

LA LETTRE

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

GROUPEMENT INTERRÉGIONAL DE RECHERCHE
CLINIQUE ET D'INNOVATION D'ILE-DE-FRANCE

UN POINT SUR ...

- ▶ Les DHU : résultats du second appel à projets, 8 nouveaux DHU labellisés
- ▶ Le résultat des appels à projets ministériels 2012
- ▶ L'appel à projets ANR-DGOS « Programme de Recherche Translationnelle en Santé – PRTS »

REGARDS

- ▶ Les appels à candidatures internes 2013 « Poste d'accueil », « recherche infirmière » et « doctorat sage-femme »
- ▶ Zoom sur l'URC des Hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière – Charles Foix
- ▶ Une opération pilote de l'AERES concernant l'évaluation de la recherche hospitalière

HORIZONS

Les métiers de la recherche

- ▶ Le guide de gestion des personnels contractuels spécifiquement dédiés aux métiers de la recherche
- ▶ La nomenclature des métiers spécifiques de la recherche

ZOOM SUR...

- ▶ Le projet européen FLIP
- ▶ Le Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation
- ▶ L'AP-HP, une dynamique d'innovation et de création d'entreprises
- ▶ Le dispositif Start-up in vitro

03 EDITO

04 UN POINT SUR...

- 4 Les DHU, résultats du second appel à projets : huit nouveaux DHU labellisés
- 6 Les résultats des appels à projets ministériels 2012
- 8 L'appel à projets ANR-DGOS « Programme de recherche translationnelle en santé - PRTS »

10 REGARDS

- 10 Les appels à candidatures internes à l'AP-HP : postes d'accueil, recherche infirmière, doctorat sage-femme
- 20 Zoom sur l'URC du GH hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière - Charles Foix
- 23 Une opération pilote de l'AERES concernant l'évaluation de la recherche hospitalière

25 HORIZONS

DOSSIER LES MÉTIERS DE LA RECHERCHE

- 26 Le guide de gestion des personnels contractuels spécifiquement dédiés aux métiers de la recherche
- 27 La nomenclature des métiers spécifiques de la recherche
- 28 Les métiers du promoteur
- 29 Les métiers de l'investigateur
- 31 Les métiers des supports techniques et méthodologiques

34 JURISDRCD

- 34 La proposition de règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain

36 INNOVATION ET VEILLE TECHNOLOGIQUE

- 36 Évaluation des technologies de santé innovantes en milieu hospitalier (outil d'aide à la décision pour leur adoption et diffusion)



© INFINITY

38 ZOOM SUR...

- 38 Le projet européen FLIP : lutter contre les maladies hépatiques à l'échelle européenne
- 40 Les publications du semestre : ARCTIC, COFRASA - La Cohorte COFRASA / GENERAC
- 43 GIRCI, le groupement interrégional de recherche clinique et d'innovation (GIRCI) d'Île-de-France : une « maison francilienne » pour la recherche hospitalière
- 46 L'AP-HP, une dynamique d'innovation et de création d'entreprise
- 50 Le dispositif start-up In Vitro

51 FICHE TECHNIQUE

Dépôt de brevets : vie d'un brevet dans le temps, les différentes étapes de la vie d'un brevet



MIEUX RECONNAÎTRE LES COMPÉTENCES DES PERSONNELS DE RECHERCHE

Christian POIMBEOUF, Directeur des ressources humaines de l'AP-HP

L'amélioration des règles de gestion des personnels spécifiquement dédiés à la recherche, très attendue par les cliniciens investigateurs et par les responsables des structures de recherche de notre institution, et notamment les Unités de Recherche Clinique, constituait un objectif prioritaire de la DRH et de la DMA.

Dans un contexte de plus en plus compétitif, aux plans national et international, l'activité de recherche de l'AP-HP doit en effet bénéficier de personnels motivés, dont les statuts et les rémunérations doivent être garants des hauts niveaux de spécialisation et de compétence. Les règles de gestion de ces personnels doivent ainsi limiter les contraintes inutiles et être suffisamment claires pour permettre à notre institution de rester réactive dans ce domaine très concurrentiel de la recherche clinique.

Or, les règles de gestion appliquées jusqu'à présent n'étaient plus en mesure d'assurer la compétitivité de notre institution. Le Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD), les Unités de Recherche Clinique (URC) et les Groupes Hospitaliers rencontraient de nombreuses difficultés pour recruter et fidéliser les personnels indispensables au développement de la recherche. Ces difficultés étaient de nature à mettre en cause la forte implication de l'AP-HP dans la recherche clinique.

Une nouvelle version du guide de gestion des personnels de recherche (version 3) devait donc être élaborée.

Ce nouveau guide de gestion des personnels spécifiquement dédiés aux métiers de la recherche à l'AP-HP est entré en application depuis le 1^{er} avril 2013. Il apporte des évolutions significatives concernant la gestion de ces personnels, en particulier dans l'objectif :

- ▶ de faciliter les recrutements des personnels de recherche, en particulier en assouplissant les conditions d'embauche et les règles de reprise de l'ancienneté acquise dans des fonctions équivalentes ;
- ▶ de poursuivre la professionnalisation des métiers de la recherche, par l'utilisation des fiches « métiers » du répertoire des métiers de la fonction publique hospitalière ;
- ▶ de fidéliser les personnels, en offrant une possibilité de faire progresser significativement les rémunérations, notamment en élargissant les possibilités d'attribution d'une Prime Variable Recherche (PVR) ;
- ▶ de simplifier l'utilisation de ce document, destiné à l'ensemble des acteurs impliqués dans la gestion de ces personnels, structures de recherche et bureaux de personnel.

L'organisation de la recherche à l'AP-HP repose donc sur des professionnels dont la place et les compétences sont désormais reconnues au sein de notre institution. ■



LES DHU, RÉSULTATS
DU SECOND APPEL À PROJETS :

HUIT NOUVEAUX DHU LABELLISÉS

Pr. Jean-François DHAINAUT, Président du GIRCI Ile-de-France, Pr. Marc HUMBERT, Président du CRMBSP, Christophe MISSE, Directeur du DRCD, Anne-Claire DE REBOUL, Chargée de mission DHU, DMA

À l'issue du second appel à projets lancé le 30 avril 2012 et réalisé dans les mêmes conditions que le premier avec un comité de pilotage renouvelé (voir la *Lettre du DRCD* de décembre 2012), un nouveau jury s'est réuni les 15, 16 et 17 janvier 2013 dont la composition est rapportée sur le tableau ci-après.

► UN NOUVEAU JURY INTERNATIONAL POUR LE SECOND APPEL À PROJETS

International Jury members of the DHU Projects Second Round

Président : Thorkild I.A. SØRENSEN, M.D., Dr Med Sci
Professor of Clinical & Metabolic Epidemiology –
Faculty of Health & Medical Sciences, University of
Copenhagen, D

Vice-Président : Françoise BIRG, Ph.D. – DR1 INSERM
Head of the Cancer Research Center in Marseille,
INSERM U891 – Paoli-Calmettes Institute, Université
de la Méditerranée, F.

