de publications (i.e. 71 publications dans l'année 2011 dont plusieurs dans les journaux à plus fort impact factor dans le champ médical) témoigne d'abord de la qualité des investigateurs qui nous ont sollicité mais aussi de la part importante que prend l'URC dans **l'ensemble du processus de recherche clinique** (méthodologie du projet/ mise en œuvre/ analyses statistiques) et de la bonne fin des projets financés par le PHRC au cours des années précédentes.



Pr. Eric VICAUT

## ► QUELQUES EXEMPLES D'ÉTUDES RÉCENTES

**ARCTIC** (Pr. J-P. COLLET, Pr. G. MONTALES-COT) : Essai randomisé visant à démontrer l'intérêt d'une adaptation des traitements antiagrégants sur la base d'une analyse individuelle de la réponse aux antiplaquettaire par un test spécifique (Verify-Now) chez des patients coronariens pendant la première année de suivi post angioplastie. (Investigateur principal Pr. J-P. COLLET. En collaboration avec l'association ACTION). Cette étude a recruté 2500 patients dans les 24 mois prévus pour la période d'inclusion. La volonté d'une validation indépendante des événements pour une étude incluant un nombre aussi important de patients a nécessité une mobilisation et une optimisation logistique considérable. Les résultats ont pu être publiés dans un délai très court après la dernière visite du dernier patient (Collet JP et al. NEJM November 4, 2012) Dans une deuxième étape correspondant à une 2<sup>e</sup> randomisation la même étude permettra de tester l'intérêt potentiel d'un maintien des antiagrégants au-delà de la période de 12 mois (Projet ARCTIC Arrêt). Une étude ancillaire (PHRC ARCTICGENE) permettra aussi de relier les caractéristiques phénotypiques et les résultats cliniques aux caractéristiques génétiques des patients.

**STEROIDES ET MIGRAINES** (Dr D.VALADE, Dr A.DUCROS) : Cet essai randomisé a démontré que l'injection sous-occipitale de corticostéroïdes pouvait soulager de façon importante les patients souffrant de migraines graves récidivantes.

Cette étude menée à terme dans les délais prévus montre qu'une recherche clinique de grande qualité aboutissant à une publication de haut niveau (Lancet Neurology E. LEROUX et al. 2011) est possible dans un contexte aussi difficile que l'est celui du centre des urgences céphalées de Lariboisière.

L'étude **NILOMEL** est un essai thérapeutique de phase II non contrôlé multicentrique national évaluant l'intérêt du Nilotinib dans le traitement des mélanomes primitifs de stade III inopérables et stade IV avec mutations ou amplifications de cKIT. Déclarée au CPP et à l'AFSSAPS en février 2010, l'étude a débuté les inclusions en juillet 2010, et a inclus 14 patients en 2011 pour un total prévu de 25.

L'étude **ALLOFORB** est un essai de phase II randomisé multicentrique qui évalue l'efficacité du Budésonide/formotérol (Symbicort®) en double aveugle contre placebo dans la prise en charge des syndromes obstructifs bronchiques après allogreffe de moelle. Après accord des autorités compétentes à l'été 2009, les inclusions ont débuté en octobre 2009, et un total de 27 malades a été inclus en 2011 (pour un effectif attendu de 32).

L'étude **ECLA** qui est un essai thérapeutique multicentrique de phase II randomisé en simple aveugle évaluant contre placebo l'efficacité et la tolérance de la cladribine dans l'Histiocytose Langhéransienne pulmonaire symptomatique avec altération de la fonction respiratoire de l'adulte. La prise en charge thérapeutique de l'HL pulmonaire de l'adulte est empirique, du fait de la faible connaissance de l'histoire naturelle de la maladie et surtout de l'absence de traitement ayant fait la preuve de son efficacité dans cette maladie. L'élaboration d'une approche thérapeutique efficace, améliorant notamment la fonction respiratoire des patients, constitue donc une priorité pour cette maladie orpheline.

Le projet **MITOCARE** est un projet financé par la communauté européenne et représente

une démarche particulièrement intéressante de prise en charge du développement d'une innovation pharmacologique. Cette étude internationale teste en effet une stratégie de prévention des lésions de re-perfusion myocardique par une stratégie de régulation des pores de perméabilité mitochondriaux. Le projet comporte une partie clinique (essai randomisé vs placebo) et une importante partie expérimentale. L'URC est responsable du design et de l'analyse de l'étude clinique et de l'analyse statistique des études expérimentales.

## ► AU FINAL

Dix ans après la création de l'URC notre enthousiasme est intact. Il se fonde principalement sur les qualités de nos équipes, la qualité des relations avec les investigateurs et sur les avancées d'une médecine basée sur les preuves qu'elles ont permis.

Les difficultés auxquels sont soumis nos collègues cliniciens dans leur quotidien rendent plus nécessaires que jamais le soutien que les URC doivent leur apporter si l'on veut qu'une recherche clinique de qualité puisse encore être menée à l'AP-HP. Mais, l'heure n'est pas à l'autosatisfaction, nos expériences d'audit ou d'inspection montrent que beaucoup de progrès restent à faire :

- dans la qualité de notre travail de monitoring,
- dans des actions pédagogiques auprès des investigateurs pour les sensibiliser aux requis actuels d'une recherche clinique qui peuvent parfois leur sembler superflus ou formels mais qui n'en sont pas moins indispensables,
- dans la coordination des différents acteurs pour permettre un gain de temps réel dans la mise en place de projets complexes (par exemple exigeants des conventions avec l'industrie ou des accords de valorisation).

Nous sommes convaincus que ces progrès pourront être faits. Encore faut-il que les instances en charge d'organiser et de financer cette recherche au plan national comprennent qu'une recherche clinique ne peut jamais être complètement programmée et qu'il est absolument indispensable de laisser une certaine souplesse à la gestion du système si l'on veut qu'il soit efficace ■



Les essais à promotion industrielle :

## LE POINT DE VUE D'UN CORRESPONDANT DE RECHERCHE CLINIQUE

(HÔPITAL EUROPÉEN GEORGES POMPIDOU)

Propos recueillis par **Stéphane PILATE**

Depuis septembre 2009, Yann GUIVARCH est le responsable administratif et financier en charge de la recherche clinique des Hôpitaux Universitaires Paris Ouest (HEGP – Corentin Celton – Vaugirard). Rattachée à la Direction des finances et de la recherche et située au sein de l'Unité de Recherche Clinique (URC), son équipe intervient sur tous les projets et tous les financements de recherche du Groupe Hospitalier.

### ► QUELLES SONT LES MISSIONS PRINCIPALES DE VOTRE SERVICE ET QUELLE ORGANISATION AVEZ-VOUS MIS EN PLACE ?

« Notre équipe, localisée à l'Hôpital européen Georges Pompidou (HEGP), est également composée de Guillaume MARIE, gestionnaire des achats, et d'Aurélie BICHET, correspondante recherche clinique (CRC). Guillaume MARIE assure la gestion des commandes et de toutes les dépenses liées à la recherche dans le GH, sur financements institutionnels ou autres. Aurélie BICHET assure l'interface avec les investigateurs et les promoteurs, avec le Guichet Industriel et le Guichet Académique, et m'assiste dans la gestion des RAF (recettes affectées). Lors de la constitution du Groupe Hospitalier (GH), notre périmètre d'action s'est élargi aux hôpitaux Corentin-Celton et Vaugirard Gabriel-Pallez.

Notre organisation, déjà existante à mon arrivée, découle de la notion de « guichet unique », porte d'entrée identifiée qui nous permet d'avoir une visibilité auprès des investigateurs et de nos partenaires au sein de l'AP-HP ou extérieurs. Tout financement

lié à la recherche passe par nous : aucune réponse à un appel à projets ne part sans que nous ne l'ayons visé, aucune grille de surcoûts n'est élaborée ou validée sans notre équipe, et aucun projet n'est signé par la direction du GH sans avoir été étudié par nous.

Nous faisons partie du Pôle Finances-Efficience-Recherche. Cela nous permet de discuter au sein d'une même direction de l'ensemble des circuits de gestion. Cet aspect renforce notre position de guichet unique ».

### ► QUELLES ONT ÉTÉ LES RAISONS QUI ONT AMENÉ LA DIRECTION LOCALE ET L'URC, STRUCTURE DU DRCD, À TRAVAILLER EN ÉTROITE COLLABORATION DEPUIS PLUSIEURS ANNÉES ?

« Dès 2006, la direction des finances a souhaité qu'un de ses cadres administratifs soit détaché à la gestion de la recherche clinique, en étroite collaboration avec les équipes du CIC et de l'URC. Nos missions convergent vers un but identique : faire avancer la recherche clinique, en apportant

aux investigateurs notre expertise méthodologique, technico-règlementaire, financière et administrative. Un résultat efficient, dans la durée, n'est possible qu'avec cette entente et cette collaboration.

Notre organisation nécessite également un système d'information développé et fiable, car les bureaux des équipes de l'URC sont éclatés au sein de l'HEGP. Ce système d'information est un élément clé pour atteindre le niveau global de qualité que l'URC s'est fixé. Celui-ci a été développé en local grâce aux data managers de l'URC, et en ayant recours à la double compétence médicale et informatique du précédent médecin délégué de l'URC. Notre prochain objectif est d'obtenir une certification ISO ».

### ► L'URC EST PARTICULIÈREMENT IMPLIQUÉE DANS LES ESSAIS À PROMOTION INDUSTRIELLE. PAR QUELLES ACTIONS SE CONCRÉTISE SON INTERVENTION ?

« Si le temps TEC (Technicien d'Etudes Cliniques) n'est pas pris en charge par une association ou par les surcoûts pour

le personnel titulaire géré directement par les services cliniques, une personne de l'URC (Coordinatrice d'Etudes Cliniques – CEC, ARC, formés à cette tâche) évalue le temps TEC nécessaire au protocole et propose ce chiffrage à l'investigateur et au promoteur. Après acceptation, une convention RAF dédiée est formalisée avec le promoteur. Une de nos difficultés est de financer du temps TEC pour des essais à faibles besoins. La mutualisation du personnel est rendue possible par notre système d'information qui nous permet de piloter en temps réel et en parallèle l'avancement des projets, les financements disponibles, les rythmes d'inclusions, et les impératifs liés aux contrats des personnels affectés aux projets.

Nous sommes vigilants au remboursement des surcoûts pour tout ce qui est hors la pratique courante de prise en charge des patients. Le financement par RAF reste l'exception quand le remboursement par les surcoûts n'est pas possible.

L'encadrement du personnel et une qualité de rendu des données sont garantis par l'URC. Notre mode de fonctionnement s'adapte aux besoins réels des investigateurs : nous essayons de faire du sur-mesure dans les limites de notre organisation. Notre politique est d'allier disponibilité et pragmatisme pour que les attentes de la communauté médicale soient prises en compte, en respectant la réglementation de la recherche et les règles de la comptabilité publique. Ce dernier point n'est pas neutre car tout financement qui arrive sur l'hôpital en RAF devient de l'argent public. A ce titre, il doit être dépensé dans le respect des règles comptables publiques, du code des marchés publics et des règles de gestion du personnel en vigueur à l'AP-HP. Ces règles étant parfois contraignantes, il est important de les rappeler à tout financeur ou investigateur avant de contractualiser !

Jusqu'en 2011, nous avions des TEC financés par le CeNGEPS (Centre National de Gestion des Essais en Produits de Santé), ainsi qu'un demi-poste de CEC (sans coordination, la gestion correcte des TEC est

impossible). Le mode de suivi des financements et des inclusions souhaité par le CeNGEPS n'étant pas adapté à l'organisation de l'URC, nous avons cessé cette gestion des TECs en 2012, en accord avec le responsable du CeNGEPS».

### ► VOUS AVEZ CONSTITUÉ UN RÉSEAU D'EXPERTS POUR L'ÉVALUATION DES SURCOÛTS. POUVEZ-VOUS NOUS EN DIRE PLUS ?

«Nous avons effectivement recours à un groupe d'experts rassemblant notamment la pharmacie, les laboratoires, l'imagerie et la plate-forme de ressources biologiques. A réception des documents réglementaires précédant la mise en place d'un essai, ils sont transmis par Aurélie BICHET à la cadre paramédicale du Centre d'Investigations Cliniques (CIC), Jeanne MEUNIER, qui effectue une première lecture des protocoles pour identifier les principaux postes de surcoûts. Elle diffuse le dossier aux experts, qui ont tous accès à un dossier partagé, pour réponse sous 10 jours. Cela nous permet de respecter le délai de réponse au Guichet Industriel sous 15 jours. Pour éviter tout retard, une absence de réponse sous 10 jours vaut accord et donc impossibilité de recours au moment de la mise en place ou de la facturation des surcoûts en fin d'essai.

La Plate-forme de Ressources Biologiques (PRB) est dans le circuit des experts surcoûts, ce qui permet d'étudier systématiquement toutes les phases d'analyse, de conservation et d'acheminement des échantillons. Le recours à la PRB permet de respecter le niveau de qualité attendu par les promoteurs industriels. La PRB est d'ailleurs en cours de certification.

Selon les projets et les circuits patients, les étapes de prélèvement et de gestion des échantillons peuvent également avoir lieu au CIC.

Le retour des surcoûts ventilés par pôle permet d'informer la direction des finances et les exécutifs des pôles, en faisant apparaître les surcoûts effectivement facturés par étude, le différentiel avec les surcoûts

prévisionnels, et d'adapter nos moyens en fonction des inclusions réelles. A force de communiquer, je pense que l'importance des surcoûts a été comprise, ainsi que le fait qu'ils ne constituent pas une recette supplémentaire mais, au mieux, un remboursement des dépenses induites par le déroulement des protocoles. Les investigateurs ont majoritairement compris que déclarer un surcoût c'est avant tout déclarer et valoriser l'activité «recherche» de leur service, avant d'être un montant que l'on facture. Comme les équipes hospitalières paramédicales, administratives et médicales continuent d'être payées pendant qu'ils font de la recherche, la notion de gratuité n'existe pas. On peut ensuite ne pas facturer ce temps, mais la charge financière reste alors sur le GH, sans compensation».

### ► QUELLES SONT VOS RELATIONS AVEC LES PROMOTEURS INDUSTRIELS ? AVEC LES INVESTIGATEURS ? QUEL SUPPORT VOUS APPORTE LA PRÉSENCE DU GUICHET INDUSTRIEL AU NIVEAU DU DRCD ?

«L'esprit de négociation prévaut dans nos relations avec les industriels. Nous mobilisons les investigateurs qui sont informés de nos demandes et de nos difficultés. La culture de l'hôpital et celle des laboratoires pharmaceutiques ne sont pas forcément toujours compatibles. L'investigateur est toujours associé à nos échanges car il est au cœur de l'essai.

Le Conseil National de l'Ordre des Médecins oblige désormais les investigateurs à formaliser leur implication auprès des directions hospitalières qui doivent formellement autoriser un médecin à participer à un protocole de recherche industriel, avec déclaration des éventuels honoraires. Cette étape nouvelle nous oblige à travailler encore plus en toute transparence. Selon moi c'est une bonne chose !

Il arrive que les investigateurs prennent contact très en amont pour participer à des essais, et que les aspects administratifs



ne soient intégrés que tardivement dans la négociation. Lorsque le promoteur est hors de l'Union Européenne, principalement aux Etats-Unis, et qu'il s'agit d'un projet où il faut faire cohabiter plusieurs types de conventions, les discussions peuvent être difficiles et longues.

Comme nous, le Guichet Industriel a l'optique de faire avancer efficacement la recherche industrielle à l'AP-HP, avec des procédures claires et systématiques, c'est un interlocuteur fiable. La réalisation de la primo-évaluation des surcoûts par le

Guichet Industriel introduite courant 2012 ajoute encore plus de fluidité dans la gestion des essais».