Andreas KLEINSCHMIDT, M.D, Ph.D
Department of Clinical Neuroscience – University of
Geneva, CH

Jean-Noël ARGENSON, M.D, Ph.D
Professor of Orthopaedic Surgery, Department of Orthopaedic & Traumatologic Surgery – Sainte-Marguerite Hospital,
Université de la Méditerranée, F

Marc SAVASTA, Ph.D, DR1 INSERM
Neurobiologist, INSERM U836, Grenoble Neuroscience Institute – Université Joseph Fourier, Grenoble, F

Johanne MARTEL-PELLETIER, Ph.D
Professor - Director, Osteoarthritis Research Unit – Montreal University Hospital Research Center, CA

Olivier BERNUS, M.D, Ph.D
Cardiac electrophysiologist INSERM U 1045 - Cardio-Thoracic Research Center – University of Bordeaux 2, F

Jean-François DEMONET, M.D, Ph.D, DR1 INSERM
Professor of Neurology – Director of Memory Center – Department of Clinical Neuroscience – University of Lausanne, CH

Laurence CHICHE, M.D
Professor of Surgery – Head of Digestive Surgery & Hepatic Transplant – Haut-Lévêque Hospital, University of Bordeaux 2, F



► HUIT NOUVEAUX PROJETS DE DHU ONT ÉTÉ SÉLECTIONNÉS PUIS LABELLISÉS

Le jury international a proposé huit nouveaux projets de DHU parmi les 24 projets du second appel d'offre. Le comité de labellisation «AVIESAN» s'est réuni le 22 janvier 2013 et a confirmé la proposition du jury. Les lauréats du second appel d'offre sont listés sur le tableau suivant.

TITRE DU PROJET	PORTEUR(S) DE PROJET	GH	UNIVERSITÉ
A-TVb : Ageing Thorax - Vessels - Blood	Serge ADNOT et Geneviève DERUMEAUX 	Hôpitaux universitaires Henri Mondor	Université Paris Est Créteil
AUTHORS : Autoimmune and hormonal diseases	Christian BOITARD 	Hôpitaux universitaires Paris Centre	Université Paris Descartes
Common and Rare Arterial Diseases	Philippe MENASCHE 	Hôpitaux universitaires Paris Ouest	Université Paris Descartes
FAST : Fight against Ageing and Stress	Jean MARIANI 	Hôpitaux universitaires La Pitié-Salpêtrière - Charles Foix	Université Pierre et Marie Curie
HEPATINOV : Pathol. Hépatiques Innovations Thérapeutiques	Jean-Charles DUCLOS-VALLÉE 	Hôpitaux universitaires Paris Sud	Université Paris Sud
MAMUTH : Musculoskeletal diseases and Innovative therapy	Raphaël VIALLE et Thomas VOIT 	Hôpitaux universitaires Est Parisien	Université Pierre et Marie Curie
PEPSY : PErsonalised neurology and PSYchiatry	Marion LEBOYER 	Hôpitaux universitaires Henri Mondor	Universités Paris Est Créteil & Pierre et Marie Curie
UNITY: Adressing Unmet Needs for Innovation in HepaT. Gastroenterology	Dominique VALLA 	Hôpitaux universitaires Paris Nord Val-de-Seine	Université Paris Diderot

► Y AURA-IL D'AUTRES APPELS À PROJETS POUR L'AP-HP OU D'AUTRES CHU ?

Il est certain qu'il n'y aura pas d'autre appel à projets pour l'AP-HP en 2013, car les acteurs hospitalo-universitaires franciliens désirent se donner un peu de temps pour voir comment les 16 DHU vont évoluer. Cependant, rien n'est exclu dans les années suivantes.

Concernant les autres CHU, deux DHU ont déjà été créés par le CHU de NANTES et de

nombreux autres CHU envisagent de lancer ou ont déjà lancé des appels à projets en vue de labelliser des DHU, en lien avec les universités qui leur sont associées et les organismes de recherche.

► UN «CLUB» POUR LES 16 DHU FRANCILIENS

Afin d'ouvrir les portes de projets des 16 DHU au monde des grandes entreprises industrielles, des assurances, des banques, des PME, des fondations..., un

club a été créé sur le modèle de nos amis anglo-saxons et inauguré en présence de Madame FAUGERE le 14 février 2013 au Val-de-Grâce. Plusieurs directeurs de grandes entreprises ont accepté de participer à ce "Club". ■

LES RÉSULTATS DES APPELS À PROJETS MINISTÉRIELS 2012



Stéphane GEYSSENS, Caroline FISCH, François BASSOMPIERRE

Les résultats de la campagne 2012 des appels à projets ministériels ont été publiés par le Bureau PF4 de la Direction Générale de l'Offre de Soins, avec six mois de retard sur le calendrier annoncé. Les listes exhaustives des projets retenus dans le cadre des appels à projets ministériels sont disponibles sur le site internet du DRCD (www.rechercheclinique.aphp.fr)

► LE PHRC

Le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) permet de financer des projets de recherche clinique promus par les établissements de santé.

Au total, près de 280 investigateurs du GIRCI d'Ile-de-France ont soumis un projet dans le cadre du PHRC national 2012 : 69 projets ont été retenus pour un financement total de 24 193 k€. Les projets de recherche clinique axés sur les thématiques spécifiques de la campagne 2012 représentent 70% des projets financés (nutrition et obésité : 1, Alzheimer et vieillissement : 0, santé mentale, autisme, prévention du suicide et addiction : 2, pédiatrie : 6, maladies chroniques : 4, maladies rares : 9, fin de

vie et soins palliatifs : 2, AVC : 1, médecine générale et spécialisée en ville : 1, handicap et réadaptation fonctionnelle : 1, impact et prévention de la résistance aux antibiotiques : 3).

Les projets déposés dans le cadre du PHRC interrégional ont été sélectionnés par la Commission d'Expertise Scientifique (CES) du GIRCI d'Ile-de-France. Les thématiques spécifiques du PHRC Interrégional 2012, permettant de développer la recherche dans les axes décrits dans le volet « Recherche et Innovation » du plan stratégique de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris 2010-2014 sont les suivantes : gériatrie, pédiatrie et adolescence, handicap, dispositif médical, initiation à la recherche clinique,

recherche sur la recherche, recherche sur le fonctionnement des services de santé, axe libre. Au total, 102 investigateurs ont soumis un projet dans le cadre du PHRC interrégional 2012 : 32 projets ont été retenus pour un financement total de 4 400 k€.

► LE PROGRAMME STIC

Le Programme de Soutien aux Techniques Innovantes Coûteuses permet de financer des études médico-économiques validées par une étape préalable de recherche clinique, et présentant un impact potentiel significatif dans le système de soin hospitalier.

Cette année a été marquée par la mise en œuvre de deux vagues semestrielles de soumission à cet appel à projets. Au moment de la rédaction de cet article, les résultats n'étaient pas encore disponibles.

► LE PREPS

Le Programme de Recherche sur la Performance du Système de Soins (PREPS) se substitue au PREQHOS. La performance des soins de santé est prise en compte dans toutes ses dimensions : qualité, accessibilité, efficacité, équité.

34 projets ont été déposés par l'AP-HP, 4 projets ont été retenus pour un montant de 827 k€.