► **À LA LUMIÈRE DE VOTRE  
EXPÉRIENCE, PENSEZ  
VOUS QUE VOTRE  
ORGANISATION SOIT  
TRANSPOSABLE À D'AUTRES  
ÉTABLISSEMENTS ?**

« Lors d'une récente réunion des directeurs recherche des GH et du DRCD, la direction du DRCD nous a demandé, ainsi qu'au cadre

administratif des Hôpitaux Universitaires Est Parisien qui a un fonctionnement similaire au nôtre, de présenter notre organisation dans le but de l'étendre aux autres GH. De manière transversale, entre cadres administratifs de la recherche à l'AP-HP, nous échangeons régulièrement pour que chacun profite des expériences des autres pour améliorer nos organisations. Cette collaboration s'est révélée particulièrement utile pour aider les GH dans leur travail de réorganisation lorsqu'ils ont été constitués et que plusieurs organisations existantes ont du s'homogénéiser.

Globalement, lorsque tous les interlocuteurs de la recherche s'organisent autour du seul objectif de faire réussir des projets dans un contexte efficient, et que les GH se donnent les moyens d'y arriver et de communiquer (formation des personnels, système d'information adapté, mutualisation des moyens, disponibilité du personnel), une amélioration du déroulement des études est possible et rapidement visible. L'objectif de diffusion du modèle « guichet unique » du GH par la direction du DRCD est une opportunité à ne pas rater pour allier transparence et expertise. Dans un contexte financier de plus en plus contraint, faire gérer 100% des circuits financiers des URC par des cadres financiers intégrés aux URC est une étape impérative pour que l'expertise de chacun soit optimisée au mieux au service de la recherche » ■



French Clinical Research  
Infrastructure Network

# PRÉSENTATION DE LA PLATE-FORME NATIONALE F-CRIN

Pr. Olivier RASCOL et Vincent DIEBOLT, Président et Directeur de F-CRIN

Mise en place en 2012, l'Infrastructure nationale de recherche clinique « F-CRIN/French clinical research infrastructure network » est l'une des lauréates de l'appel à projets « Infrastructures Nationales en biologie et en santé » lancé en 2010 par le Commissariat Général aux Investissements dans le cadre du programme « Investissements d'avenir ».

F-CRIN dispose d'un budget de 20 millions d'euros, 18 lui ayant été attribués par l'ANR auxquels s'ajoutent 2 millions d'euros provenant d'autres partenaires.

**F-CRIN, un atout dans l'organisation de la recherche clinique française pour l'ouvrir plus à l'Europe et à l'international.**



Pr. Olivier RASCOL



Vincent DIEBOLT

## « Ensemble, pour le rayonnement européen de la recherche clinique française »

### ► POURQUOI F-CRIN ? LE CONTEXTE DE SA MISE EN PLACE

#### **F-CRIN : la pièce manquante de l'organisation de la recherche clinique en France**

F-CRIN n'est pas la « enième » couche du « mille-feuille » que, selon la métaphore parfois utilisée, serait devenue l'organisation de la recherche clinique en France. Derrière l'acronyme un peu mystérieux et abscons, se cache un projet qui, potentiellement, possède une véritable valeur ajoutée pour les investigateurs et les promoteurs français.

Si la recherche clinique française s'est fortement structurée en interne depuis la loi Huriet-Sérusclat fin 1988, puis le lancement du 1<sup>er</sup> PHRC et la création des DRC

par la Circulaire de novembre 1992, peu d'initiatives ont été prises afin de favoriser

son intégration dans le concert international. Or, on le sait aujourd'hui, l'horizon des essais cliniques est multinational en raison d'impératifs opérationnels pour atteindre le nombre requis de centres et d'inclusions prévues, scientifiques compte tenu de leur complexité croissante, réglementaires également puisqu'il s'agit aujourd'hui d'une exigence des autorités chargées de la mise sur le marché des produits de santé. Dans ce contexte, l'impact d'un essai franco-français s'avère ainsi souvent relatif à l'échelon international.

#### **L'enjeu des programmes cadres européens**

L'ouverture européenne n'est pas qu'une contrainte. C'est également une chance à saisir au vu des montants considérables

que mobilisent les programmes cadre de recherche lancés par l'Union européenne : 50,5 milliards d'euros pour le 7<sup>e</sup> PCRD « 2007-2013 » ; 80 milliards d'euros proposés par la Commission européenne pour « Horizon 2020/2014-2020 ». Or dans ce domaine-là la France est en position de faiblesse. Ainsi que l'a rappelé la ministre de la santé à l'occasion des trois ans d'AVIESAN le 4 octobre dernier, si la France contribue à hauteur de 17% au budget « recherche » de l'Union européenne, seuls 11% des projets sélectionnés sont à coordination française. Frilosité, attentisme ou manque de préparation et donc de succès, la réponse est sans doute multifactorielle.

#### **Le déclin de l'attractivité de la France pour les industries de santé**

Cet engagement au plan européen et international est d'autant plus une nécessité que la France est en perte de vitesse en tant



que terrain d'expérimentation des essais cliniques industriels. Entre 1998 et 2011, le nombre de nouveaux essais cliniques industriels déclarés à l'ANSM a diminué de 36% (1467 en 1998/871 en 2011).

### Rénover l'image de la recherche clinique française à l'international est donc une nécessité.

#### ► F-CRIN, UN PROJET ORIGINAL

Première originalité, F-CRIN est un projet collectif, porté par les principaux opérateurs publics de recherche clinique, l'Inserm, les hôpitaux, le CNCR, les universités, avec le soutien du représentant des industries de santé qu'est ARIIS, alors que jusqu'à présent les initiatives prises dans le domaine de la recherche concernaient des acteurs isolés ou étaient limitées à des thématiques ciblées ou à des domaines d'activité limités.

La seconde originalité réside dans le champ d'intervention de F-CRIN. Il cible prioritairement 2 types d'essais cliniques. Le premier concerne les essais académiques de grande taille, à vocation multinationale européenne, domaine où le leadership français n'est pas à la mesure de son

potentiel. Le second s'inscrit en recherche translationnelle, sur les essais cliniques précoces de type « preuve de concept », en lien avec les unités de recherche d'amont et avec l'industrie pharmaceutique. Il s'agit là aussi d'un domaine où la compétence des investigateurs français est reconnue mais demande à être renforcée et valorisée, pour améliorer la visibilité scientifique des équipes françaises impliquées et améliorer leurs chances d'être ensuite associées aux étapes de développement plus avancées, de type phase IIb et III.

Sur le plan opérationnel et c'est sa troisième originalité, F-CRIN, dont le siège est installé à Toulouse, est une unité mixte de service associant trois partenaires, l'Inserm, le CHU de Toulouse et l'Université Toulouse III « Paul Sabatier ».

#### ► F-CRIN POUR QUOI FAIRE ?

Avec en ligne de mire une intégration plus forte de la France dans le concert international de la recherche clinique, F-CRIN va peser sur cinq leviers complémentaires :

► **PREMIER LEVIER** : L'harmonisation des procédures pour faciliter l'association des centres d'investigations français aux essais cliniques multinationaux.

► **SECOND LEVIER** : La définition de standards qualités et de procédures nationales pour valoriser la recherche clinique française.

► **TROISIEME LEVIER** : Le soutien financier avec l'attribution de 11 millions d'euros sur cinq ans pour aider des infrastructures d'appui à la recherche clinique à se renforcer.

► **QUATRIEME LEVIER** : Le soutien opérationnel d'une équipe de professionnels de la recherche clinique.

► **CINQUIEME LEVIER** : Le relais européen enfin, puisque F-CRIN est la composante française du réseau européen « E-CRIN/ European clinical research infrastructure

network » qui va prochainement acquérir le statut d'ERIC (European Research Infrastructure Consortium). F-CRIN dispose d'une courroie directe d'échange et de transmission avec ce réseau européen dont le correspondant « France » est localisé dans ses locaux toulousains.

Comparable à une fusée à trois étages, la démarche projet de F-CRIN se décline en trois temps sur une échelle de temps de huit ans (2012/2019) :

1. 2012, sa première année d'existence, est celle de sa mise en place fonctionnelle et celle de ses sept groupes de travail thématiques ou « workpackages » chargés, entre autre, de l'harmonisation des procédures et de la définition de standards de qualité,

2. 2013 sera celle de la sélection des infrastructures labellisées « F-CRIN » qui bénéficieront de son soutien financier pour se renforcer :

► **Des plates-formes multifonctionnelles de services**, d'envergure nationale. Ces plates-formes de services seront des plates-formes « génériques » plutôt que thématiques, capables de fournir, sous forme de prestations facturées, l'ensemble des services nécessaires aux couples Investigateur/Promoteur qui feront appel à F-CRIN depuis le montage et la conception, puis la réalisation, la gestion, le suivi et l'analyse d'un essai clinique. Ces services concerneront donc notamment la méthodologie, les aspects réglementaires, le monitoring, le data management, la pharmacovigilance, le circuit du produit à l'essai (médicament ou autres), les biostatistiques, etc. Les services proposés seront fournis « à la carte » de façon à ce que le couple Investigateur/Promoteur dont le projet aura été retenu par l'infrastructure FCRIN puisse choisir une palette personnalisée de services parmi ceux proposés par les plates-formes.

► **Des réseaux thématiques de recherche clinique ou « Investigator network**

**initiative**» à haute valeur scientifique, ciblés sur des pathologies très spécifiques, dans des domaines où l'expertise française existe mais a besoin de moyens supplémentaires pour atteindre une position de leadership à l'échelon européen. En terme méthodologique, pour leur sélection, F-CRIN s'appuiera sur les ITMO et le Comité national de coordination de la recherche (CNCR) représentant les CHU dans le domaine de la recherche afin qu'ils procèdent à l'identification des infrastructures répondant aux exigences de cahiers des charges précis et potentiellement intéressées par la démarche. Un conseil scientifique international assurera l'expertise des dossiers de candidature qui seront adressés à F-CRIN, la sélection définitive étant confiée au conseil de gouvernance de F-CRIN.

3. A compter de 2014, F-CRIN entre dans l'âge «adulte», avec une montée en charge progressive de l'activité de soutien de projets de recherche clinique, sa contribution faisant l'objet d'une facturation, lui assurant l'apport de ressources complémentaires. En 2019 enfin, F-CRIN devra avoir acquis

sa complète autonomie financière et donc assuré sa pérennité.

### ► F-CRIN, SON ACTIVITÉ AUJOURD'HUI

#### F-CRIN est opérationnel

En place depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2012, l'équipe F-CRIN comprend à ce jour dix-sept professionnels de la recherche clinique. Les sept groupes de travail ou «Workpackages», ceux chargés de l'élaboration des cahiers des charges de labellisation des infrastructures, ceux en charge de l'harmonisation des procédures et de la définition de standards de qualité, sont au travail. Leur lettre de mission prévoit qu'ils rendent leurs délivrables fin 2013.

#### Le soutien opérationnel de projets de recherche

En parallèle, F-CRIN s'est investi dans le soutien de plusieurs projets de recherche, ce qui lui permet à la fois de «faire ses classes» pour acquérir un savoir-faire, d'identifier les difficultés et les obstacles pratiques à résoudre, et in fine d'aider sans attendre des projets d'envergure à se concrétiser.

Pour prendre en compte la recherche clinique dans toute sa diversité, ces projets sont de nature et de thématiques différentes :

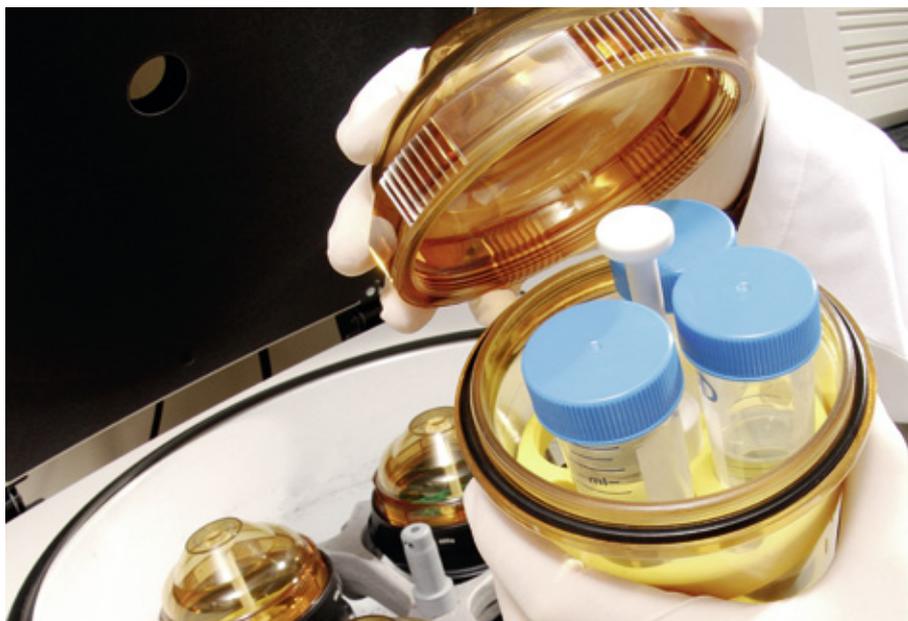
- L'extension d'un PHRC à l'étranger en neurologie,
- le soutien à la mise en place d'un PHRC complexe et de grande envergure en cardio-vasculaire,
- le montage d'un projet sur la douleur soumis au dernier «Call» orienté recherche clinique du 7<sup>e</sup> PCRDT européen,
- l'association à plusieurs projets complexes dans le domaine des maladies rares, de la nutrition et de l'oncologie.

#### F-CRIN, organisme de formation

La formation est le dernier domaine dans lequel F-CRIN s'est investi, l'objectif poursuivi étant de participer à la professionnalisation des investigateurs français. Beaucoup est à faire si l'on se rapporte au faible taux de succès des projets à coordination française présentés aux appels à projets européens et à l'image dégradée, au plan international, de la qualité de l'investigation française, comme l'illustrent les résultats de la dernière enquête 2012 sur «l'attractivité de la France en recherche clinique» réalisée tous les deux ans par le Leem.

Plusieurs initiatives ont d'ores et déjà été engagées et on peut citer la 1<sup>ère</sup> édition d'une formation sur le «montage et le management de projets de recherche clinique multinationaux européens» dont la première édition s'est tenue les 18 et 19 septembre derniers à Toulouse, la seconde étant prévue pour le mois d'avril 2013.

En conclusion, il est nécessaire de rappeler que l'infrastructure «F-CRIN» a une «obligation de résultats», ce qui est la logique du «Grand emprunt» et que les pouvoirs publics attendent un retour sur investissement de l'effort financier qu'ils ont consenti. C'est à l'aune des initiatives prises, de leur impact et du nombre de projets soutenus que le succès de l'entreprise sera jugé ■





# DOSSIER DHU

Dossier coordonné par Jean-François DHAINAUT, Marc HUMBERT, Christophe MISSE, Anne-Claire DE REBOUL

- ▶ *Présentation des 8 premiers DHU labellisés*
- ▶ *Le colloque national DHU du 20 septembre 2012 au Val-de-Grâce*
- ▶ *Des recommandations à destination des CHU souhaitant mettre en place des DHU*
- ▶ *Point sur le 2<sup>e</sup> appel à projets DHU et sur l'organisation de la procédure d'évaluation des projets*

**POUR EN SAVOIR PLUS** / Un espace internet entièrement dédié aux DHU : <http://rechercheclinique.aphp.fr/DHU>

# PRÉSENTATION DES HUIT PREMIERS DÉPARTEMENTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

(DHU) LABELLISÉS EN ILE-DE-FRANCE

Dans le prolongement de la convention cadre de partenariat définissant les modalités générales d'organisation et de fonctionnement des DHU, conclue le 12 juin 2012, entre l'ensemble des partenaires du périmètre hospitalo-universitaire francilien, une convention particulière, associant l'AP-HP, les universités et les organismes de recherche concernés (et, le cas échéant, d'autres établissements participant au DHU) a été signée pour chacun des huit premiers DHU labellisés.

Cette convention décline les objectifs de la convention cadre, précise les moyens attribués et fixe des indicateurs de suivi pour chaque DHU. Ces indicateurs serviront de support à l'évaluation qui sera effectuée à l'issue de la période de labellisation (cinq ans à partir du 6 mars 2012, date de la décision officielle de labellisation adressée à chaque coordonnateur de projet).

La signature de ces conventions particulières va permettre aux huit premiers DHU labellisés de mettre en œuvre leurs premières actions... Présentation des objectifs de chacun des huit premiers DHU.