Deux PREPS thématiques ont par ailleurs été lancés en 2012-2013, Le PREPS « Système d'Information » est destiné à évaluer la création de valeur par les systèmes d'information de production de soins. Et plus récemment, le PREPS indicateurs spécifique au programme d'expérimentation des indicateurs de qualité et de sécurité des

Lancement des appels à projets ministériels 2013

Par circulaire ministérielle du 18 mars 2013 (N° DGOS/PF4/2013/105), la Direction Générale de l'Offre de Soins a confirmé la poursuite de différents programmes ministériels de financement de la recherche hospitalière.

En plus d'un programme « blanc », trois grandes priorités sont affichées pour la campagne 2013 : les soins primaires, le vieillissement et la sécurité des patients.

Autre nouveauté, une étape de présélection via une lettre d'intention commune à tous les appels à projets, à l'exception du PHRC Interrégional est mise en œuvre. Une seule date de dépôt de la lettre d'intention est de même instituée (le 7 mai 2013) pour tous les appels à projets (sauf pour le PHRCI et le PRT Cancer).

Les modalités de financement des projets évoluent également. Les projets sont officiellement financés par tranches conditionnelles versées en fonction de l'atteinte d'objectifs prédéfinis ou jalons. L'état d'avancement des projets sera mesuré par l'élaboration de rapports annuels transmis à la DGOS.

Pour plus d'information (documents, calendriers et résultats) rendez-vous sur le site du DRCD : www.rechercheclinique.aphp.fr

soins en établissement de santé. Ces deux appels à projets sont en phase d'expertise.

► LE PHRIP

Concernant le Programme Hospitalier de Recherche Infirmière et Paramédicale 2012, 41 projets ont été soumis par l'AP-HP [24 pour le collège infirmiers, 17 pour le collège des autres paramédicaux] ; 4 projets ont été retenus pour un montant global de 310 k€.

► RÉSULTATS CHIFFRÉS DES APPELS À PROJETS MINISTÉRIELS 2012

Les résultats obtenus par le GIRCI Ile-de-France sont synthétisés dans le tableau ci-après.

Le pourcentage du nombre de projets retenus par le GIRCI d'Ile-de-France par rapport au nombre global de projets financés sur toute la France est indiqué

pour chaque appel à projets et représentent près de 38% des projets retenus sur le plan national (hors PHRC Interrégional).

Au total, au niveau du GIRCI d'Ile-de-France, 135 projets de recherche sont financés en 2012, pour un montant total de 36,4 millions d'euros. ■

	GIRCI Ile-de-France		AP-HP		National	GIRCI IDF/NATIONAL (NOMBRE DE PROJETS RETENUS)
	projets retenus	total financement	projets retenus	total financement	projets retenus	%
PHRC National hors Cancer	45	15 418 k€	43	14 265 k€	96	47%
PHRC National Cancer *	24**	8 775 k€	14	4 620 k€	54**	44%
PHRC Interrégional	32	4 400 k€	31	4 310 k€	sans objet	sans objet
PHRIP	4	310 k€	4	310 k€	19	21%
PREPS	8	1 794 k€	4	827 k€	26	31%
Recherche clinique translationnelle DGOS - Inserm	8	1 344 k€	8	1 344 k€	45	18%
Recherche clinique translationnelle DGOS - INCa*	14	4 391 k€	7	1 121 k€	26	54%
STIC hors Cancer	Données non disponibles					
STIC Cancer*	0	ND	0	ND	3	
Total	135	46 000 000 €	111	27 000 €	271**	

* : présélection sur lettre d'intention (LI).

** : 2 projets PHRC cancer supplémentaires, financés sous réserves d'un changement de promoteur.

PLUS D'INFORMATION sur le site internet du DRCD rubrique investigateurs

CONTACT : PREPS/ANSM/STIC / Stéphane GEYSSENS / stephane.geyssens@sls.aphp.fr / 01 40 27 57 38
 PHRC / Caroline FISCH / caroline.fisch@sls.aphp.fr / 01 44 84 17 62
 PHRIP / François BASSOMPIERRE / francois.bassompierre@sls.aphp.fr / 01 44 84 17 28



AGENCE NATIONALE DE LA RECHERCHE
ANR

L'APPEL À PROJETS ANR-DGOS

« PROGRAMME DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE EN SANTÉ – PRTS »

Stéphane GEYSSENS

L'Agence Nationale de la Recherche (ANR) et la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) lance un nouvel appel à projets intitulé Programme de Recherche Translationnelle en Santé (PRTS). Cet appel à projets remplace l'appel à projets DGOS-Inserm de recherche translationnelle tout en élargissant son champ d'application ainsi que son enveloppe budgétaire qui est portée à 12 millions d'euros.

► QU'EST-CE QUE LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE ?

Pour simplifier, la recherche translationnelle constitue une passerelle entre la recherche cognitive et la recherche sur le patient dans le respect des bonnes pratiques cliniques. L'objectif étant de maximiser les transferts de connaissances et de compétences entre le laboratoire de recherche et le service clinique « bench to bed and bed to bench ».

Ainsi le programme de recherche translationnelle en santé (PRTS) entend répondre aux besoins de financements spécifiques des études qui se situent en aval des projets exploratoires soutenus par l'ANR et

en amont des projets soutenus par le Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) de la DGOS.

► CHAMPS DE L'APPEL À PROJETS ET EXCLUSION

Tous les domaines scientifiques et médicaux peuvent être proposés au PRTS, ce qui représente une évolution importante en termes d'accélération de mise à disposition de nouvelles méthodes d'analyse, de diagnostic ou de thérapie.

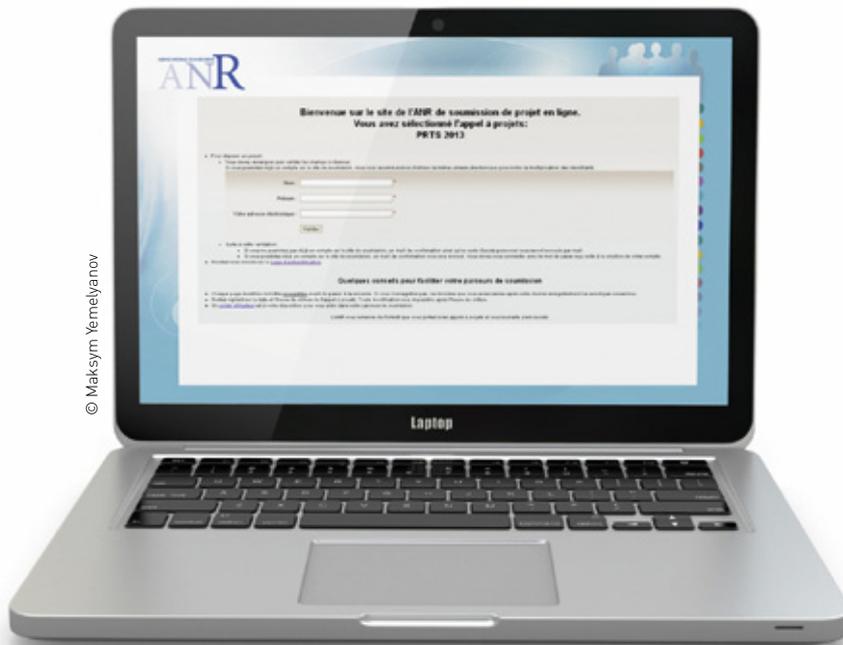
Cet appel à projets exclut en revanche les projets cancer, VIH, VHB et VHC qui bénéficient de financements spécifiques de l'INCa et de l'ANRS, les projets purement

fondamentaux ou ayant un impact direct sur la prise en charge des patients (étude de phase I/II) qui devront être déposés au PHRC.