► DÉPARTEMENT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE  
« THORAX INNOVATION » – DHU TORINO

Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) - Institut Gustave Roussy (IGR) – Centre Chirurgical Marie Lannelongue (CCML) - Inserm - Université Paris-Sud

Coordinateur : Pr. Marc HUMBERT

Le Département Hospitalo-Universitaire «Thorax Innovation» (DHU TORINO) est un consortium multidisciplinaire composé de médecins, chirurgiens, enseignants, biologistes, physiologistes, épidémiologistes, pharmacologues et autres professionnels de santé. Ces partenaires ont pour but collectif d'améliorer le soin, l'enseignement et la recherche dans le domaine thoracique afin de promouvoir l'innovation médico-chirurgicale.

Notre objectif est d'améliorer la prise en charge et à terme guérir trois groupes de pathologies thoraciques qui constituent un fardeau considérable pour notre société : les maladies vasculaires pulmonaires chroniques et leurs conséquences cardiaques droites, les cancers thoraciques et la maladie asthmatique.

Afin d'atteindre cet objectif, notre stratégie consiste à :

1. mettre en place et soutenir des réseaux, des cohortes et des registres ;
2. améliorer la compréhension de ces maladies en favorisant des approches multidisciplinaires, pour évaluer les facteurs environnementaux et les mécanismes cellulaires et moléculaires en cause ;
3. découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques et des biomarqueurs afin de permettre des approches adaptées aux différents sous-groupes de patients ;
4. développer de nouvelles approches pour traiter ou arrêter la progression de ces maladies dans une perspective de médecine personnalisée ;
5. de soutenir des programmes d'enseignement doctoral et post-doctoral.

Les partenaires de notre programme offriront les conditions optimales pour la mise en œuvre d'une prise en charge médico-chirurgicale innovante des maladies du

thorax. Dans cet environnement, les étudiants en master, les doctorants et post-doctorants, et l'ensemble des équipes bénéficieront des informations les plus modernes sur les mécanismes de ces maladies et les innovations en développement.

Pour mener ce projet, le DHU TORINO s'appuiera sur les compétences exceptionnelles disponibles au sein de l'Université Paris-Sud, des hôpitaux et des unités mixtes de recherche. Notre Université héberge une Faculté de Médecine, une Faculté de Pharmacie, une Faculté des Sciences, et est associée à un Groupe Hospitalier de l'AP-HP, un Centre de Lutte Contre le Cancer et un Centre Chirurgical Thoracique dont les compétences sont exceptionnelles dans le domaine thoracique :

- Le Pôle Thoracique des Hôpitaux Universitaires Paris-Sud de l'AP-HP héberge le Centre National de Référence de

l'hypertension pulmonaire sévère et une unité mixte de recherche clinique dédiée ;

- ▶ l'Institut Gustave Roussy (IGR) est un centre de lutte contre le cancer de réputation internationale, au sein duquel le soin, l'enseignement et la recherche sur les cancers thoraciques sont particulièrement reconnus ;
- ▶ le Centre Chirurgical Marie Lannelongue (CCML) est un centre de chirurgie thoracique de réputation mondiale hébergeant des pôles chirurgicaux d'excellence, une banque de tissus, un laboratoire de chirurgie expérimentale et une unité mixte de recherche dédiée en collaboration avec l'Inserm, l'AP-HP et l'Université Paris-Sud ;

- ▶ le centre de recherches en épidémiologie et santé des populations regroupe de nombreuses compétences dans le domaine de l'épidémiologie respiratoire, de l'environnement, de la pharmacovigilance et des suivis de cohortes, avec une recherche prestigieuse dans le domaine de la maladie asthmatique ;
- ▶ trois écoles doctorales permettent l'accueil dans les meilleures conditions de doctorants et de post-doctorants dans les domaines de la cancérologie, de la santé publique et de l'innovation thérapeutique.

Notre ambition est de promouvoir l'innovation dans le domaine des pathologies thoraciques

dans notre périmètre hospitalo-universitaire. Le DHU TORINO constitue une dynamique qui permettra de créer de nouvelles synergies pour révolutionner la politique du site. Ce DHU constitue une opportunité pour les hôpitaux, l'université et l'Inserm dans les domaines du soin, de l'enseignement et de la recherche afin d'améliorer l'attractivité des sites hospitalo-universitaires dans le domaine thoracique. Enfin, le DHU TORINO permettra de renforcer les liens déjà forts, unissant l'AP-HP et les autres hôpitaux majeurs de notre périmètre hospitalo-universitaire. Ces échanges permettront l'émergence d'un leader européen dans le domaine des maladies du thorax ■



▶ DÉPARTEMENT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE  
« PROMOTING RESEARCH ORIENTED TOWARDS EARLY CNS THERAPIES »  
(LE CERVEAU EN DÉVELOPPEMENT ET LE HANDICAP DE L'ENFANT) – DHU PROTECT

Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) - Université Paris Diderot - Institut Pasteur - CNRS - Inserm

Coordonnateur : Pr. Pierre GRESSENS

Le développement du cerveau est un élément central de tous les processus de maturation et est essentiel pour assurer l'intégration de l'enfant et du futur adulte, dans la société. Les troubles neurodéveloppementaux représentent un vaste groupe de dysfonctionnements cérébraux liés au développement anormal du cerveau. Le cerveau humain est très complexe, nécessitant un long processus de maturation s'étendant jusqu'à l'âge adulte et lié à des facteurs génétiques et environnementaux. Des déficits dans la maturation du cerveau se produisent chez environ 1 enfant sur 10 dans les pays développés.

La période néonatale est cruciale pour le développement du cerveau et le cerveau du nouveau-né est particulièrement vulnérable. Les naissances prématurées induisent une morbidité précoce et une mortalité importante. Elles s'associent à une prévalence élevée d'anomalies du développement. Les causes de la prématurité demeurent inconnues dans la plupart des cas et des efforts pour réduire le nombre de naissances prématurées sont un défi majeur pour la santé publique. Les bébés prématurés sont à risque d'avoir des complications à court et à long terme, incluant des handicaps relatifs à leur croissance et leur développement neurologique.

Les caractéristiques spécifiques du développement du cerveau humain sont importantes pour les troubles neurodéveloppementaux en étant (1) multiples mais individuellement rares, (2) variables dans leur expression clinique et modulées en fonction du stade de développement et de l'environnement, (3)



complexes dans leurs mécanismes pathologiques, incluant les contributions de facteurs génétiques et environnementaux, (4) modifiables grâce à une intervention thérapeutique précoce. Les troubles neurodéveloppementaux englobent les maladies affectant la neurogenèse (microcéphalie), la myélinogenèse (leucodystrophie), la synaptogenèse (troubles du spectre autistique), la régulation des synapses (épilepsie), la

neurosecrétion (troubles neuro-endocriniens) et le métabolisme.

La promotion de la recherche clinique et fondamentale, orientée vers le développement de thérapies du système nerveux central précoce (comme dans PROTECT), est une priorité majeure de santé publique dans les pays occidentaux. Le développement de plusieurs stratégies de recherche devrait conduire à des avancées significatives dans la prochaine décennie. L'objectif général de PROTECT est, par conséquent, d'établir un réseau cohérent et intégré de structures cliniques et biologiques, de laboratoires de recherche et d'outils d'évaluation modernes pour accroître notre compréhension des problèmes de santé clés dans le domaine du développement du cerveau. PROTECT contribuera non seulement à la recherche et aux soins des patients dans ce domaine, mais également assurera la diffusion des connaissances aux étudiants en biologie et en médecine, et plus largement au grand public, qui doit prendre conscience de l'importance majeure du cerveau et de son développement, pour la santé et pour les maladies.

Le but de PROTECT est de promouvoir le développement de stratégies thérapeutiques pour un grand nombre de troubles

du développement cérébral, en s'appuyant sur l'expertise multidisciplinaire des partenaires, qui s'étend de la recherche fondamentale aux soins des patients. A cet effet, PROTECT coordonne les actions relatives à la recherche et aux soins des troubles neurodéveloppementaux.

### Les points forts de PROTECT consistent en :

- ▶ l'association sur le site de l'Hôpital Robert Debré de différentes structures nécessaires à l'évaluation et aux soins des patients atteints de lésions cérébrales et de maladies, de la période prénatale jusqu'à la fin de l'adolescence ;
- ▶ l'intégration des unités de recherche de l'université Paris Diderot qui travaillent sur la recherche fondamentale et translationnelle dans le domaine du développement et des neurosciences ■



### ▶ DÉPARTEMENT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE « RISQUES ET GROSSESSE » DHU RISK AND PREGNANCY

Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) - Université Paris Descartes - Université Paris Diderot - PRES Sorbonne Paris Cité - Inserm

Coordinateur : Pr. François GOFFINET

Le DHU «risques et grossesse» rassemble des équipes cliniques, des laboratoires et des structures de recherche pour progresser dans la connaissance et la prise en charge des grandes pathologies périnatales qui ont des conséquences chez la mère ou l'enfant. Le contour médical du DHU concerne la prématurité, les pathologies vasculaires de la grossesse (prééclampsie, RCIU), les pathologies liées aux infections et à l'inflammation, et les pathologies liées à la précarité quelle qu'en soit la cause (conditions socio-économiques, addictions, etc.).

Le DHU s'inscrit dans le cadre du PRES Sorbonne Paris Cité dont la périnatalité est un axe important. C'est aussi un enjeu pour le développement du PRES qui doit reposer sur des collaborations structurantes entre les équipes des universités constituantes. C'est surtout un axe stratégique de l'AP-HP comme en témoignent les investissements lourds réalisés ces dernières années (nouveaux bâtiments à Louis Mourier et à Port-Royal).



Le DHU regroupe des centres périnataux dans lesquels travaillent 80 médecins qui réalisent plus de 13000 naissances annuelles. A ces structures cliniques s'associent des services médico-techniques dont 20% de l'activité est dédiée à la périnatalité. En outre, 85 internes et 325 externes sont formés chaque année dans ces structures hospitalo-universitaires. Les enseignants de ces équipes dirigent de plus de nombreuses formations dédiées à la périnatalité (DES de Gynécologie-Obstétrique, nombreux DU et DIU, Ecole de Sages-femmes).

Enfin, le DHU associe des équipes de recherche reconnues sur le plan international, regroupant 92 chercheurs et 15 post-docs fellows. Ces équipes forment 50 PhD étudiants et sont d'un apport décisif pour la formation à la recherche des cliniciens.

Une tradition ancienne de recherche expérimentale, épidémiologique et clinique dédiée aux pathologies de la mère et de l'enfant existe déjà, en particulier sur le site Cochin (INSERM U 767, 953 et 1016). Les collaborations existantes ont donné lieu dans les 5 dernières années à la publication de plus de 200 articles collaboratifs dans le domaine des pathologies vasculaires gravidiques, de la prématurité, des risques infectieux et de l'évaluation des pratiques obstétricales et néonatales.

La création du DHU permettra de mieux structurer les collaborations existantes et de les élargir à d'autres équipes, en particulier sur la pathologie infectieuse et inflammatoire, la pharmacologie périnatale et l'évaluation de la précarité et de ses conséquences. Chacun des axes de recherche développés bénéficiera d'une

dimension diagnostique, pronostique (développement de nouveaux biomarqueurs) et thérapeutique (tant des thérapeutiques déjà utilisées que des nouvelles en termes d'efficacité que de toxicité) en s'appuyant sur des structures de recherche clinique et épidémiologique dédiées à ce domaine.

Si notre projet est ambitieux, il ne s'étend pas à la périnatalité dans son ensemble qui comprend la grossesse normale et l'enfant sain. Nous souhaitons nous concentrer sur la problématique des pathologies périnatales en se focalisant sur 5 projets réalisables en 5 ans :

- ▶ optimiser la prise en charge des femmes enceintes et des nouveau-nés dans le DHU ;
- ▶ identifier les déterminants et évaluer les conséquences de la précarité chez la femme enceinte ;
- ▶ identifier puis évaluer des biomarqueurs diagnostiques ou pronostiques et favoriser l'émergence de stratégies diagnostiques et thérapeutiques innovantes ;
- ▶ développer la pharmacologie de la grossesse et périnatale ;
- ▶ optimiser et structurer l'enseignement de la périnatalité au sein du PRES Sorbonne Paris Cité.

Dans un environnement national et international de plus en plus concurrentiel, ce DHU doit faire converger des projets ambitieux en matière de recherche, de formation et de soins au sein d'une même structure. Ces projets permettront de dynamiser la recherche et d'améliorer la qualité des soins, par une diffusion plus rapide des savoirs et des innovations donnant ainsi un nouvel essor à la recherche translationnelle et clinique en périnatalité ■



► DÉPARTEMENT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE  
« VIRUS, IMMUNITÉ ET CANCERS » – DHU VIC

Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) – Université Paris Est Créteil – Inserm  
Coordonateur : Pr. Jean-Michel PAWLITSKY

Le développement des nouvelles technologies et les investissements massifs dans la recherche biomédicale au cours des 30 dernières années ont montré la nécessité de redéfinir en profondeur l'organisation de la prise en charge des malades et de la recherche médicale. Le projet du DHU "Virus, Immunité et Cancers" est de relever ce défi et de préparer le Groupe Hospitalier Henri Mondor à l'organisation future de la médecine académique, tout en optimisant son attractivité au plus haut niveau dans ses champs d'excellence.

L'objectif du DHU VIC ("Virus, Immunité et Cancers") est de construire un centre intégré d'excellence pour le soin, la formation et la recherche dans les domaines des infections virales, des désordres immunologiques et des cancers liés à ces affections en étroite relation avec un centre de recherche intégré utilisant les cohortes de malades existantes pour amplifier des programmes de recherche translationnelle et fondamentale sur les mécanismes impliqués dans les atteintes immunologiques et les cancers liés aux infections virales et pour développer de nouvelles approches thérapeutiques et vaccinales visant à traiter et prévenir ces affections.

### Partenaires impliqués

Le DHU VIC intégrera deux Pôles Hospitalo-Universitaires majeurs du groupe hospitalier, le pôle CITI, qui est le principal pôle médico-chirurgical du site, et le pôle de Biologie, ainsi qu'une partie du Pôle d'Imagerie, des services associés, les plates-formes communes et 6 équipes de recherche labellisées INSERM A ou A+, le LABEX "Vaccine Research Institute" et le département de recherche clinique et épidémiologique.

### Perspective générale

Le projet de DHU VIC a pour objectif de construire un centre intégré d'excellence pour le soin, la formation et la recherche translationnelle dans les domaines des

infections, en particulier virales, de l'immunité et des cancers. Le DHU VIC a pour objectif de créer :

- 1) une structure intégrée de soin et de recherche clinique, organisée en trois divisions intégrées qui bénéficieront des plates-formes centralisées du Groupe Hospitalier Henri Mondor (Projet 1) ;
- 2) un centre intégré de recherche d'excellence sur les maladies virales, l'immunité et les cancers qui inclura le LABEX "Vaccine Research Institute" (VRI, Institut de Recherche sur le Vaccin) et le Centre



- de Recherche INSERM multi-équipes VIC, en étroite relation avec les plates-formes de l'Institut Mondor de Recherche Biomédicale, lié à l'Université Paris-Est-Créteil-Val-de-Marne (Projet 2) ;
- 3) le Campus VIC, structure d'enseignement et de formation du DHU VIC (Projet 3).

### Projet 1 : Soin et recherche clinique.

Les objectifs de ce projet sont :

- 1) de créer des Divisions transversales structurées, interconnectées, qui assureront la prise en charge des malades et la recherche clinique dans les domaines d'intérêt du DHU VIC : ces divisions seront consacrées aux "Maladies Virales et Infectieuses", à "Immunité et Transplantation" et au "Cancer" ;
- 2) d'intégrer et d'organiser, au sein de chaque division, les activités médicales, chirurgicales, biologiques et d'imagerie ;
- 3) de structurer la recherche clinique au sein de chaque division en collaboration avec le CIC ;

- 4) d'assurer une gouvernance efficace des divisions et une parfaite communication entre elles au sein du DHU VIC, sous le contrôle du Comité de Direction du DHU.