Le PRTS ne s'adresse pas aux projets proposant uniquement la constitution ou l'entretien de cohorte, de collections biologiques ou uniquement les études de génétique des populations.

► UN PROJET, DES PARTENAIRES..., UN CONSORTIUM

Pour être éligible, un projet PRTS doit présenter un consortium entre au moins un



© Maksym Yemelyanov

laboratoire d'un organisme de recherche (OR) et une équipe d'un établissement de santé (ES). Ce sont les gestionnaires de la recherche de ces partenaires principaux qui seront respectivement les bénéficiaires de la subvention ANR et DGOS. Des partenaires «secondaires» pourront éventuellement être associés à ces deux partenaires principaux.

Les modalités de valorisation et de promotion devront être définies dans un «accord de consortium» qui sera signé par l'ensemble des partenaires.

► LE MONTAGE FINANCIER DES PROJETS

Si tout semble mis en œuvre sur le plan partenarial pour renforcer les collaborations, il existe en revanche une nette séparation des circuits de financement.

Les projets retenus se verront affectés d'un double financement, l'ANR financera la partie laboratoire de recherche alors que la DGOS financera la partie «hospitalière» sur des crédits de type PHRC. Les modes de financements ne sont pas fongibles. Aussi le périmètre des dépenses de personnels, matériels, de prestations ainsi que les surcoûts hospitaliers devront être clairement défini pour chacun des partenaires.

Au stade du dépôt des projets, seuls l'identification des gros postes de dépenses est

demandée. Le détail des dépenses sera à préciser entre le dépôt électronique du projet sur la plateforme électronique de l'ANR et l'envoi des documents scientifiques, administratifs et financiers signés par les différents partenaires et leurs tutelles gestionnaires.



© ArtTo

► LA SÉLECTION DES PROJETS

La sélection des projets sera réalisée en deux temps. En premier lieu, un comité d'évaluation composé de membres français ou étrangers des communautés de recherche concernées, issus de la sphère publique ou privée sera chargé d'établir

un classement des projets en fonction du résultat de deux expertises externes.

Dans un second temps, un comité de pilotage proposera, en fonction des travaux du comité de sélection, une liste des projets à financer par l'ANR et la DGOS.

► SUIVI DES FINANCEMENTS DES PROJETS

Une première tranche des subventions sera attribuée aux bénéficiaires à l'issue de la finalisation du projet et de leur contractualisation avec les instances.

Pour les financements de la DGOS à l'instar des autres appels à projets qu'elle pilote (PHRC, PHRI...), le paiement des tranches suivantes de la subvention sera conditionnée par l'atteinte d'objectifs (ou jalons) prédéfinis dont la définition est laissée à la discrétion du coordinateur et de ses partenaires scientifiques et techniques.

► CONCLUSION

Le montage des projets est donc complexe. Les équipes du DRCD sont mobilisées pour accompagner les équipes de recherche translationnelle dans la mise en œuvre de leurs projets. ■

LES APPELS À CANDIDATURES INTERNES À L'AP-HP :

POSTES D'ACCUEIL, RECHERCHE INFIRMIÈRE, DOCTORAT SAGE-FEMME

François BASSOMPIERRE

Le dispositif des appels à candidatures internes à l'AP-HP 2013 est constitué, d'une part, des Postes d'accueil «AP-HP – Institut Pasteur – CNRS – École Polytechnique – CEA – Arts et Métiers Paris Tech – Labex BioPsy» qui s'adressent au Praticien Hospitalier (PH), Praticien Hospitalier Contractuel (PH Contractuel), Assistant Hospitalo-Universitaire (AHU), Chef de Clinique Assistant (CCA), internes et, d'autre part, des formations Master II ou Doctorat qui concernent les infirmiers et les sages-femmes.

Afin d'illustrer ce dispositif, les organismes nouvellement associés aux Postes d'accueil : École Polytechnique, Arts et Métiers Paris Tech et Labex BioPsy sont présentés par Jean-Marc STEYAERT (Polytechnique), le Pr. Wafa SKALLI (Arts et Métiers) et Brigitte BOUCHARD (Labex BioPsy). Sébastien KEREVER (service d'anesthésie – réanimation à Lariboisière, lauréat de l'appel à candidatures recherche infirmière 2012) expose par ailleurs les raisons qui l'ont amené à postuler à l'appel à candidatures «recherche infirmière».

POSTES D'ACCUEIL «AP-HP - INSTITUT PASTEUR - CNRS - CEA - LABEX BIOPSY - ARTS ET MÉTIERS PARISTECH - ÉCOLE POLYTECHNIQUE»

Cet appel à candidatures est destiné, d'une part aux internes, CCA, AHU, et, d'autre part, aux praticiens hospitaliers titulaires et contractuels de l'AP-HP souhaitant initier ou poursuivre un projet de recherche, au sein :

- ▶ d'une unité de l'Institut Pasteur,
- ▶ d'un laboratoire du CNRS,
- ▶ d'un laboratoire de l'École Polytechnique,
- ▶ d'une unité du CEA (direction des sciences du vivant),
- ▶ d'un laboratoire du Labex Bio-Psy,
- ▶ d'un laboratoire de l'École nationale supérieure des Arts et Métiers – Paris Tech.

La sélection des candidatures est effectuée (après auditions et expertises externes) par un jury commun «Institut Pasteur - CNRS - CEA - École Polytechnique - Arts et Métiers Paris Tech - Labex Bio-Psy» présidé par M. le Pr. Bruno RIOU (chef du service des urgences du GH Pitié-Salpêtrière, vice-président santé UPMC).

Il est proposé aux lauréats internes, CCA ou AHU, un CDD (praticien attaché ou PH Contractuel) d'un an, renouvelable une fois,

et aux PH, une mise à disposition à mi-temps pendant un an, renouvelable une fois (dans le cas des PH, une contrepartie financière, équivalente à un mi-temps de PH contractuel, est attribuée aux Groupes Hospitaliers concernés afin de leur permettre de pourvoir au remplacement des lauréats).

Les coûts de cet appel à candidatures sont pris en charge conjointement par les partenaires. Les coûts de fonctionnement liés à l'accueil des lauréats sont pris en charge par les organismes partenaires de l'AP-HP.

Au titre de l'appel à candidatures de l'année 2012, 14 candidats ont été retenus (6 en 2011 et 6 en 2010). Il convient de souligner que l'École Polytechnique, Arts métiers Paris Tech et le Labex Bio-Psy n'étaient pas encore associés en 2012 à cet appel à candidatures, et qu'il s'agissait de la première participation de l'Institut Pasteur.

L'Institut Pasteur au vu de cette expérience concluante a décidé pour l'année 2013 de renforcer sa participation, en finançant des postes supplémentaires et en portant la

durée possible des financements à 3 ans, pour les internes, CCA, AHU (sous réserve d'une évaluation annuelle).

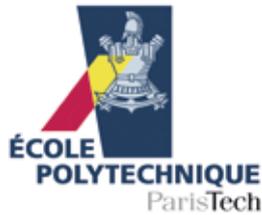
Les candidats «Postes d'accueil» 2013 seront auditionnés par le jury les 10 et 11 juin 2013.

Une journée permettant de présenter un bilan de cet appel à candidatures «postes d'accueil» devrait être organisée à la rentrée 2013 avec les organismes partenaires.

Calendrier de l'appel à candidatures «Postes d'accueil» :

- ▶ Date de soumission : 1^{er} mars 2013
- ▶ Sélection des candidats : mai 2013
- ▶ Auditions : 10-11 juin 2013
- ▶ Prise de fonction : novembre 2013

PRÉSENTATION DES NOUVEAUX PARTENAIRES :



► ÉCOLE POLYTECHNIQUE ET AP-HP : UN PARTENARIAT EN MARCHÉ

Jean-Marc STEYAERT

Depuis 1975, l'École a quitté la Montagne Sainte-Geneviève pour prendre ses aises sur le campus de Palaiseau. Elle a, en (bientôt) 40 ans d'activité, accompli un long chemin de transformations continues dans ses enseignements, dans ses thématiques de recherche et dans ses partenariats. Son environnement s'est aussi profondément transformé et elle est aujourd'hui un des acteurs convaincus de la construction de la future Université Paris-Saclay : sa ligne d'action reste axée sur l'innovation scientifique interdisciplinaire.

L'École accueille aujourd'hui 500 élèves par an sur son cycle de formation d'ingénieurs (dont 100 sont étrangers ayant fait pour 70 d'entre eux leurs études à l'étranger) ; elle a transformé progressivement ses deux dernières années d'études (sur les 4 du cycle) en une formation de type master compatible avec les programmes internationaux et les programmes universitaires français auxquels elle participe comme opérateur principal ou co-opérateur. Elle accueille dans ce cadre près de 200 étudiants mastériens par an de toutes origines et fait un effort particulier sur l'international au travers de programmes Erasmus et de stages en partenariat étranger : l'anglais se développe comme langue d'enseignement.

Traditionnellement ancré sur les disciplines reines françaises, mathématiques, sciences physiques, mécanique et chimie, le cursus s'est largement diversifié pour donner une large place aux sciences qui se sont épanouies au cours du XX^e siècle, mathématiques appliquées, informatique, économie et biologie, incluant une solide formation en culture générale, humanités et sciences sociales, langues et cultures.

Le polytechnicien engrange ainsi un bagage conceptuel qui lui permettra de développer

son activité intellectuelle aux interfaces de deux ou plusieurs disciplines ; cette appétence pluri-disciplinaire, caractéristique de l'École, est aussi visible dans de nombreux programmes de master qu'elle opère dans le domaine des énergies, du développement durable, de l'écologie ou de la biologie aux interfaces, par exemple. Cette approche plurielle des sciences et de l'ingénierie se retrouve aussi dans les formations de master qui sont largement communes au cycle polytechnicien.

Polytechnique, c'est aussi un ensemble important de 20 laboratoires qui comptent 1600 personnes, dont 650 chercheurs et plus de 500 doctorants. Ces laboratoires sont tous en co-tutelle du CNRS, au travers d'un accord cadre, et certains reçoivent également la co-tutelle de l'INSERM, du CEA, de l'ENSTA ou de l'INRIA. Le nombre annuel de publications dans les journaux dépasse les 1250 ; une vingtaine de brevets sont déposés par an. L'École a constitué un portefeuille de brevets de 71 familles dont 19 sous-contrats d'exploitation ; elle a des partenariats de recherche avec plus de 50 entreprises et le montant global de ses contrats de recherche s'élève à près de 25 M€.

La pépinière d'entreprises, X-Technologies, occupe plus de 1000 m² sur le campus, à proximité des laboratoires, hébergeant 8 entreprises pour un chiffre d'affaires de plus de 5 M€ et 40 emplois directs.

Elle accueille également les équipes de recherche mixtes du futur Institut Photo-Voltaïque Francilien, soutenu par Total et EDF.

En une dizaine d'années, l'École a mis en place 13 chaires d'enseignement et de recherche en partenariat avec AFG, AGF, Arcelor-Mittal, AXA, Dassault Systèmes, Dupont, EADS, EDF, FFB, France Télécom/

Orange, Lafarge, Renault-Nissan, Saint-Gobain, Samsung, Société Générale, Suez, Thales, Unilever, Valéo, Calyon.

Enfin, l'École est membre fondateur de 2 des 13 réseaux thématiques de recherche d'excellence français (physique, technologie logicielle) et depuis 2012 de l'IDEX Paris Saclay et des Labex et Equipex qui en sont les structures de recherche de référence. Elle participe aux pôles de compétitivité mondiaux System@tic, Astech, Medicen Paris-Région et Finance Innovation.

L'École Polytechnique et l'AP-HP viennent de signer un accord de collaboration pour mener des actions de recherche concertées. De fait, les relations sont anciennes et plusieurs médecins ont, ces dernières années, trouvé dans les laboratoires de l'X des interlocuteurs qui les ont aidés à finaliser leurs projets et ce sur des sujets extrêmement variés : conception d'appareillage de radiothérapie, imagerie prédictive du cancer du col de l'utérus, modélisation des flux d'air des voies respiratoires supérieures, modélisation du métabolisme cellulaire, etc. La liste n'est certainement pas exhaustive et se veut surtout illustrative de la grande diversité des thèmes de rencontre possibles entre chercheurs des deux institutions.

Il suffit de parcourir les pages Web des laboratoires pour découvrir ce qui pourrait nourrir des projets communs : *mes collègues non cités de l'X et les médecins non évoqués me pardonneront "mon inculture ou mon manque d'imagination"*. www.polytechnique.edu/accueil/recherche-innovation/laboratoires-et-departements/

Le département de Biologie, avec ses deux laboratoires, arrive évidemment en tête de la sélection.



© Kurhan

Le laboratoire de Biochimie (BIOC) proposera des études sur les relations structure-fonction dans la traduction du message génétique, la toxicité du sélénium ou encore sur les interactions entre des tyrosines kinases Abl et Src et des molécules anticancer ou l'immunité des bactéries contre leurs agents infectieux.

Le laboratoire d'Optique et de Biosciences mettra à disposition son savoir-faire en microscopie non-linéaire mis au point pour une restitution inégalée de la cornée, ou en spectroscopie femtoseconde pour la dynamique interne des protéines ou une méthodologie pour l'étude des causes de l'anémie falciforme.

Le département d'Informatique est actif dans la modélisation des phénomènes biologiques à diverses échelles : propriétés statistiques des génomes, structures des ARN et protéines et prédiction des interactions, modélisation du métabolisme de la cellule à visée de thérapie du cancer, etc. Une expertise en datamining s'est aussi révélée précieuse pour traiter de questions d'épidémiologie ou de classification

biomédicale ; un savoir-faire dans les problèmes d'optimisation peut aussi aider à améliorer l'efficacité des traitements en diminuant leur toxicité.

D'autres aspects de la modélisation, stochastique ou classique, et de l'optimisation sont développés également par le département de Mathématiques appliquées. Des applications sont développées pour l'imagerie médicale et l'évolution du vivant.