**Projet 2 :** l'Institut de Recherche VIC. L'Institut de Recherche VIC sera structuré en relation étroite avec les activités cliniques d'excellence du DHU VIC. Il inclura deux composantes :

- 1) le LABEX "Vaccine Research Institute", dédié à la recherche sur des vaccins thérapeutiques et prophylactiques dans le domaine du VIH et de l'hépatite C ;
- 2) le Centre de Recherche VIC, unité INSERM multi-équipes dédiée à l'étude des infections virales chroniques, de l'immunité et des cancers et de leurs interactions. Le Centre de Recherche VIC sera organisé selon trois thèmes de recherche transversaux : "Immunopathogenèse et oncogénèse virale et développement de nouveaux médicaments et vaccins antiviraux", "Taxonomie moléculaire et tumorigénèse des maladies lymphoprolifératives et des carcinomes génito-urinaires", et "Immunologie et transplantation". Un laboratoire de transfert "Biomarqueurs et biothérapies" sera créé.

**Projet 3 : le Campus VIC.** Le Campus VIC intégrera les activités d'enseignement et de formation actuelles liées aux thématiques principales du DHU VIC et de nouvelles activités ayant pour objectif d'accroître l'attractivité et la visibilité du DHU. Ces dernières comprendront :

- 1) un programme de formation translationnelle visant à attirer de jeunes talents vers la recherche translationnelle ;
- 2) un programme intégré et thématique de formation des internes ;
- 3) un programme d'enseignement et de transfert spécialisés visant à accompagner les transformations du secteur par la formation ■



► DÉPARTEMENT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE  
«NEUROVASC» – DHU NEUROVASC

Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) – Hôpital Sainte-Anne –  
Université Paris Descartes, Inserm

Coordinateur : Pr. Hugues CHABRIAT



**Le DHU NeuroVasc Sorbonne Paris-Cité** est dédié au développement des soins, de la recherche et de l'enseignement dans le domaine des maladies cérébrovasculaires.

Il associe différentes équipes cliniques et de recherche sur les sites du Groupe Hospitalier Lariboisière-Saint-Louis (Université Paris Diderot) et de l'Hôpital Sainte-Anne (Université Paris Descartes) faisant partie du PRES «Sorbonne Paris Cité» (voir tableau ci-dessous).

Le programme de recherche et de soins du DHU sera structuré en 5 grands volets intitulés :

- 1) Ischémie aiguë cérébrale : nouveaux biomarqueurs et nouvelles approches thérapeutiques ;
- 2) Maladies des petits vaisseaux cérébraux : des formes monogéniques aux formes multifactorielles, du laboratoire au chevet du patient ;
- 3) Maladies vasculaires hémorragiques : amélioration des algorithmes diagnostiques et de l'évaluation pronostique pour une prise en charge optimisée multidisciplinaire ;
- 4) Prévention ciblée des patients à haut risque d'AVC et de déclin cognitif ;
- 5) Amélioration du réseau et de l'accès des patients aux structures du DHU et harmonisation de leur évaluation clinique.

Le DHU proposera par ailleurs un programme d'enseignement comprenant en particulier des modules spécifiques sur les bases des pathologies cérébrovasculaires et des AVC pour les étudiants de niveau Master 1 et un Master international pour une «Approche multidisciplinaire en pathologie cérébrovasculaire et des AVC». Il développera différentes ressources et outils interactifs basés sur le web pour la formation continue des professionnels et la communication avec les patients et les associations concernées ■

Clin services, research units	Site (Institution)	Pôle	Representative
<b>Core Members</b>			
Dept. of Neurology and National Referral Centre for rare CeVD (CERVCO)	Lariboisière (AP-HP)	Neuroscience	Pr. CHABRIAT Hugues
Dept. of Neuroradiology	Lariboisière (AP-HP)	Neuroscience	Pr. HOUDART Emmanuel
Dept. of Neurosurgery	Lariboisière (AP-HP)	Neuroscience	Pr. GEORGE Bernard
Dept. of Anesthesiology and Critical Care	Lariboisière (AP-HP)	Emergency	Pr. PAYEN Didier (and Pr. A. MEBAZAA)
Dept. of Neurovascular Genetics	Lariboisière (AP-HP)	Biology	Pr. TOURNIER-LASSERVE Elizabeth
Dept. of Neurology	Sainte-Anne Hospital	Neuroscience	Pr. MAS Jean Louis
Dept. of Neurosurgery	Sainte-Anne Hospital	Neuroscience	Pr. ROUX François-Xavier
Interventional Neuroradiology Unit	Sainte-Anne Hospital	Neuroscience	Pr. MEDER Jean-François
UMR 740	Lariboisière (INSERM)	-	Pr. TOURNIER-LASSERVE Elizabeth
UMR 894	Sainte-Anne (INSERM)	-	Pr. MAS Jean-Louis
<b>Associate Members</b>			
Rehabilitation dept	Lariboisière (AP-HP)	Neuroscience	Pr. YELNIK Alain
Acute Headache Emergency Centre	Lariboisière (AP-HP)	Neuroscience	Dr VALADE Dominique
Rehabilitation dept	Sainte-Anne Hospital	Neuroscience	Dr COLLE Florence
UMR 942 (biomarkers)	Lariboisière (AP-HP)	-	Pr. MEBAZAA Alexandre
UMR 919 (with P5)	Caen in association with University Paris Descartes	-	Pr. VIVIEN Denis



► DÉPARTEMENT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE  
«VISION ET HANDICAP» (VIGILANCE, PRÉVENTION ET INNOVATIONS  
THÉRAPEUTIQUES) – DHU VIEWMAINTAIN

Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) – Université Pierre et Marie Curie – Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines – Centre hospitalier des Quinze-Vingts – Fondation ophtalmologique Rothschild – L'Institut de la vision – Inserm

Coordinateur : Pr. Bahram BODAGHI

Le Département Hospitalo-Universitaire «Vision et Handicap» a pour objectifs la prévention, le dépistage et la prise en charge des affections oculaires sources de handicap ainsi que des déficiences visuelles survenant chez les patients en situation de handicap.

Construit à partir de l'analyse des conditions de prise en charge des déficits visuels en Ile-de-France, de l'existence de sites aux compétences reconnues et complémentaires, fort de l'expérience réussie des collaborations déjà effectives, et de la volonté de proposer à tous une offre des meilleurs soins dans une dimension de territoire hospitalo-universitaire qui transcende les logiques purement institutionnelles, il regroupe des unités de soins de l'AP-HP, du Centre Hospitalier National des Quinze-Vingts, et de

la Fondation Ophtalmologique Rothschild, associées à quatre grandes Universités : l'UPMC, l'UVSQ, l'Université Paris-Diderot et l'Université Paris 13 Nord.

La recherche fondamentale est principalement menée au niveau du LABEX «LIFESENSES», incluant l'Institut de la Vision et géré par la Fondation de coopération scientifique (RTRS) «Voir et Entendre». La recherche clinique est effectuée au sein de l'AP-HP et du CIC 503 d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts (DHOS-Inserm), en étroite collaboration avec les différents centres de référence dans ce domaine. La valorisation des résultats obtenus est réalisée en particulier grâce aux partenaires industriels impliqués au sein du LABEX (plus de 70 à ce jour).

L'enseignement est organisé pour les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> cycles des études médicales mais également dans le cadre de la Formation Médicale Continue sous forme de diplôme universitaire européen. Depuis sa création en Janvier 2012, un premier réseau de soins portant sur les affections neuro-ophtalmologiques a été restructuré sur l'Ile-de-France, permettant ainsi un accès des patients aux différents centres de référence et une prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale.

La recherche est poursuivie avec comme axes prioritaires la réhabilitation visuelle, l'innovation thérapeutique et l'étude de la toxicité médicamenteuse sur les tissus oculaires. L'enseignement a été également redéfini pour aborder la dimension du handicap visuel de façon concrète ■



► DÉPARTEMENT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE  
«FIBROSE, INFLAMMATION ET REMODELAGE TISSULAIRE» – DHU FIRE

Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) – Université Paris Diderot – Inserm

Coordinateurs : Pr. Bruno CRESTANI, Pr. Eric DAUGAS

Les maladies chroniques sont les causes principales de décès dans les pays développés et leur prévalence est croissante dans le monde entier. Ensemble, les maladies cardiovasculaires et neuro-vasculaires, les maladies rénales et les maladies respiratoires chroniques représentent un problème majeur de santé publique. Quoique très différentes dans leur présentation clinique, ces maladies partagent d'importants processus physiopathologiques, car elles se caractérisent par une fibrose, une inflammation chronique et un remodelage tissulaire qui aboutissent à une perte de fonction de l'organe atteint, et potentiellement au décès du patient. Ainsi, la fibrose, l'inflammation et le remodelage tissulaire constituent des cibles importantes pour des thérapeutiques préventives ou curatives dans ces maladies.

Le DHU FIRE propose de développer une prise en charge intégrée des maladies cardiovasculaires rénales et respiratoires chroniques, prenant en compte la prévention, le dépistage précoce, le traitement des complications aiguës et chroniques, et la prise en charge des phases tardives de ces maladies, jusqu'à la transplantation. Dans ce but, les cliniciens, les chercheurs et les enseignants chercheurs de 4 hôpitaux universitaires (Bichat, Saint-Louis, Lariboisière et Robert Debré), les biologistes et les épidémiologistes de 5 unités de recherche labellisées (UMR 698, 699, 700, 773 et 942), tous réunis dans le périmètre de l'université Paris Diderot et soutenus par l'AP-HP et l'INSERM, ont décidé de joindre leurs forces afin de bâtir un centre intégré pour la prise en charge clinique, la recherche et l'éducation dans le domaine des maladies chroniques en lien avec la fibrose, l'inflammation



et le remodelage tissulaires, de l'enfant à l'adulte. Cette structure extrêmement originale dépasse les clivages habituels entre spécialités médicales, entre hôpitaux, et entre les thématiques de recherche scientifique, pour favoriser la pluridisciplinarité et créer une synergie profitable aux malades en optimisant l'utilisation des ressources et des expertises. L'objectif de ce DHU est d'améliorer la compétitivité de la recherche clinique et biologique en utilisant de façon intelligente les cohortes de patients, et en optimisant l'interaction avec l'industrie. Ce DHU est développé en synergie étroite avec le LABEX Inflammex ■



► DÉPARTEMENT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE  
«INFLAMMATION – IMMUNOPATHOLOGIE –BIOTHÉRAPIE:  
FROM RARE TO COMMON DISEASES» – DHU I2B

Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) – Université Pierre et Marie Curie – Inserm

Coordinateurs : Pr. Serge AMSELEM, Pr. David KLATZMANN

L'inflammation chronique est présente dans un grand nombre de pathologies, dont notamment celles à composante immunitaire, et est une importante cause de morbidité/mortalité dans les pays développés. Ces pathologies couvrent un large spectre de maladies, rares ou communes, et leur prise en charge nécessite une vision intégrée impliquant d'une part les cliniciens de médecine interne et de spécialités, et d'autre part, les chercheurs menant des programmes de recherche translationnelle dans ce domaine.

**Le DHU I2B s'appuie sur trois grands principes :**

- Le concept d'un continuum allant des pathologies auto-inflammatoires aux pathologies auto-immunes (AADC). Ce continuum, des pathologies purement auto-inflammatoires à des pathologies purement auto-immunes, recouvre un très grand nombre de maladies inflammatoires ayant une composante auto-immune et vice versa. Plusieurs maladies multifactorielles communes comme la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn ou le lupus systémique érythémateux font partie de ces pathologies, entre les deux situations extrêmes qui sont représentées par des maladies purement auto-inflammatoires ou auto-immunes, en général rares et mendéliennes.
- Le bénéfice attendu d'une prise en charge commune de maladies rares et de maladies plus fréquentes. Comme cela a déjà

été montré dans le domaine de l'inflammation, la recherche sur les maladies rares est importante pour mieux comprendre la physiopathologie de maladies plus fréquentes et ouvrir de nouvelles pistes thérapeutiques.

- L'importance de la prise en charge des patients au cours de la transition d'un secteur pédiatrique vers un secteur adulte.

L'objectif général d'I2B est de mieux prendre en charge et étudier les maladies inflammatoires et auto-immunes par une analyse translationnelle intégrée qui permettra de redéfinir les frontières parfois artificielles servant de classification à ces différentes maladies, au travers de l'étude de certains phénotypes importants pouvant recouvrir différentes entités diagnostiques.

Les objectifs ultimes sont :

- 1) de faciliter la découverte des bases moléculaires de ces différentes pathologies
- 2) de favoriser l'émergence de nouvelles thérapeutiques pour ces pathologies.

**Les objectifs spécifiques** sont :

- de réaliser un «cross-phénotypage» des pathologies inflammatoires et auto-immunes ;
- de découvrir et de valider des biomarqueurs et des nouveaux agents thérapeutiques ;
- de développer et d'évaluer des biothérapies mises au point à partir de ces nouveaux savoirs ;
- d'implémenter un enseignement de haut niveau dans ces domaines.

Au sein de ce DHU, lié à l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC), et aux Groupes Hospitaliers de l'AP-HP associé à l'UPMC, vingt équipes médicales et dix équipes de recherche mutualiseront leurs compétences et leurs expertises qui couvrent une majeure partie du spectre du continuum AADC.

**Le projet est structuré autour de quatre «workpackages» :**

- WP1: soin, cohorte, phénotypage approfondi et essais cliniques ;
- WP2: recherche fondamentale et translationnelle ;
- WP3: médecine translationnelle et biothérapies ;
- WP4: enseignement et dissémination des connaissances.

**Impact attendu.**

I2B renforcera les liens existants entre les différentes équipes participantes et stimulera de nouvelles collaborations au travers des différents domaines d'expertise des participants. I2B, dont l'objectif général est l'amélioration de la prise en charge de ces patients et de leur famille, mettra en place des programmes de recherche translationnelle et une activité d'enseignement de haut niveau. L'impact sociétal et économique pourrait être significatif dans ce secteur de pointe des sciences médicales ■



# LE COLLOQUE NATIONAL DHU

DU 20 SEPTEMBRE AU VAL-DE-GRÂCE



Un colloque consacré aux DHU, rassemblant l'ensemble des institutions concernées en Ile-de-France (AP-HP, Inserm, organismes de recherche membres d'AVIESAN, universités) et ouvert aux établissements hospitalo-universitaires (CHU en particulier) et aux universités des autres régions, a été organisé par l'AP-HP le 20 septembre 2012 (amphithéâtre Rouvillois de l'Ecole du Val-de-Grâce).

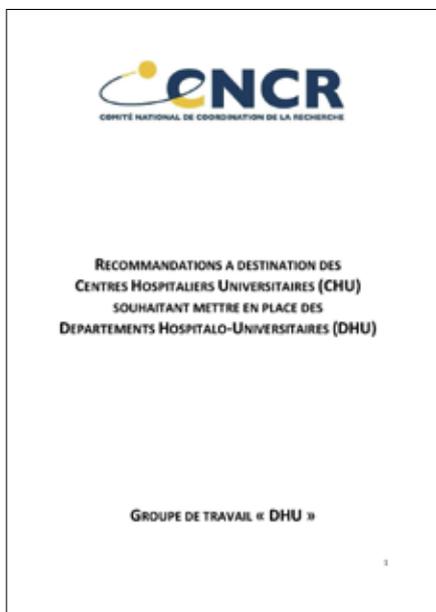
L'objectif affiché était de partager la méthode initiée en Ile-de-France et d'échanger avec les organismes de recherche, l'ensemble des CHU et leurs universités associées, sur les perspectives que pourraient offrir les DHU sur l'ensemble du territoire national.

Ce colloque « national » DHU a ainsi permis de présenter les principes directeurs et les éléments de doctrine qui ont abouti à la labellisation des premiers DHU en Ile-de-France, afin de garantir la cohérence du modèle et sa transposition au sein des autres centres hospitaliers et universitaires.

Les appels à projets lancés par les CHU de Nantes, de Lille et, conjointement, par les Hospices civils de Lyon et les CHU de Grenoble et Saint-Etienne, ont ainsi été présentés.

Une large place a été offerte aux interventions des nombreux participants, et les débats ont permis aux représentants des pouvoirs publics de mesurer l'intérêt grandissant suscité au sein des CHU par l'initiative prise par les acteurs du périmètre hospitalo-universitaire francilien.

Un film sur la labellisation des premiers DHU a été diffusé en ouverture de ce colloque. Ce film, ainsi qu'un ensemble de documents relatifs aux DHU, peuvent être consultés sur le site internet du DRCD (espace DHU) à l'adresse suivante : <http://rechercheclinique.aphp.fr> ■



# DES RECOMMANDATIONS À DESTINATION DES CHU

## SOUHAITANT METTRE EN PLACE DES DHU

Le Comité National de Coordination de la Recherche (CNCR) a souhaité confier à M. Christophe MISSE, Directeur du Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD) de l'AP-HP, l'animation d'un groupe de travail consacré aux Départements Hospitalo-Universitaires (DHU).

Compte tenu de l'attention portée par de nombreux CHU à ces nouvelles entités et aux appels à projets lancés récemment en Ile-de-France en vue de labelliser des DHU, il apparaissait en effet utile de définir de grands principes directeurs, des éléments de doctrine, susceptibles d'être partagés par l'ensemble des CHU, afin de garantir la cohérence du modèle au plan national.

Le Groupe de travail DHU, placé sous l'égide du CNCR, a donc reçu les objectifs suivants :

- ▶ préciser le concept de DHU ;
- ▶ élaborer des recommandations à destination des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) souhaitant mettre en place des Départements Hospitalo-Universitaires (DHU).

Le groupe de travail a pu aboutir à une position consensuelle concernant tant la définition du concept de DHU que l'élaboration de vingt recommandations, organisées autour de sept grands axes, destinées aux CHU souhaitant mettre en place des

DHU. Les vingt recommandations définies par le groupe de travail entendent ainsi préserver les exigences essentielles du modèle DHU. Ces orientations pourraient par ailleurs être prises en compte par les pouvoirs publics dans l'objectif de la reconnaissance de ce modèle au plan national, au sein des CHU.

La composition du groupe de travail devait être nécessairement resserrée, mais la plus représentative possible des différentes fonctions exercées par les membres du CNCR : aux côtés de représentants des conférences de Directeurs Généraux, Présidents de CME de CHU et Doyens de faculté de médecine, ont été désignés, en raison de leur expertise, des personnalités qui avaient fait part de leur intérêt pour ce sujet.

Les conclusions du groupe de travail ont été présentées à l'Assemblée Générale du CNCR le vendredi 21 septembre dernier, et largement diffusées ■



© Yuri Arcurs

Les DHU :

# POINT SUR LE 2<sup>e</sup> APPEL À PROJETS DHU

## ET SUR L'ORGANISATION DE LA PROCÉDURE D'ÉVALUATION DES PROJETS

Le 2<sup>e</sup> appel à projets DHU a été lancé le lundi 30 avril 2012. 24 dossiers ont été déposés : 13 dossiers avaient déjà été déposés au premier appel à projets DHU et 11 dossiers peuvent être considérés comme de nouveaux projets.

### Calendrier du 2<sup>e</sup> appel à projets DHU :

- ▶ lancement du 2<sup>e</sup> appel à projets : lundi 30 avril 2012
- ▶ date limite pour l'envoi des résumés des projets : vendredi 15 juin 2012
- ▶ date limite de réception des dossiers : lundi 17 septembre 2012
- ▶ réunion du comité de pilotage de l'évaluation : mercredi 26 septembre 2012 (10h00 – 16h00)
- ▶ expertise des dossiers : du lundi 1<sup>er</sup> octobre au jeudi 15 novembre 2012
- ▶ transmission des projets et des expertises au jury : avant le jeudi 20 décembre 2012
- ▶ réunion du jury (audition des porteurs de projet) : du mardi 15 au jeudi 17 janvier 2013
- ▶ comité de labellisation des DHU : avant la fin du mois de janvier 2013
- ▶ réunion du CRMBSP : jeudi 24 janvier 2013

La mission confiée à M. le Pr. J.F. DHAINAUT en qualité de président du Comité de Pilotage de l'Évaluation (COFIL) lors du 1<sup>er</sup> appel à projets a par ailleurs été reconduite dans le cadre du 2<sup>e</sup> appel à projets DHU : une lettre de mission signée par M. le Pr. M. HUMBERT, président du CRMBSP, a été adressée à M. le Pr. J.F. DHAINAUT le 25 mai 2012.

M. le Pr. J.F. DHAINAUT a constitué un nouveau comité de pilotage de l'évaluation, composé de 7 personnalités. Ce comité s'est réuni le 26 septembre dernier et a élaboré une liste d'experts et désigné les personnalités qui constitueront le jury international. Ce jury international, composé de 9 membres, se réunira du mardi 15 au jeudi 17 janvier 2013. L'ensemble des

personnalités qui portent les 24 dossiers de DHU déposés au 2<sup>e</sup> appel à projets sera auditionné par le jury.

Une réunion de travail associant les représentants de l'ensemble des institutions concernées par l'appel à projets DHU (universités, organismes de recherche, AP-HP) a été organisée dans les locaux de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (AVIESAN) le jeudi 29 novembre dernier, afin de présenter la liste des dossiers déposés et la composition du jury, de préciser le calendrier de l'évaluation des projets et d'arrêter les modalités de prise en charge des dépenses liées à la procédure de sélection des projets de DHU ■

### Composition du Comité de Pilotage de l'Évaluation (2<sup>e</sup> appel à projets DHU)

**Jean-François DHAINAUT**, Président

**Patrick CHAUVEL**, neurologie, Marseille

**Pierre DOMINGUES**, DOS-SANTOS, cardiologie, Bordeaux

**Nicolas GLEICHENHAUS**, immunologie, Nice

**Patrick PESSAUX**, chirurgie, Strasbourg

**Jean SIBILIA**, médecine interne, Strasbourg

**Bart STAELS**, endocrinologie, Lille

## Les 24 dossiers déposés en réponse au 2<sup>e</sup> appel à projets DHU

Projet	Investigateur principal	GH	Service	Université	Acronyme	Titre projet
DHU12001	Vialle Raphaël Voit Thomas	Hôpitaux universitaires Est Parisien (Armand Trousseau)	Chirurgie Orthopédique et Réparatrice de l'Enfant	UPMC	MAMUTH	Musculoskeletal Diseases and Innovative Therapy (Maladies Musculo-Squelettiques et Innovations Thérapeutiques)
DHU12002	Bougnères Pierre	Hôpitaux universitaires Paris Sud (Bicêtre)	Endocrinologie de l'enfant	Paris Sud	EndoGene	"ENDOGENE" PROJECT: building a strong coordinated program of genomic medicine, research and education in gene therapy and endocrinology
DHU12003	Koskas Fabien	Hôpitaux universitaires Pitié Salpêtrière - Charles Foix (Pitié-Salpêtrière)	Chirurgie Vasculaire	UPMC	TMC	Medical and Surgical engineering Technologie Médico-Chirurgicale
DHU12004	Menasché Philippe	Hôpitaux universitaires Paris Ouest (HEGP)	Chirurgie Cardio-vasculaire	Paris Descartes	-	Common and Rare Arterial Diseases
DHU12005	Mohty Mohamad	Hôpitaux universitaires Pitié Salpêtrière - Charles Foix (Pitié-Salpêtrière)	Hématologie clinique	UPMC	-	Transplantation, Cellular Therapy, and Molecular Abnormalities in Hematological Malignancies (Transplantation, Thérapie Cellulaire et Anomalies Moléculaires des Hémopathies)
DHU12006	Denoyelle Françoise	Hôpital universitaire Necker - Enfants malades	Centre de Référence des Malformations ORL Rares	Paris Descartes	PHANEM	Head and Neck Malformations in Children: Integrated care and therapeutic innovations (Malformations tête et cou de l'enfant : soins intégrés et innovation thérapeutique)
DHU12008	Duclos-Vallée Jean-Charles	Hôpitaux universitaires Paris Sud (Paul Brousse)	Centre Hépato-Biliaire	Paris Sud	HEPATINOV	HEPATINOV
DHU12009	Valla Dominique	Hôpitaux universitaires Paris Nord Val-de-Seine (Beaujon)	Hépatologie	Paris Diderot	UNITY	Adressing Unmet Needs for Innovation in HepaTology and Gastroenterology
DHU12010	Kalamarides Michel	Hôpitaux universitaires Pitié Salpêtrière - Charles Foix (Pitié-Salpêtrière)	Chirurgie Neuro-Sensorielle	UPMC	SYMPHONY	Surgical skull base diseases, neurosensory preservation and rehabilitation (Prise en charge des pathologies de la base du crâne, préservation et réhabilitation neuro-sensorielle)
DHU12011	Lofaso Frédéric	Hôpitaux universitaires Paris Ile de France Ouest (Raymond Poincaré)	Physiologie-Explorations Fonctionnelles	UVSQ	HandiMedEx	Handicap Medical Excellence
DHU12012	Yazdanpanah Yazdan	Hôpitaux universitaires Paris Nord Val-de-Seine (Bichat - Claude Bernard)	Maladies Infectieuses et tropicales	Paris Diderot	PTT-ID	Prevention, Testing and Treatment strategies in Infectious Diseases The case of HIV and multiresistant bacteria
DHU12013	Mariette Xavier	Hôpitaux universitaires Paris Sud (Bicêtre)	Rhumatologie	Paris Sud	IBIS	
DHU12015	Trouvin Jean-Hugues	AGEPS	Dpt Innovation Pharmaceutique	Paris Descarte - Paris Diderot	iTOP	Innovation pour une Thérapeutique Optimisée et Personnalisée
DHU12016	Adnot Serge Derumeaux Geneviève	Hôpitaux universitaires Henri Mondor (Henri Mondor)	Physiologie-Explorations Fonctionnelles - Société Française de Cardiologie	UPEC	A-TVb	Ageing Thorax-Vessels-Blood
DHU12017	Rosmorduc Olivier	Hôpitaux universitaires Est Parisien (Saint-Antoine)	Hépatologie	UPMC	InCaDi	Multidisciplinary Therapeutic Innovation for Digestive Tract Cancer
DHU12018	Breban Maxime	Hôpitaux universitaires Paris Ile de France Ouest (Ambroise Paré)	Rhumatologie Immuno-Hématologie	UVSQ	RAPIDE-os	Articular Risk-Inflammatory and Degenerative Diseases-Environmental Risk-Health ObeSity (Risque Articulaire-Pathologies Inflammatoires et Dégénératives-Environnement-Obésité)
DHU12019	Cosson Emmanuel	Hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis (Jean Verdier)	Diabétologie-Endocrinologie-Nutrition	Paris Nord	OBE Care	Obesity and its complications: improving phenotyping, care and prevention
DHU12020	Leboyer Marion	Hôpitaux universitaires Henri Mondor (Henri Mondor)	Psychiatrie	UPEC - UPMC	PEPSY	PErsonalised neurology and PSYchiatry
DHU12023	Clément Olivier	Hôpitaux universitaires Paris Ouest (HEGP)	Radiologie	Paris Descartes	-	QUANTITATIVE IMAGING BIOMARKERS
DHU12024	Mariani Jean	Hôpitaux universitaires Pitié Salpêtrière - Charles Foix (Charles Foix)	Explorations Fonctionnelles du sujet âgé	UPMC	FAST	Fight against Ageing and Stress
DHU12025	Boitard Christian	Hôpitaux universitaires Paris Centre (Hôtel Dieu)	Endocrinologie et maladies métaboliques Diabétologie	Paris Descartes	AUTHORS	Autoimmune and hormonal diseases
DHU12026	Rigaud Anne-Sophie	Hôpitaux universitaires Paris Centre (Broca)	Gérontologie 2	Paris Descartes - Paris Diderot	ESPAS	"SPACE for Teaching, Care and Research on frailty in older adults"
DHU12028	Ville Yves	Hôpital universitaire Necker - Enfants malades	Gynécologie-Obstétrique	Paris Descartes	MIKADO	Multidisciplinary integrated knowledge and care in congenital abnormalities: from diagnosis to long-term outcome (approche multidisciplinaire intégrée de la connaissance des anomalies congénitales et de leur prise en charge depuis le diagnostic prénatal jusqu'à l'adolescence)
DHU12029	Dougados Maxime	Hôpitaux universitaires Paris Centre (Cochin)	Pôle ostéoarticulaire	Paris Descartes - Paris Diderot - Paris Nord	RDMs	Rheumatic and Musculoskeletal Diseases

# LA LOI RELATIVE AU RENFORCEMENT DE LA SÉCURITÉ SANITAIRE DU MÉDICAMENT

## ET DES PRODUITS DE SANTÉ<sup>1</sup> : IMPACTS SUR LES RELATIONS AVEC LES ENTREPRISES DES PRODUITS DE SANTÉ

Lauren DEMERVILLE

La loi du 29 décembre 2011 constitue la réponse apportée par le législateur français pour réformer le système de santé, dans un climat de suspicion sur le médicament à usage humain.

### Quatre sujets sont au cœur de cette réforme :

- ▶ la transparence des liens d'intérêts ;
- ▶ la gouvernance des produits de santé ;
- ▶ le médicament à usage humain ;
- ▶ le dispositif médical (dans une moindre mesure).

En matière de partenariat de recherche, les dispositions concernant la transparence des liens d'intérêts impactent directement les relations entre les établissements et professionnels de santé, et les entreprises intervenant dans le domaine des produits de santé<sup>2</sup>.



© nikésidoroff

Le droit français comprenait déjà des dispositions concernant les liens d'intérêts ; la loi du 29 décembre 2011 est venue les compléter, notamment en ce qui concerne les avantages consentis par les entreprises.

Deux mesures principales<sup>3</sup> poursuivent cet objectif de transparence :

- ▶ **l'obligation de rendre publique l'existence des conventions que les entreprises**

### concluent avec l'ensemble des intervenants dans le domaine de la santé<sup>4</sup>

(les professionnels de santé, les associations de professionnels de santé, les étudiants se destinant aux professions de santé, les associations et groupements représentant les professionnels de santé, les associations de patients, les établissements de santé, les fondations, les sociétés savantes et les sociétés ou organismes de conseil intervenant dans le secteur des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et à finalité cosmétique ou prestations associées, les entreprises éditrices de presse, les éditeurs

de services de radio ou de télévision et les éditeurs de services de communication au public en ligne, les éditeurs de logiciels d'aide à la prescription et à la délivrance, les personnes morales assurant la formation initiale des professionnels de santé ou participant à cette formation).

Un décret doit intervenir pour préciser la nature des informations devant être rendues publiques, les délais, modalités de publication et d'actualisation, ainsi que les conditions d'association des instances ordinaires à cette démarche.

Néanmoins, toutes les conventions conclues à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2012 doivent être rendues publiques depuis le 1<sup>er</sup> août 2012.

A ce jour, ce décret n'a pas encore été publié, ce qui rend difficile l'application de ces dispositions, faute d'indication quant au contenu des informations à publier.

- ▶ **l'extension du dispositif « anti-cadeaux »<sup>5</sup> :**

la loi rappelle l'interdiction faite aux entreprises de procurer des avantages aux professionnels de santé, et l'étend aux étudiants se destinant à ces professions, ainsi qu'aux associations les représentant.

La dérogation existant en matière d'activité de recherche ou d'évaluation scientifique est maintenue, sauf pour les associations. Cela conduit à interdire la conclusion de conventions en matière de recherche ou d'évaluation scientifique avec les associations représentant les professionnels de santé.

Il semblerait que l'absence de dérogation en matière de recherche pour les associations soit un oubli du législateur, dont la volonté était d'unifier le régime de l'interdiction et des dérogations à tous les intervenants.