Le département de Mécanique entretient dans deux de ses laboratoires (LMS et LADHYX) des activités aux interfaces de la biologie et de la médecine. On y retrouvera des thèmes comme le rôle de la mécanique du fluide artériel dans le développement de l'athérosclérose avec pour but concret de concevoir des stents actifs réduisant les risques de sténose ultérieure ou les propriétés mécaniques macroscopiques observées dans des tissus conjonctifs et l'organisation micrométrique des fibres de collagène. Une équipe consacre ses activités à la modélisation biomécanique fine du muscle cardiaque.

Les nombreux laboratoires du département de Physique couvrent un large spectre d'applications potentielles. Trois laboratoires ont historiquement travaillé sur des sujets de nature bio-médicale. Au PICM (Physique et Interfaces des couches minces) les méthodes d'analyse d'image par polarimétrie particulièrement adaptées à l'étude des tissus humains permettent de caractériser des tissus cancéreux avec grande précision. Au PMC (Physique de la matière condensée) se poursuit un projet mixte qui utilise la géométrie fractale comme paradigme de la croissance dendritique ou encore des arbres de distribution des fluides physiologiques. On y explique aussi, par la croissance contrainte et auto-stabilisée, la morphologie des organes. Le LSI (Solides irradiés) abrite le CIMEX (Microscopie électronique) qui met ses instruments et son savoir au service de plusieurs projets évoqués précédemment (BIOC, PICM, PMC).

Le département de Chimie n'est pas en reste avec ses trois laboratoires qui proposent des pistes pour la compréhension des mécanismes réactionnels ou pour la mise au point de nouveaux protocoles de synthèse organique. On pourra citer les synthèses du dolabélide, du taxol et du vinigrol ou l'étude des propriétés antimitotiques de certaines molécules par le DCSO. Le DCMR a développé, entre autres, des modèles étendus de sites enzymatiques.

On pourra trouver sur le site : www.graduateschool.polytechnique.edu/accueil-graduate-school/master/nos-programmes/ des informations sur les masters cohabilités par l'École Polytechnique, dont certains peuvent contribuer à générer des projets de recherche clinique communs à l'AP-HP et à Polytechnique.

Signalons pour terminer que les étudiants, ingénieurs et mastériens, ont à leur programme au moins deux stages scientifiques de 3 à 4 mois durant leur formation (équivalent M1 et M2). Les équipes de recherche de l'AP-HP sont cordialement invitées à faire des propositions aux responsables de chaque département qui seront ensuite diffusées auprès des étudiants. Il arrive même que des étudiants décident d'infléchir leurs études vers une formation de médecin, ce

stage devenant alors une occasion unique de bifurquer.

Études de cas :

Modélisation des courbes débit-volume en exploration fonctionnelle respiratoire (laboratoire PMC : A. PRADEL, M. FILOCHE, C. STRAUS) :

Dans le cadre d'une collaboration établie depuis de nombreuses années entre le laboratoire Physique de la Matière Condensée de l'École Polytechnique (UMR CNRS 7643) et une équipe de pneumologues de l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière (ER 10, UPMC), M. FILOCHE co-encadre la thèse d'Agnès PRADEL, médecin de l'AP-HP, en co-tutelle avec le professeur C. STRAUS qui dirige le Service des Explorations Fonctionnelles Respiratoires.

Cette thèse porte sur le transfert dans le cadre clinique d'un modèle numérique de l'expiration forcée décrivant l'ensemble de l'écoulement gazeux ainsi que l'interaction fluide-structure dans l'intégralité de l'arbre trachéobronchique. La résolution de ce modèle permet de reproduire les courbes débit-volume mesurées chez les sujets et les patients lors d'une exploration fonctionnelle respiratoire, exploration dont l'objectif est de remonter aux propriétés de l'arborescence aérienne pulmonaire. De fait, en imposant une double contrainte forte et simultanée à la fois sur l'arbre trachéobronchique et sur les parties terminales, la manœuvre d'expiration forcée permet de remonter à une véritable signature de la mécanique pulmonaire et de détecter ainsi d'éventuelles altérations et pathologies comme l'emphysème ou la fibrose.

Détection du cancer par imagerie polarimétrique (laboratoire PICM : A. DE MARTINO, A. NAZAC) :

L'imagerie polarimétrique est mise au service de la détection de certains cancers accessibles par sonde externe, ce qui autorise des développements concrets pour le diagnostic. Ce travail est mené par l'équipe de A. DE MARTINO et reçoit l'apport du PH. A. NAZAC de l'AP-HP. Dans le cadre du Programme d'actions intégrées de recherche en gynécologie, lancé en 2012

par l'INCa, l'équipe termine la mise au point d'un colposcope polarisant la lumière : cet appareil d'examen du col utérin permettra de repérer de manière immédiate, précoce, peu invasive et plus sûre la présence de cellules en voie de cancérisation.

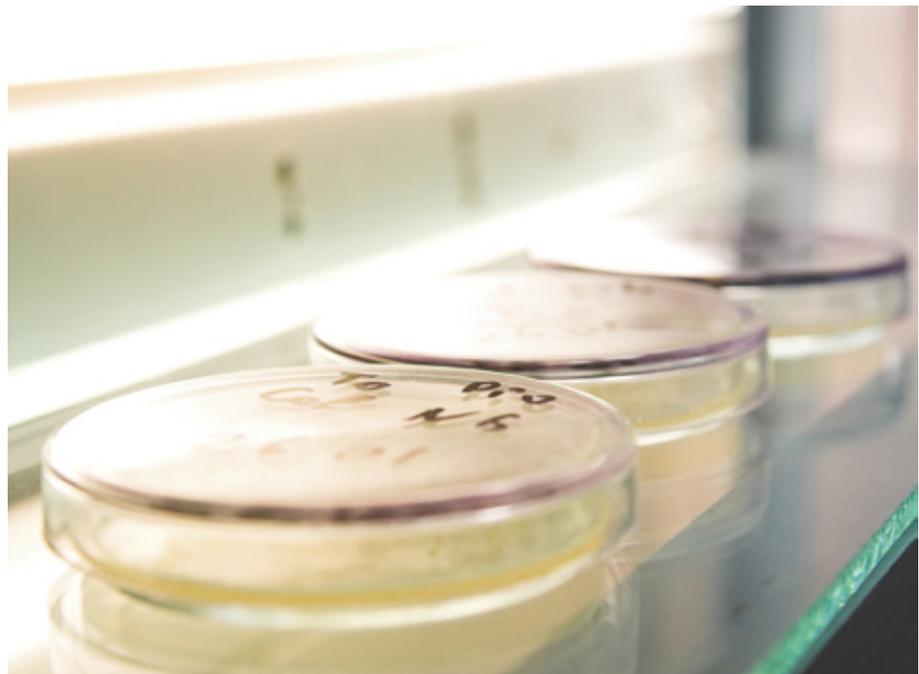
Voies métaboliques et cancer (laboratoire LIX : L. SCHWARTZ, J-M. STEYAERT) :

Depuis près de 10 ans, l'équipe de Bioinformatique travaille avec le Dr. L. SCHWARTZ de l'AP-HP pour analyser les voies métaboliques anormales exprimées par les cellules cancéreuses. Ce travail a débouché sur une compréhension partielle des flux métaboliques et de leurs conditions d'existence ; il a permis de découvrir des combinaisons médicamenteuses qui freinent la croissance des tumeurs animales. Un essai thérapeutique est envisagé.