Se pose aussi la question de la définition de la notion d'« associations représentant les professionnels de santé », qui pourrait utilement être précisée par décret ■

1. Loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé

2. Entreprises produisant ou commercialisant des produits de santé ou assurant des prestations associées à ces produits

3. Article 2 de la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011

4. Cf. article L. 1453-1 du code de la santé publique

5. Cf. article L. 4113-6 du code de la santé publique

6. Avantages en nature ou en espèces, sous quelque forme que ce soit, de façon directe ou indirecte



© Fotolia

# NORMALISATION ET INNOVATION : QUELLE RELATION ?

Björn FAHLGREN, Ingénieur biomédical, Chargé de mission au Pôle Innovation et Veille Technologique-CEDIT,  
Président du Comité Stratégique Santé et Action Sociale de l'AFNOR  
Avec l'appui de l'équipe du PIVT-CEDIT : Alexandre BARNA, Emmanuel CHARPENTIER, Marc VANICATTE

## ► INTRODUCTION

Le mot « norme » fait penser à des règles, des limites et des contrôles restrictifs plus qu'à l'innovation. En effet, nombreux sont les articles posant la question de la réglementation en tant qu'obstacle à l'innovation. Pourtant les normes accompagnent, généralement harmonieusement, le passage de la recherche à l'invention puis à l'innovation dans l'ensemble des domaines de la santé, et particulièrement dans le cas des dispositifs médicaux. Dans la mesure où la réglementation européenne des dispositifs médicaux s'appuie en grande partie sur des normes, cet article tente de donner un éclairage de leur effet sur l'innovation.

## ► QU'EST-CE QU'UNE NORME ?

Différentes « normes » servent de référence dans la société : juridiques, morales ou sociales. Pour les besoins de l'article, nous ne mentionnerons que les normes ayant fait l'objet d'une procédure publique de consensus avant la publication et qui sont préparées par un organisme de normalisation<sup>1</sup> avec la définition suivante<sup>2</sup> :

*« Document, établi par consensus<sup>3</sup> et approuvé par un organisme reconnu, qui fournit, pour des usages communs et répétés, des lignes directrices ou des caractéristiques, pour des activités ou leurs résultats, garantissant un niveau d'ordre optimal dans un contexte donné. »*

De manière générale, les normes sont des documents de référence techniques qui fournissent des lignes directrices sur la conception, l'utilisation ou la performance notamment des produits, des services, des méthodes d'essais, des processus, des questions de compatibilité et de vocabulaire.

Certaines normes (horizontales) sur des sujets tels que la gestion des risques ou les systèmes de management de la qualité sont applicables à l'ensemble des dispositifs médicaux quels qu'ils soient, tandis que d'autres normes (verticales) ne sont applicables qu'à un seul type de dispositif. Entre les deux on trouve des normes relatives à



certaines catégories de dispositifs telles que les normes relatives à la stérilisation.

La préférence est habituellement donnée aux normes orientées performance, qui établissent des objectifs sans fixer les moyens pour les atteindre afin de ne pas faire obstacle à l'innovation. La révision des normes est envisagée tous les cinq ans.

## ► LE RÔLE PARTICULIER DES NORMES DANS LE DOMAINE DES DISPOSITIFS MÉDICAUX.

Dans le système réglementaire européen, les normes sont d'utilisation volontaire mais constituent le principal moyen de démonstration de conformité des dispositifs avant leur mise sur le marché. Il est à noter que la normalisation européenne est dans les faits largement alignée sur les travaux internationaux.

Il est difficile de déterminer le nombre exact de normes internationales relatives aux dispositifs médicaux mais elles seraient de l'ordre de 1000. Notons, à titre de comparaison, que la Global Medical Device Nomenclature (GMDN) comporte environ 20000 termes génériques relatifs aux dispositifs médicaux. La plupart des dispositifs médicaux ne sont pas couverts par une norme spécifique mais tous les dispositifs sont du ressort de plusieurs normes horizontales.

1. Organisme de droit privé dont les normes sont d'application volontaire

2. La définition d'une norme est donnée par le guide ISO/CEI « Normalisation et activités connexes - Vocabulaire général »

3. Le consensus n'implique pas l'unanimité

## ► LES NORMES CONTRIBUENT-ELLES À L'INNOVATION ?

L'exemple des différents domaines d'activité montre que l'utilisation de normes peut constituer un avantage en termes de sécurité, de performance, de délai de développement et de mise sur le marché ainsi que de coût pour les parties concernées. Pour cela, il faut que la conformité aux normes inspire confiance envers la sécurité et la performance des produits et des pratiques testés et appréciés.

Les principales normes relatives aux dispositifs médicaux sont applicables dès le début de la conception d'un nouveau dispositif. Il est donc utile d'établir une stratégie réglementaire et normative dès que possible dans le processus d'innovation ; cette stratégie est à intégrer avec la stratégie de développement clinique visant à obtenir la prise en charge des dispositifs.

Certaines normes incitent les concepteurs à utiliser la recherche sur des nouveaux matériaux, les processus de fabrication, etc. afin d'atteindre des seuils de sécurité et de performance pour leur dispositif.

D'autres normes contribuent directement au processus d'innovation, telles que la norme Européenne harmonisée NF 14155 « Investigation clinique des dispositifs

médicaux pour sujets humains – Bonnes pratiques cliniques» et la norme NF 9001 «Systèmes de management de la qualité – Exigences», utilisée pour le management de la qualité des essais cliniques. Ces normes soutiennent et facilitent le développement et l'évaluation préclinique et clinique des dispositifs médicaux. Dans bon nombre de cas, les préconisations des normes en termes d'évaluation clinique ne semblent pas conçues pour montrer le bénéfice clinique pour les patients par rapport aux alternatives ; ce bénéfice doit être vérifié sur le terrain à travers des études et une évaluation clinique rigoureuse.

Un autre exemple où la norme tente d'accompagner l'innovation est celui du biomimétisme, où l'homme trouve des applications utiles selon des «principes de conception» déjà existant dans la nature. Les travaux naissant de normalisation permettront de jeter des bases communes pour les développements futurs.

### ► MOT DE LA FIN

La norme est un outil permettant d'obtenir des gages de sécurité et de performance des dispositifs médicaux. Il s'agit d'un outil flexible ce qui est à la fois une force, car ne faisant pas obstacle à l'innovation, et une faiblesse, de par la difficulté de comprendre dans le détail l'étendue des garanties. Des exemples de sujets normés tels que la sécurité électrique, les alliages pour les implants articulaires, la fiabilité des logiciels ou encore l'ergonomie, montrent que les normes peuvent largement contribuer à assurer la sécurité et la performance des nouveaux dispositifs et en ce sens favoriser l'adoption de l'innovation.

Puisque l'innovation dans le domaine de la santé devrait se traduire par un bénéfice supplémentaire par rapport aux alternatives, pour le patient ou pour la société, les normes doivent s'accompagner d'une évaluation clinique rigoureuse permettant de montrer le bénéfice de ces dispositifs sur le terrain ■

### Liens utiles:

- ▶ AFNOR <http://www.afnor.org/>
- ▶ ISO <http://www.iso.org>
- ▶ CEI <http://www.iec.ch>
- ▶ UIT <http://www.itu.int>

## Quelques suggestions de lecture

Pour mieux cerner les avantages et inconvénients ou connaître les aspects formels de la normalisation, la relation à l'innovation ou les normes particulièrement importantes dans le domaine de la santé, quelques références complémentaires sont proposées.

### **Parler normes couramment. L'essentiel.**

<http://groupe.afnor.org/animation-parler-normes/parler-normes.html>

### **Un article sur la relation entre normes et innovation par l'actuel directeur général de l'AFNOR, qui décrit notamment la relation entre la propriété intellectuelle et la norme.**

PEYRAT Olivier, «*Les apports de la normalisation à l'innovation*», Revue internationale et stratégique, 2006/3 N°63, p. 127-132. DOI : 10.3917/ris.063.0127.

### **Le fondement de la normalisation en France**

Décret n° 2009-697 du 16 juin 2009 relatif à la normalisation.

### **Le fondement de la normalisation au niveau Européen.**

Directive 98/34/CE du Parlement européen et du Conseil, du 22 juin 1998, prévoyant une procédure d'information dans le domaine des normes et des réglementations techniques.

### **Une norme d'importance évidente pour la recherche clinique.**

NF EN ISO 14155 Mai 2012 «*Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains – Bonnes Pratiques Cliniques*».

### **Probablement la norme la plus connue au monde.**

NF EN ISO 9000 Systèmes de management de la qualité – Principes essentiels et vocabulaire

### **L'une des deux normes de processus majeures dans le domaine des dispositifs médicaux**

ISO/IEC 13485 Dispositifs médicaux – Systèmes de management de la qualité – Exigences à des fins réglementaires.

### **L'une des deux normes de processus majeures dans le domaine des dispositifs médicaux**

ISO/IEC 14971 Dispositifs médicaux – Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux.

### **Référentiel pour l'accréditation des laboratoires de biologie médicale**

NF EN ISO/CEI 17025 «Exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais».

### **La norme parapluie qui constitue le point de départ pour l'évaluation biologique.**

ISO 10993-1:2003 «Evaluation biologique des dispositifs médicaux – Part 1: Evaluation et Essais».

Les autres parties de la norme (20 documents) concernent différents types de toxicité.

### **La norme générale "parapluie" pour les équipements électro-médicaux.**

IEC 60601-1:1988 «Equipment Electro-médical\* – Partie 1: Exigences générales de sécurité.»

### **La norme relative à l'ergonomie, le facteur humain et l'interface homme/machine pour utiliser des synonymes.**

IEC 62366:2007 Dispositifs médicaux – Application de l'ingénierie de l'aptitude à l'utilisation aux dispositifs médicaux.



## Nouvelle ressource en ligne : Web of Science

Depuis la rentrée, l'AP-HP a souscrit l'abonnement au **Web of Science**, base internationale multidisciplinaire de données bibliographiques produite par Thomson Reuters.

C'est un outil de référence pour les études bibliométriques et la base de calcul des statistiques internationales sur les publications scientifiques.

Cette base de données s'est imposée en bibliométrie notamment grâce à plusieurs caractéristiques :

elle couvre plus de 12 000 revues internationales de différents domaines et plus de 150 000 actes de colloques (Conference Proceedings), dont le dépouillement intégral (« cover to cover ») est assuré. Ces revues sont sélectionnées sur les critères de leurs règles éditoriales et de leur niveau de visibilité internationale évalué par l'analyse de citations.

Elle enregistre toutes les affiliations des auteurs et, depuis peu, des liens entre les auteurs et les affiliations. Ceci permet d'étudier les réseaux de partenariats et de collaborations scientifiques à l'échelle nationale et internationale. Depuis 2008, les Remerciements sont également capturés ce qui permet d'identifier les informations concernant des financements.

Enfin, **Web of Science** indexe toutes les références citées permettant d'effectuer des recherches ou de naviguer à travers les citations, mais aussi de comptabiliser les citations reçues. A l'origine c'est une idée innovante d'Eugène Garfield qui, dans les années 50, a proposé de référencer les bibliographies des articles scientifiques et a posé les bases du Science Citation Index, ancêtre de l'actuel **Web of Science**. Cet outil changeait la façon de chercher l'information, il permettait d'évaluer l'impact d'un travail de recherche, de repérer les tendances scientifiques, de retracer l'histoire des idées et des découvertes scientifiques.

C'est seulement depuis quelques années que la base **Scopus** (Elsevier) rivalise avec **Web of Science** qui était resté pendant plusieurs décennies l'unique source de matière première pour les études bibliométriques. Aujourd'hui la base est dotée d'une large panoplie d'outils de visualisation et d'analyse apportant une aide pour identifier les experts, les collaborations ou encore trouver les articles à forte audience.

Il faut ajouter que Thomson Reuters exploite ces données afin de produire des outils analytiques connexes et des recueils de statistiques dont le plus connu est **Journal Citation Report** (JCR), également accessible via l'interface du **Web of Knowledge**, portail d'accès unifié de l'ensemble des ressources électroniques de l'éditeur.

**<http://webofknowledge.com> est accessible depuis tous les postes informatiques connectés au réseau de l'AP-HP.**

Des séances de démonstration ou de formation peuvent être proposées à la demande ■

**CONTACT : LESYA BAUDOIN** / [lesya.baudoin@sls.aphp.fr](mailto:lesya.baudoin@sls.aphp.fr) / Tél. 01 44 84 77 65

# ZOOM SUR LES PUBLICATIONS DU SEMESTRE

## RÉFLEXIONS SUR L'ÉTUDE PHARE : PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE RÉSISTANTE.

Pr. Guillaume BOBRIE<sup>1</sup>, Pr. Gilles CHATELLIER<sup>2</sup>

L'hypertension artérielle (HTA) principal facteur de risque cardio-vasculaire (CV) est fréquente : elle concernerait 13 à 15 millions d'adultes en France. Les recommandations de prise en charge de l'HTA ont préconisé d'atteindre sous traitement médicamenteux des cibles de pression artérielle (PA) < à 140/90 mmHg, voire < à 130/80 mmHg chez les patients atteints de diabète ou de maladie rénale chronique. Les patients ayant une HTA essentielle sont considérés comme ayant une HTA résistante (HR) si les objectifs tensionnels ne sont pas atteints, malgré l'observance d'un traitement comportant trois médicaments anti-hypertenseurs à doses optimales, dont un diurétique. Cette situation concernerait 10 à 25% des hypertendus, ce qui est d'autant plus dommageable que le niveau tensionnel obtenu sous traitement est le principal facteur du pronostic CV.

La reconnaissance de la fréquence et de la sévérité de l'HR a encouragé de nouvelles stratégies thérapeutiques utilisant des combinaisons de médicaments disponibles, en l'absence de tout nouveau médicament antihypertenseur ciblant de nouvelles voies. La balance sodée et le niveau d'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) sont au centre de la régulation normale de la PA et des contre-régulations en réponse à un médicament antihypertenseur. On peut donc interpréter la résistance au traitement antihypertenseur comme la conséquence d'une balance sodée positive ou d'un blocage insuffisant du SRAA.

Nous avons donc bâti une étude randomisée, contrôlée, chez des patients atteints d'HR essentielle, comparant, sur une période de 3 mois, l'efficacité et la tolérance de 2 stratégies d'intensification du blocage séquentiel du néphron (BSN) ou du SRAA (BSSRAA) en association à une trithérapie standardisée comportant un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (irbésartan 300 mg), un thiazidique (hydrochlorothiazide 12,5 mg), et un bloqueur des

canaux calciques (amlodipine 5 mg). Le BSN consistait à augmenter progressivement la déplétion sodée en ajoutant par étapes successives trois diurétiques à faible dose (spironolactone 25 mg, puis furosémide 20 à 40 mg, et enfin amiloride 5 mg), qui agissent sur des segments de néphron différents de celui du thiazidique. Le BSSRAA consistait à renforcer le blocage du SRAA par étapes successives en ajoutant un inhibiteur de l'enzyme de conversion (ramipril 5 à 10 mg) puis un bêta-bloquant (bisoprolol 5 à 10 mg) pour diminuer la concentration plasmatique de la rénine.

À la fin de l'étude, la baisse de PA systolique/diastolique ambulatoire de 24h par rapport au niveau initial a été de 18/10 mmHg dans le groupe BSN et de 7/6 mmHg dans le groupe BSSRAA : la différence moyenne entre les 2 groupes, ajustée sur le niveau initial, a été de 10/4 mmHg (IC 95%: 6-14/2-6;  $p < 0,0001$  /  $p = 0,0009$ ) en faveur du groupe BSN. La normalisation tensionnelle (moyenne diurne ambulatoire de PA < 135/85 mmHg) a été obtenue chez 58% dans le groupe BSN et 20% dans le groupe BSSRAA ( $p < 0,0001$ ). Les arrêts d'étude pour événements indésirables liés au traitement ont été peu nombreux (BSN,  $n = 7$ ; BSSRAA,  $n = 6$ ).

Bien que la PA de tous les patients n'ait pas été contrôlée par le BSN, c'est la première fois qu'un tel taux de contrôle vérifié par mesure ambulatoire a été atteint chez des patients atteints d'HR. La stratégie du BSN utilisant de faibles doses de traitements disponibles et bon marché pourrait donc devenir la pierre angulaire du traitement de l'HR.

Cette étude a été financée par le PHRC, dont la thématique était dédiée aux situations cliniques de résistance au traitement. Elle a pu être menée à bien, être publiée dans un journal spécialisé, et accompagnée d'un éditorial plutôt flatteur. À distance de sa finalisation, deux faits pratiques méritent à notre avis d'être soulignés :

- ▶ bien que l'HR soit fréquente, et le recrutement de notre service spécifiquement dédié à cette situation, le recrutement fut lent. Ce n'est que par une analyse hebdomadaire exhaustive des dossiers de tous les patients hospitalisés par les médecins du service, que nous avons pu identifier les patients potentiellement incluables et leur proposer de participer au protocole. Nous avons poursuivi cette méthode efficace de sélection pour identifier les patients susceptibles de participer aux études actuellement en cours dans notre service ;
- ▶ l'acceptation de l'étude pour publication a été difficile. La principale critique des différents reviewers, récurrente lors des soumissions successives, portait sur le choix des antihypertenseurs utilisés, le choix des posologies et leur ordre d'introduction dans le protocole, « défaut » non accessible à la correction. Cette difficulté reflète l'absence de données probantes sur cette thématique, une situation fréquente qui n'est sans doute pas propre au domaine de l'HTA. Notre équipe en tient désormais compte pour ses nouveaux protocoles et choisit les posologies et l'ordre d'introduction des médicaments conseillé dans les recommandations les plus récentes, plutôt que ceux lui paraissant les meilleurs sur la base de ses propres travaux ■

**Référence :** Journal of Hypertension 2012, 30:000-000. Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Clinical Investigation Centre 9201, Inserm CIE4, Inserm U970 and Université Paris-Descartes, Paris, France. Correspondence to Docteur Guillaume Bobrie, Service de Médecine Vasculaire et Hypertension Artérielle, Hôpital Européen Georges Pompidou, 20-40 rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France. Tél.: +33 1 56 09 37 71; fax: +33 1 56 09 37 91; e-mail : guillaume.bobrie@egp.aphp.fr  
Received 6 December 2011 Revised 4 April 2012 Accepted 23 April 2012  
J Hypertens 30:000-000 \_ 2012 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.  
DOI:10.1097/HJH.

1. Service de Médecine Vasculaire et Hypertension Artérielle  
2. Unité de Recherche Clinique, Hôpital Européen Georges Pompidou, 20-40 rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France. E-mail : guillaume.bobrie@egp.aphp.fr

# L'ÉVOLUTION DE LA MORTALITÉ APRÈS INFARCTUS DU MYOCARDE

Synthèse d'interviews du Pr. DAUCHIN et du Dr PUYMIRAT

Baisse spectaculaire de la mortalité de l'infarctus entre 1995 et 2010 en France. Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité à l'échelle mondiale, et la seconde en France. L'infarctus du myocarde (crise cardiaque) est la principale cause de mortalité cardiovasculaire. En France, environ 60 000 personnes sont hospitalisées chaque année pour un infarctus du myocarde.

Une étude présentée le 27 août en hotline lors du congrès de la Société Européenne de Cardiologie, à Munich, révèle une baisse spectaculaire de la mortalité des malades hospitalisés pour une crise cardiaque entre 1995 et 2010.

L'étude, présentée par le Pr. Nicolas DANCHIN (Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), et publiée simultanément dans le Journal of the American Medical Association (JAMA), rapporte les résultats constatés dans 4 enquêtes nationales françaises, menées pendant une période d'un mois, tous les 5 ans depuis fin 1995 (USIC 1995, USIK 2000, Fast-MI 2005, Fast-MI 2010). La mortalité a baissé des deux-tiers, passant de 13,7% en 1995 à 4,4% en 2010. (Figure 1) Cette baisse de mortalité s'accompagne de profonds changements, à la fois de la population victime d'un infarctus et de sa prise en charge. Ainsi, la moyenne d'âge a baissé de 3 ans pendant cette période, en raison d'une augmentation marquée de la proportion des victimes jeunes : ainsi, chez les femmes, les moins de 60 ans sont de plus

en plus fréquemment touchées (la proportion des moins de 60 ans a doublé, de 12% à 25,5%). Cette augmentation est parallèle à une augmentation considérable de la proportion de fumeuses 37% en 1995, 73% en 2010. Le comportement des malades a également changé, avec un raccourcissement très sensible du délai d'appel après les premiers symptômes d'infarctus qui passe de 120 à 74 minutes, et l'utilisation du SAMU comme premier recours a plus que doublé entre 2000 (23% des patients) et 2010 (49%). Le regroupement des structures hospitalières a permis aux centres d'avoir une plus grande pratique du traitement des patients faisant un infarctus (en 1995, les centres traitent 5 patients par mois en moyenne et ce chiffre est passé à presque 9 en 2010).

En parallèle, les traitements destinés à déboucher l'artère responsable de l'infarctus, et en particulier l'angioplastie, sont de plus en plus employés, passant de 49% en 1995 à 75% en 2010 ; de même, on constate au fil du temps une meilleure prescription des médicaments recommandés au stade aigu d'un infarctus.

Ainsi, commente le Dr PUYMIRAT (Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), premier signataire de l'article du JAMA, « la mortalité de cet accident grave qu'est une crise cardiaque a diminué des 2/3 en l'espace de 15 ans ; ces progrès spectaculaires ne sont pas liés à une seule cause, mais bien à un ensemble de facteurs, dont le changement de typologie de la population des victimes,

et une amélioration globale de la prise en charge ; la baisse de mortalité n'est pas uniquement imputable à une meilleure utilisation des traitements destinés à rouvrir l'artère bouchée, comme en atteste le fait que celle-ci baisse considérablement, que ces traitements aient été utilisés ou non ». Figure 2.

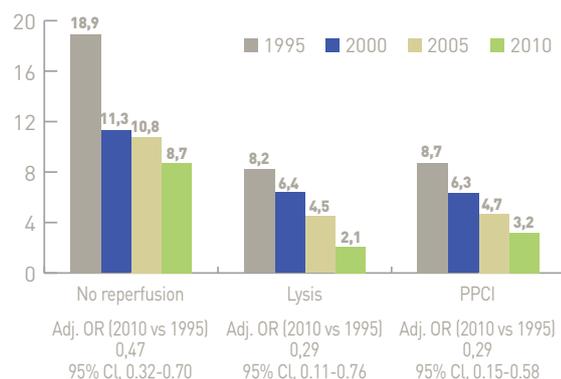
Par ailleurs, le Pr. DANCHIN relève que « la collaboration de l'ensemble des centres de cardiologie français, hôpitaux généraux, CHU et cliniques privées, favorisée par l'implication de la Société Française de Cardiologie depuis 2005, et l'Unité de recherche Clinique de l'Est Parisien (URC-EST, Pr. Simon, Hôpital Saint Antoine, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris) a été remarquable, permettant de porter la recherche clinique cardiologique en France au plus haut niveau » ■

**Référence:** E. Puymirat, T. Simon, PG Steg, F. Schiele, P. Guéret, D. Blanchard, K. Khalife, P. Goldstein, S. Cattan, L. Vaur, JP Cambou, J. Ferrières, N. Danchin, on behalf of the USIK 1995, USIC 2000, FAST-MI 2005 and FAST-MI 2010 investigators. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. JAMA 2012  
Financement : Les registres USIK 1995 et USIC 2000 ont été financés par les laboratoires Roussel et Aventis. Les registres FAST-MI sont des registres de la Société Française de Cardiologie, financés par des bourses de laboratoires Pfizer et Servier (FAST-MI 2005) et des laboratoires Merck, Daiichi-Sankyo, Eli-Lilly, AstraZeneca, GSK, Novartis et Sanofi-Aventis (FAST-MI 2010) ainsi que par une bourse de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (FAST-MI 2005).

**Figure 1 : Evolution de la mortalité à 30 jours chez les patients hospitalisés pour un infarctus du myocarde en France**



**Figure 2 : Evolution de la mortalité à 30 jours en fonction des traitements utilisés en urgence pour déboucher l'artère responsable de l'infarctus**



# Rencontres d'affaires

## 2012

APinnov

## APINNOV 2012, ENCORE UN SUCCÈS !

Florence GHRENASSIA

APinnov 2012, journée de rencontres des principaux acteurs de l'innovation médicale s'est tenue le 1<sup>er</sup> juillet dernier à la Chambre de Commerce et d'Industrie de Paris, dans le magnifique cadre de l'hôtel Potocki.

APinnov a été créé en 2003 par l'Office du Transfert de Technologie & des Partenariats Industriels (OTT&PI). Depuis 12 ans, cette structure conseille stratégiquement et accompagne efficacement l'ensemble des personnels médicaux et non médicaux de l'AP-HP (hospitalo-universitaires, cliniciens, pharmaciens, biologistes, soignants et tous les agents hospitaliers) à l'origine d'une innovation obtenue dans le cadre du soin courant, d'une réflexion individuelle qui a permis le développement d'un prototype ou d'un programme de recherche individuel ou collaboratif. L'OTT&PI intervient dans la valorisation de résultats de recherches potentiellement intéressants. Pour ce faire, très tôt les innovations, les résultats sont protégés (brevets, enregistrements de savoir faire, de droits d'auteurs, etc.) et la prospection d'industriels français et étrangers est enclenchée, en vue de leur mise sur le marché permettant ainsi la valorisation et la diffusion des innovations, avec pour objectif principal un meilleur service aux patients.

Deux événements majeurs ont marqué l'édition 2012 : la remise des trophées APinnov de l'innovation et la signature du partenariat avec Biocitech, le parc technologique francilien.

Lors de la plénière matinale ont été présentés :

- ▶ Investissements « d'avenir »... l'apport de l'AP-HP dans ces nouveaux modèles économiques, par Jean-Christophe DANTONEL, Directeur du programme Santé et biotechnologies et Pascal WERNER, Directeur du

programme Financement, Investissement et Amorçage du Commissariat Général aux Investissements ;

- ▶ Les modèles de développement du sourcing de projets innovants, SATT Ile-de-France Innov avec l'intervention de Gilles RUBINSTEIN, Président de la SATT IDF Innov et le projet pilote de sourcing d'innovations que l'AP-HP met en place avec Tech2Market ;
- ▶ Le partenariat avec le Paris Région Lab faisant de l'AP-HP, source d'innovations



De gauche à droite : Laurent Arthaud, Philippe Lamoureux, Françoise Moisand, Alain Perez, Mireille Faugère, Jacques Grassi, Aranud Gobet, Michel Humbert

au service des parisiens, le terrain d'expérimentation de projets d'entreprises innovantes, présenté par Patricia SEBBAG, Directrice du développement à Paris Région Lab ;

- ▶ «Et si on brevetait le fer ?», La formidable histoire de la startup BLK Pharma présentée par Eric KONOFAL, Praticien Hospitalier, Neuropédiatre hôpital Robert Debré, créateur de la jeune entreprise BLK Pharma.

La table ronde animée par Alain PEREZ (Les Echos) avait pour objectif de présenter l'hôpital universitaire, atout pour la cross fertilisation d'idées et la création de pépites. Les recommandations du «National Advisory Council» des présidents d'universités américaines pour améliorer la commercialisation des technologies issues des laboratoires publics américains rencontrent les recommandations du Conseil Stratégique des Industries de Santé. Comment l'hôpital public peut-il développer les partenariats industriels, la formation à la propriété intellectuelle et le croisement d'idées ?

Autour de la table étaient présents : Mireille FAUGERE, Directrice Générale de l'AP-HP, Philippe LAMOUREUX, Directeur général du LEEM, Françoise MOISAND, Secrétaire générale du Réseau C.U.R.I.E., Jacques GRASSI, Directeur de l'Institut Thématique Multi organismes «Technologies pour la Santé» AVIESAN, Laurent ARTHAUD, Directeur de CDC Entreprises, Arnaud GOBET, Président Pôle de Compétitivité MEDICEN PARIS REGION et Michel HUMBERT, Directeur du Développement Commercial et de la Valorisation de l'Onera.

La fin de matinée s'est conclue par la remise des premiers Trophées de l'Innovation AP-HP décernés en partenariat avec l'INPI et la CDC Entreprises, qui ont récompensé un brevet et une start-up issus de l'AP-HP, reconnus comme particulièrement innovants.

Dans la catégorie «Start-up Espoir 2012», 45 entreprises issues d'innovations de l'AP-HP et créées entre 2009 et 2012 ont été examinées, dix ont été sélectionnées, sur le caractère scientifique innovant du projet, le modèle économique proposé et le potentiel de développement.

Trois d'entre elles ont été nommées : Carthéra (sondes ultrasons thérapeutiques / implants intra-osseux ultrasonores) créée par Alexandre CARPENTIER, Hôpital Pitié Salpêtrière ; BLK Pharma (nouveaux



traitements du TDAH – trouble du déficit de l'attention) créée par Eric KONOFAL, Hôpital Robert Debré et Profilome (procédé de détection in vitro du cancer colorectal (CCR) par marqueurs génétiques) créée par Iradj SOBHANI, Hôpital Henri Mondor.



Dans la catégorie «Brevet Prometteur 2012», 115 brevets ont été sélectionnés, tous déposés par l'AP-HP entre 2009 et 2011. Au sein de cette sélection dix brevets ont été présentés au Jury, les trois nominés étaient «Traitement de tumeurs & méningites cérébrales», Antoine CARPENTIER, Hôpital Avicenne, «Nouveau marqueur de la maladie d'Alzheimer», Jacques HUGON, Hôpital Lariboisière, et «Evaluation de malignité et prédiction d'efficacité de traitements de tumeurs», Jean-François EMILE, Hôpital Ambroise Paré.

Le Trophée «Start-up Espoir 2012» a été remis au Professeur Alexandre CARPENTIER créateur de la jeune entreprise CARTHÉRA par Philippe LAMOUREUX, Président du LEEM, et Mireille FAUGERE, Directrice Générale de l'AP-HP. Ensuite, Yves LAPIERRE, Directeur de l'INPI, et Mireille FAUGERE ont remis le Trophée «Brevet Prometteur 2012» au Professeur Antoine CARPENTIER.

Le Jury qui a procédé au choix final était présidé par le Dr Annick SCHWEBIG, PDG d'Actélium, élue de la CCI de Paris, Présidente du Groupe Biotech du LEEM et Secrétaire Générale de l'ARIIS, et composé de :

- ▶ Michel VERLHAC, Département des partenariats à la Banque Populaire Rives de Paris ;
- ▶ Patricia SEBBAG, Directrice du développement au Paris Région Lab ;
- ▶ Jean-Pierre CARDON, Responsable de l'appui aux entreprises et à la recherche à l'INPI Ile-de-France ;
- ▶ Pr. Thierry POYNARD, Chef du service d'hépatogastro-entérologie à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Université Pierre et Marie Curie et créateur de la société Biopredictive ;
- ▶ Laurent ARTHAUD, Directeur général délégué et membre du comité de direction de CDC Entreprises ;
- ▶ Frédéric ISELIN, Professeur et Directeur du centre d'entrepreneuriat et d'incubation de HEC Paris.

«Avec la mise en place de ces Trophées de l'Innovation, nous souhaitons encourager les chercheurs et porteurs de projets issus de l'AP-HP, afin de créer une nouvelle génération d'entreprises viables et pérennes», souligne Florence GHRENASSIA, Directrice de l'OTT&PI. «La visibilité médiatique et le soutien de structures variées, allant du financement à l'entrepreneuriat, en passant par la propriété intellectuelle vont leur permettre de déployer tous leurs talents et nous l'espérons, de prospérer.»

«La variété des innovations et brevets valorisés par l'AP-HP est incroyable, c'est une source diversifiée de nouveaux outils et traitements pour les futurs patients», a déclaré Annick SCHWEBIG, la présidente du Jury.

L'édition 2012 d'APinnov a permis de rassembler 480 participants, dont de nombreux industriels et représentants de structures de soutien à l'innovation (investisseurs, incubateurs, financeurs, etc.). 80 rendez-vous d'affaires ont eu lieu. De nombreux rendez vous ont d'ores et déjà permis la signature de partenariats. D'autres ont permis la mise en place de projets de licences.