Approche évolutive de la résistance aux antibiotiques (laboratoire BIOC) :

La capacité d'adaptation des microorganismes aux pressions de sélection antibiotique et l'émergence de bactéries multirésistantes soulignent la nécessité d'aborder la résistance aux antibiotiques selon une approche évolutive. À ce titre, la

bêta-lactamase TEM, une enzyme dégradant les bêta-lactamines, s'est imposée au cours des dernières années comme un modèle biochimique, thermodynamique et évolutif. L'analyse d'une collection de 10 000 mutants séquencés de cette enzyme, a permis à des chercheurs de l'Inserm-Université Paris Diderot (U722) et de l'AP-HP (Groupe Hospitalier Saint-Louis-Lariboisière-Fernand Widal) d'étudier l'impact de mutations aléatoires selon une approche in vitro (CMI à l'amoxicilline) et in silico (prédictions bioinformatiques). Cette approche a permis d'élaborer un modèle biophysique prédictif de l'effet des mutations, centré sur la stabilité globale de l'enzyme. Dans le but de valider ce modèle, des données biochimiques ont été obtenues sur un nombre restreint de mutants, en collaboration avec le laboratoire de biochimie de l'École Polytechnique (UMR CNRS 7654). Afin d'aller plus loin, il est prévu de poursuivre cette collaboration avec une étude approfondie sur le plan enzymatique, thermodynamique et structural d'une trentaine de mutants de la collection. Ce projet permettra, in fine, d'aborder la résistance aux antibiotiques sous un angle original, à la fois structural, évolutif et thermodynamique.



© Vasily Koval

Pour plus d'informations concernant les masters cohabités par Polytechnique, dont certains peuvent soutenir certains projets de recherche :

www.graduateschool.polytechnique.edu/accueil-graduate-school/master/nos-programmes



► LABEX BIO-PSY LABORATOIRE DE PSYCHIATRIE BIOLOGIQUE

Brigitte BOUCHARD

Résumé

Le Labex Bio-Psy a été labellisé en février 2012, après sélection, dans le cadre des appels d'offres du programme « Investissements d'Avenir ».

Bio-Psy rassemble des psychiatres, des neuroscientifiques et des généticiens, qui partagent l'objectif commun de mieux comprendre les causes et les mécanismes biologiques des troubles psychiatriques et d'en améliorer les diagnostics et les traitements.

Bio-Psy s'intéresse à l'origine et aux mécanismes biologiques des maladies mentales telles que l'autisme, la schizophrénie, les troubles bipolaires et la dépression, l'anxiété, les troubles obsessionnels-compulsifs, l'hyperactivité avec déficit d'attention et les addictions. En contribuant à la compréhension des dysfonctionnements observés dans ces maladies, l'ambition de Bio-Psy est d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et de développer de nouvelles approches thérapeutiques au bénéfice des patients et de leur entourage.

Le projet de BioPsy vise à développer une recherche centrée sur les maladies psychiatriques, avec quatre objectifs principaux :

1. Comprendre les causes et les mécanismes des maladies mentales ;
2. Identifier des biomarqueurs pour la prévention, le diagnostic précoce et le suivi ;
3. Proposer de nouvelles approches : prévention, traitement, psychiatrie personnalisée ;
4. Évaluer les coûts/bénéfices économiques et les implications sociétales des progrès de la recherche.

Basée sur une approche translationnelle, cette recherche sera organisée autour de cinq thématiques : le développement cérébral, la neurotransmission et la signalisation, la plasticité des circuits cérébraux, les interactions gènes-environnement et les rapports entre la société et la santé

mentale. Elle permettra de développer de nouveaux modèles d'étude de ces pathologies pour envisager des traitements mieux adaptés et plus efficaces.

Le projet du Labex Bio-Psy a également pour objectif de favoriser l'émergence d'une nouvelle génération de chercheurs spécialisés neurosciences et de psychiatres. Il est basé notamment sur les forces déjà existantes à l'UPMC et à l'ENP (École des Neurosciences de Paris) et propose de mettre en place :

- un programme doctoral international ;
- un programme polyvalent MD-Ph.D en psychiatrie ;
- des formations pour les professionnels de santé au niveau master ;
- l'aménagement de périodes de recherche à temps plein pour les cliniciens ;
- l'organisation de colloques spécialisés et d'écoles thématiques.



Le Labex Bio-Psy fait partie de l'Idex SUPER, porté par le PRES Sorbonne Université

Partenaires



Équipes

Les forces de Bio-Psy sont réparties en 28 équipes de recherche franciliennes réparties sur cinq sites distincts (site du Quai Saint-Bernard à Jussieu, Institut du Fer à Moulin, Institut Pasteur, Institut de Recherche Biomédicale de Créteil et Institut du Cerveau et de la Moelle). Elles s'appuient également sur le dispositif des centres

Experts de la Fondation FondaMental, distribuées dans plusieurs villes de France, couvrant outre la clinique psychiatrique, différents domaines de recherche, y compris en biologie, sciences cognitives et imagerie cérébrale.

Institut du Fer à Moulin (IFM)

UMR-S839 (UPMC, Inserm)
Fiona FRANCIS/Laurence GOUTEBROZE, Patricia GASPARD/Christine MÉTIN, Jean-Antoine GIRAULT/Denis HERVÉ, Matthias GROSZER, Manuel MAMELI, Luc MAROTEAUX, Jean-Christophe PONCER/Sabine LÉVI

Institut Mondor de recherche biomédicale et Hôpital Albert Chenevier UMR-S955 (UPEC, Inserm)

Marion LEBOYER, Stéphane JAMAIN, Jan SCOTT, Isabelle DURAND-ZALESKI

Quai Saint Bernard UMR-S 952/UMR 7224 (UPMC, Inserm, CNRS) et UMR 7102 (UPMC, CNRS)

Jocelyne CABOCHE, Salah EL MESTIKAWY, Philippe FAURE, Bruno GIROS, Jean MARIANI, Laure RONDI-REIG, Alain TREMBLEAU, François TRONCHE, Pierre VINCENT

Institut Pasteur URA 2182 (Institut Pasteur, CNRS)

Thomas BOURGERON, Pierre-Jean CORRINGER, David DI GREGORIO, Pierre-Marie LLEDO, Uwe MASKOS

Institut du cerveau et de la moelle (ICM) UMR-S 975/UMR 7225 (UPMC, Inserm, CNRS)

Alberto BACCI, Alexis BRICE / Christel DEPIENNE, Luc MALLETT, Mathias PESSIGLIONE

► ARTS ET MÉTIERS PARISTECH ET AP-HP : UNE LONGUE TRADITION DE RECHERCHE ET UN PARTENARIAT ACTIF AVEC L'AP-HP

Pr. Wafa SKALLI

Les recherches en santé à Arts et Métiers ParisTech ont pour origine la proximité entre son centre d'enseignements et de recherche basé à Paris, boulevard de l'hôpital, et l'hôpital Pitié-Salpêtrière. Le professeur Raymond ROY CAMILLE, chirurgien orthopédiste mondialement reconnu, est tout naturellement venu, lorsqu'il a créé le concept de vissage pédiculaire vertébral, rencontrer le Professeur François LAVASTE à Arts et Métiers pour réfléchir ensemble aux paramètres liés à la tenue des vis, et plus généralement à la biomécanique rachidienne. C'était le début d'une collaboration étroite entre l'école d'ingénieurs, formant des généralistes à dominante mécanique, et les hôpitaux parisiens. Le laboratoire de Biomécanique a été créé en 1979, et occupe aujourd'hui une surface de 2000 m² avec une plate-forme technologique de pointe en biomécanique humaine et analyse de mouvement.