Cette année, en complément des rendez-vous «one-to-one», les acteurs clés, industriels, partenaires financiers, conseillers en propriété intellectuelle, incubateurs, pôles de compétitivité, universités, ont rencontré



©F. Marin/AP-HP

Mireille FAUGÈRE et Jean François BOUSSARD signent l'accord de partenariat entre l'AP-HP et Biocitech.

les porteurs de projets de l'AP-HP sur le «Village APInnov» qui s'est ouvert convivialement à l'issue d'une matinée de conférences. Dans les salons de l'hôtel Potocki, 20 partenaires exposaient aux participants les services qu'ils apportent aux porteurs de projets innovants pour les aider à créer leur entreprise, la financer, la manager, l'incuber ou monter des projets en partenariats avec des équipes cliniques. Etaient présents : CDC Entreprises, INPI, Institut de la Vision, Biocitech, Medicen, Novagraaf, Cabinet Ores, Agoranov, Centre d'Entrepreneuriat et d'Innovation d'HEC Paris, Paris Biotech Santé, Gonopode, Campus Cancer et Communauté d'Agglomération Plaine Centrale du Val de Marne.

Les tables rondes, les trophées, les rendez-vous d'affaires, la signature du partenariat, ont eu un énorme succès.

Tous les partenaires de l'Office du Transfert de Technologie & des Partenariats Industriels ont d'ores et déjà pris rendez-vous pour les 10<sup>es</sup> rencontres qui auront lieu en juin 2013... avec plus d'ampleur encore pour cet événement qui s'adresse désormais directement aux partenaires industriels de l'AP-HP.

D'ici là l'AP-HP est déjà en route pour la mise en place des différents programmes prévus avec les partenaires de l'AP-HP présents lors de cette 9<sup>e</sup> édition :

- ▶ mise en place du partenariat avec la SATT IDF Innov et finalisation des conventions avec les IHU,
- ▶ lancement du programme de sourcing d'innovations au sein de l'AP-HP avec Tech 2 Market,
- ▶ mise en place d'un «term sheet» de lancement de projets innovants en santé à travers le Paris Région Lab,
- ▶ création d'une commission spécifique «valorisation de la recherche clinique et des matériels biologiques/bases de données santé» au sein du réseau C.U.R.I.E. animée par l'OTT&PI pour le Groupe Hôpital Tech Transfert,
- ▶ participation active de l'AP-HP aux groupes de travail thématiques pour la rédaction du Contrat de performance 2013-2015 de MEDICEN,

- ▶ participation active de l'OTT&PI (au nom des CHU) dans les travaux de Covalliance pour la définition des Domaines de Valorisation Thématiques des CVT,
- ▶ développement de l'accueil des entreprises de l'AP-HP vers Biocitech dans le cadre de notre nouveau partenariat,
- ▶ mise en place d'un partenariat avec l'ONERA pour la «cross fertilisation» de projets innovants.

La journée s'est conclue par la première cérémonie des «Trophées patients de l'AP-HP». 7 trophées Patients, qui ont été remis pour la première fois cette année dans le cadre du programme «Proches de vous» de l'AP-HP, ont récompensé les initiatives permettant d'améliorer la qualité de vie du patient à l'hôpital mais également les conditions de travail des professionnels.

Plus de 80 dossiers de candidatures ont été déposés et 21 nominés ont été sélectionnés par un jury composé de personnalités extérieures à l'AP-HP, de représentants des usagers ainsi que de responsables de l'AP-HP. Marina CARRERE d'ENCAUSSE, médecin, directrice de la rédaction et coprésidente du Magazine de la santé, présidente d'honneur de la cérémonie des Trophées Patients 2012 a remis ces trophées lors d'une cérémonie qui s'est déroulée à l'issue des rencontres APInnov ■

Toute l'équipe de l'OTT&PI est à votre service pour étudier vos demandes de protection d'innovation par des brevets en vue de leur valorisation industrielle.  
[info.ottpi@sls.aphp.fr](mailto:info.ottpi@sls.aphp.fr)  
[www.ottpi.aphp.fr](http://www.ottpi.aphp.fr)



L'équipe de l'OTT&amp;PI et Madame FAUGÈRE

**ATTENTION !** Toute «bonne idée» pouvant être commercialisée, toute innovation, tout résultat innovant doivent être protégés avant toute publication courante ou scientifique, écrite ou orale, qui rendraient le brevet impossible

# LES MÉDICAMENTS ORPHELINS

Sophie RENAUDIN

Le plan national maladies rares 2005-2008 précise que “l’AP-HP a créé en son sein l’Etablissement pharmaceutique des hôpitaux de Paris (EP-HP) pour mettre sur le marché des médicaments orphelins”. Pour atteindre cet objectif, l’EP-HP, qui est à un carrefour entre l’industrie privée, la recherche académique et les associations de malades, développe et produit des médicaments qui répondent à des besoins médicaux non satisfaits par l’industrie pharmaceutique. La protection de ces innovations est assurée avec l’aide de l’Office du Transfert de Technologie et des Partenariats Industriels (OTT&PI) qui valorise les brevets et le savoir-faire issus des activités de l’EP-HP.

Le terme « orphan drugs » est apparu aux Etats-Unis avec la signature de l’« Orphan Drug Act » en 1983. Ces médicaments ont été qualifiés d’orphelins car ils étaient délaissés par les industriels. Le processus allant de la découverte d’une nouvelle molécule à sa commercialisation est long, coûteux et aléatoire. Les pouvoirs publics ont reconnu les besoins financiers nécessaires pour conduire les recherches sur ces affections et ont mis en place un dispositif incitatif à l’attention des industries de la santé et des biotechnologies.

Trois cas de figures permettent de mieux cerner la réalité du médicament orphelin :

- ▶ un médicament destiné au traitement d’une maladie rare, pour laquelle aucun traitement satisfaisant n’est mis à disposition sur le marché. [En Europe, une maladie est qualifiée de rare lorsqu’elle affecte moins d’un individu sur 2000.] ;
- ▶ un médicament peut aussi « devenir » orphelin lorsque le produit a été retiré du marché pour des raisons économiques ou thérapeutiques ;
- ▶ les produits non développés car non brevetables ou destinés à des marchés non solvables peuvent aussi être considérés comme des médicaments orphelins.

→ Le statut du médicament orphelin est attribué en fonction de la notion

de prévalence et de la notion de non-rentabilité.

L’adoption du règlement européen du 16 décembre 1999<sup>1</sup> concernant les médicaments orphelins complété par le règlement du 27 avril 2000<sup>2</sup> a constitué un tournant majeur. Ces textes se sont révélés être un puissant instrument d’incitation et de canalisation des financements dans les domaines thérapeutiques où les perspectives de retour sur investissement étaient insuffisantes dans des conditions de marché normales.

Il faut retenir qu’une demande de désignation orpheline peut être soumise auprès du Comité pour les Médicaments Orphelins au sein de l’Agence Européenne du Médicament (EMA) à tout stade de développement d’un médicament destiné à l’usage humain. Le dossier de la demande doit regrouper des éléments relatifs à la description de la maladie, la prévalence de la maladie, l’évaluation des retours sur investissements potentiels, les traitements alternatifs disponibles, une description du statut de développement du produit ainsi qu’une bibliographie.

→ La combinaison de ces éléments doit prouver l’intérêt et l’opportunité de l’inscription du produit sur le registre des médicaments orphelins.



© Nikolai Sorokin

La majorité des médicaments désignés « orphelins » sont destinés au traitement des cancers rares (46%), des maladies métaboliques (10%) et des maladies cardiovasculaires et respiratoires (9%), pour ne mentionner que les principaux domaines thérapeutiques.

La désignation de médicament orphelin n’équivaut pas à une recommandation d’utilisation de ce médicament pour l’affection désignée. En effet, la démonstration de la qualité, la sécurité et l’efficacité est nécessaire avant qu’un produit puisse être commercialisé. Les médicaments orphelins sont obligatoirement soumis à la procédure d’Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dite centralisée<sup>3</sup>, qui conduit à l’octroi d’une AMM valable sur tout le territoire de l’Union Européenne (UE). Les avantages de cette AMM sont l’accès direct à l’ensemble du marché communautaire, la constitution d’un dossier unique et des variations d’AMM plus faciles à gérer.

Au début des années 1990, les mesures incitatives portaient sur la commercialisation du produit mais ne comportaient pas de disposition particulière pour favoriser en amont la R&D sur les médicaments orphelins. Aujourd’hui, le promoteur d’un médicament orphelin peut bénéficier d’une assistance à l’élaboration de protocole et solliciter l’avis de l’EMA sur les tests et les essais nécessaires à la constitution du dossier d’AMM. Les laboratoires pharmaceutiques sont particulièrement séduits par les dispositions qui offrent une période d’exclusivité

1. Règlement CE n°141/2000 du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins

2. Règlement CE n°847/2000 du 27 avril 2000 établissant les dispositions d’application des critères de désignation d’un médicament en tant que médicament orphelin et définissant les concepts de « médicament similaire » et de « supériorité clinique ».

3. Règlement CE 726/2004 du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l’autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments

4. Article 8 (3) Règlement CE n°141/2000 du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins

commerciale de 10 ans pour une indication thérapeutique unique. Cela signifie que la Commission européenne et les Etats membres ne peuvent accepter aucune autre demande d'AMM pour la même indication sauf exceptions prévues par les textes<sup>4</sup>.

L'AMM européenne est valable sur l'ensemble du territoire de l'UE mais la mise sur le marché effective dans les pays par son titulaire est conditionnée par des procédures nationales spécifiques. Par exemple en France, le médicament doit être notamment soumis à l'approbation de la Commission de Transparence et son prix, au Comité économique des Produits de Santé.

L'échelon européen constitue le niveau le plus pertinent pour corriger les disparités d'accès au traitement. Dans un domaine comme celui des maladies rares, les données sont limitées et les compétences éparses. Le renforcement des mécanismes

de coopération apporterait un soutien précieux aux Etats-membres, qui pourront ainsi mieux apprécier la valeur thérapeutique des médicaments orphelins et s'organiser pour traduire une volonté politique commune. Ce mode d'organisation en réseaux devrait permettre, à terme, une meilleure prise en charge des patients ainsi qu'un accès plus large aux innovations thérapeutiques dans des conditions économiquement soutenables.

Dans le cadre de la valorisation des innovations issues de l'AP-HP, l'AGEPS a développé un comprimé sécable contenant 10 mg de 3,4 diaminopyridine (3,4- DAP) pour lequel l'OTT&PI a par la suite déposé et obtenu un brevet pour l'utilisation de la substance active dans le traitement de diverses pathologies, dont le syndrome de Lambert-Eaton. Pour le développer et le commercialiser, l'AP-HP a conclu deux partenariats. L'un financier, avec

l'Association Française contre les Myopathies (AFM) dans le cadre des études de toxicité complémentaires sur les animaux, l'autre industriel avec OPI-EUSA/Huxley-Biomarin, dans le cadre d'un accord de licence mondiale. Ce médicament a obtenu le statut de médicament orphelin le 18 décembre 2002 et a bénéficié d'une AMM (centralisée) sous circonstances exceptionnelles, le 23 décembre 2009. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes sur cette spécialité pharmaceutique pour renseigner l'intégralité du dossier d'AMM. L'EMA réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et si nécessaire le RCP sera mis à jour.

Le brevet permettant de protéger également des indications plus larges, l'obtention d'AMM dans d'autres indications fera aussi l'objet d'une valorisation par l'AP-HP ■

**CONTACT : SOPHIE RENAUDIN / sophie.renaudin@sap.aphp.fr / Tél. 01 40 27 52 77**

## LES ATELIERS DE FORMATION DE RECHERCHE CLINIQUE

Stéphane GEYSSENS

Le DRCD annonce l'ouverture des ateliers de formation de recherche clinique 2012.

Ces ateliers constituent un élément important de la formation continue des professionnels de la recherche de l'AP-HP. Cette année, le DRCD fait le choix d'augmenter la capacité d'accueil des participants. En effet, 45 places sont destinées aux professionnels du DRCD siège et des URC, et 17 réservées à chacun des membres du Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation Ile-de-France (GIRCI).

Le programme de formation est scindé en deux parties, la première plus théorique est dédiée à l'organisation de la recherche clinique et permet de faire le point sur les évolutions réglementaires ; la seconde plus pratique est orientée sur les aspects plus techniques de la recherche clinique.

Ces formations sont proposées sous forme de modules indépendants organisés par thématiques.

Le programme prévoit 13 modules bimensuels susceptibles d'évoluer en fonction de l'actualité, de novembre 2012 à juin 2013.

Le programme ainsi que les modalités d'inscription sont disponibles sur le site internet du DRCD :

<http://rechercheclinique.aphp.fr/lesateliersdeformationderechercheclinique> ■

### I – Cadre général de la recherche

Module 1 : L'histoire et l'organisation de la recherche clinique	23/11/12
Module 2 : La typologie des appels à projets	07/12/12
Module 3 : Les aspects budgétaires et de valorisation d'une recherche clinique	11/01/13

### II – Travaux pratiques

Module 4 : La typologie des projets de recherche et la rédaction des protocoles	25/01/13
Module 5 : Les bonnes pratiques cliniques et les aspects financiers et contractuels des projets	08/02/13
Module 6 : Le circuit des médicaments et la spécificité des dispositifs médicaux en Recherche Clinique	22/02/13
Module 7 : Les ressources biologiques utilisées à des fins scientifiques	08/03/13
Module 8 : La vigilance des essais cliniques	15/03/13
Module 9 : Le cahier d'observation (CRF)	29/03/13
Module 10 : Les demandes d'autorisation	12/04/13
Module 11 : L'assurance de la qualité de la Recherche	17/05/13
Module 12 : La gestion d'une recherche clinique sur un site d'investigation	31/05/13
Module 13 : Protocoles de recherche et évaluation économique	14/06/13

**CONTACTS /** Responsable de l'enseignement : Pr. Olivier CHASSANY  
Responsables de l'organisation : M. Stéphane GEYSSENS Tél. : 01 40 27 57 38  
Mme Karen SADOON Tél. : 01 44 84 17 67



© Olivier Le Moal

# PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE MODE D'EMPLOI

Laurence RAJZMANa

## ► DE L'IDÉE A LA PROTECTION : LES ÉTAPES POUR DÉPOSER UNE DEMANDE DE BREVET

Lorsque le porteur de projet (inventeur principal) a une idée potentiellement brevetable, il remplit une déclaration d'invention qu'il soumet à l'OTT&PI, et ce, avant toute divulgation orale ou publication rendant tout dépôt d'une demande de brevet impossible.

### **Dans la déclaration d'invention (<http://ottpi.aphp.fr/> dans «Présenter votre projet»), le porteur de projet doit :**

- ▶ connaître les personnes ayant participé à l'invention et leur pourcentage de participation à l'invention,
- ▶ positionner le problème rencontré dans l'art antérieur,
- ▶ présenter la solution apportée par son invention pour le résoudre,
- ▶ déclarer toute absence de divulgation.

### **L'Office du Transfert de Technologie & des Partenariats Industriels :**

- ▶ accuse réception de la déclaration d'invention,
- ▶ effectue des recherches d'antériorités : brevets, publications, divulgations orales, Internet, abstracts, congrès, etc.,
- ▶ analyse le marché correspondant à l'invention,
- ▶ prend une décision sur la brevetabilité et l'application industrielle en fonction des recherches d'antériorités et du marché,
- ▶ informe le porteur de projet de la décision finale ainsi que les éventuels copropriétaires ayant droits co-employeur pour les hospitalo-universitaires et autres organismes en cas d'inventeurs multiples.

### **→ Si la décision est le dépôt d'une demande de brevet :**

- ▶ l'OTT&PI mandate un cabinet pour la rédaction d'une demande de brevet,
- ▶ le cabinet contacte le porteur de projet pour rédiger un premier projet de texte,
- ▶ le porteur de projet répond aux questions découlant de la rédaction,
- ▶ le cabinet envoie différents projets de texte jusqu'à obtenir l'accord final, de l'OTT&PI et des inventeurs, sur le texte à déposer ■

**CONTACT : LAURENCE RAJZMAN / [laurence.rajzman@sls.aphp.fr](mailto:laurence.rajzman@sls.aphp.fr) / Tél. 01 44 84 17 07**



Direction de la Politique Médicale  
**Département de la Recherche Clinique  
et du Développement (DRCD)**  
Délégation Interrégionale  
à la Recherche Clinique  
(DIRC Ile-de-France)

Hôpital Saint-Louis  
Carré Historique - porte 23  
1, Avenue Claude Vellefaux  
75010 PARIS  
Accueil téléphonique direction :  
01 44 84 17 70