Arts et Métiers ParisTech est une structure nationale constituée d'un réseau de 8 centres d'enseignement et de recherche et 3 instituts répartis sur le territoire français. Avec un millier d'ingénieurs diplômés par an, 15 laboratoires de recherche et une école doctorale, Arts et Métiers ParisTech

développe des activités d'enseignement et de recherche dans lesquelles la pluridisciplinarité et l'ouverture industrielle (et clinique dans le domaine de la santé) sont essentielles, pour regrouper autour d'objectifs communs des expertises complémentaires, favorables à l'éclosion d'idées nouvelles face aux rapides évolutions technologiques. Le domaine de la santé est un des axes stratégiques du centre de Paris.

Résolument tournée vers les échanges internationaux, Arts et Métiers ParisTech accueille chaque année environ 1000 étudiants originaires du monde entier. Dans le cadre de sa politique d'ouverture, l'école participe à de grands programmes internationaux et développe constamment son réseau de partenaires : elle entretient des liens étroits avec 170 universités et institutions dans plus de 46 pays.

La recherche partenariale s'impose aujourd'hui comme un lien indispensable entre la recherche fondamentale effectuée dans les laboratoires et le transfert technologique dans les entreprises. Arts et Métiers ParisTech s'appuie sur une structure de recherche contractuelle, ARTS, qui



assure le soutien logistique et la gestion des contrats de recherche conclus avec les partenaires économiques. Les deux entités ont reçu conjointement le label Institut Carnot, reconnaissant la qualité de cette recherche partenariale et destiné à la favoriser. Le montant des contrats publics et privés atteint 12 millions d'euros par an environ. Ainsi structuré, Arts et Métiers ParisTech constitue un dispositif performant et réactif capable d'apporter son soutien à de nombreux secteurs industriels dans des technologies de pointe. De plus, la complémentarité des compétences des différents laboratoires de l'établissement permet le déploiement de moyens élargis pour répondre à des programmes lourds, proposés par exemple dans le cadre d'un pôle de compétitivité.

Les recherches dans le domaine de la santé sont structurées au sein d'un réseau national «*biomécanique et ingénierie pour la santé*», piloté par le laboratoire de Biomécanique (LBM). Certains centres ont des expertises largement reconnues au plan national et international, concernant par exemple les alliages à mémoire de forme à Metz, la réalité virtuelle au service de la santé à Angers ou l'usinage médical à Cluny. Une unité d'enseignement d'expertise permet à une cinquantaine d'élèves ingénieurs d'acquérir chaque année une culture scientifique généraliste dans le domaine de l'ingénierie pour la santé.

Dès 1985, la volonté de mixer cliniciens et ingénieurs dans une même formation pour favoriser le dialogue scientifique s'est traduite par la création de l'option Biomécanique du DEA GBM d'Ile-de-France. Depuis, plus de 200 chirurgiens orthopédistes sont passés par le LBM. Depuis 2010, cette formation en double cursus cliniciens et ingénieurs s'effectue dans le cadre élargi du Master International ParisTech Paris Descartes en "Biomedical Engineering". Les différentes écoles de ParisTech s'impliquent en partenariat étroit avec l'Université Paris Descartes, et les spécialités concernent aussi bien la biomécanique, portée par Arts et Métiers ParisTech,





© WavebreakMediaMicro

que la bio-imagerie (Télécom ParisTech), les biomatériaux (Mines ParisTech), les neurosciences (ESPCI), ou la biologie synthétique et systémique et les biothérapies, où les synergies cliniciens ingénieurs se développent rapidement. Cette formation permet de décloisonner entre les disciplines et de rendre encore plus fécond le dialogue interdisciplinaire.

Le site parisien d'Arts et Métiers ParisTech accueille 4 laboratoires de recherche, orientés respectivement vers la **dynamique des fluides** (Laboratoire Dynfluid), les **procédés et ingénierie en mécanique et matériaux**, (laboratoire PIMM), la recherche en **conception de produits et innovation** (laboratoire LCPI), et la **biomécanique** (Laboratoire LBM). Si l'activité en santé s'est longtemps déclinée principalement au LBM, la volonté des acteurs de développer les synergies et la transversalité a permis une évolution rapide dans ces dernières années. Ainsi le laboratoire Dynfluid est-il engagé dans des recherches dans le domaine cardiovasculaire avec des premiers résultats prometteurs sur des stents innovants, le LCPI contribue à la démarche de conception de dispositifs innovants dans les technologies médicales, et le PIMM amorce des recherches

dans le domaine des Biomatériaux. Dans le cadre du partenariat global Arts et Métiers ParisTech - AP-HP, un clinicien peut postuler en poste d'accueil dans l'un ou l'autre de ces laboratoires.

Le Laboratoire de Biomécanique : un carrefour scientifique interdisciplinaire

L'originalité du LBM est la création d'un espace scientifique conciliant un fort ancrage à la mécanique et une ouverture concrète à la clinique, se traduisant par de nombreuses collaborations et par une politique de rattachement scientifique de chercheurs de disciplines complémentaires. Dans ce véritable carrefour scientifique interdisciplinaire dialoguent efficacement mécaniciens, physiciens, informaticiens, spécialistes d'imagerie et traitement du signal, chirurgiens orthopédistes, neurochirurgiens, anatomistes, radiologues, rhumatologues, kinésithérapeutes, spécialistes de médecine physique et rééducation fonctionnelle. Le LBM regroupe aujourd'hui une cinquantaine d'enseignants chercheurs et chercheurs, dont 10 cliniciens. Parmi les 18 thèses de sciences en cours, 5 sont conduites par des cliniciens, qui travaillent en étroite liaison avec les ingénieurs.

La devise commune est « **Mieux comprendre pour mieux innover, au service du patient et de la société** ».

L'exemple phare d'une innovation réussie est EOS®, un système de radiographie numérique 3D biplane à très basse dose d'irradiation, résultat d'un partenariat entre le LBM, l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul, le Laboratoire de recherche en Imagerie et Orthopédie (LIO) de Montréal, le Professeur G. CHARPAK (Nobel de Physique 1992) et la société EOS Imaging. C'est au LBM, sur la suggestion du Professeur Jean DUBOUSSET, qu'ont eu lieu les premières réunions et qu'ont émergé les premiers schémas visant à combiner deux innovations, l'une résultant des travaux de Georges CHARPAK et permettant l'acquisition de radiographies à très basse dose d'irradiation, l'autre résultant des travaux du LBM et du LIO pour reconstruire le squelette en 3D à partir d'une simple paire de radiographies prises perpendiculairement. Aujourd'hui installé dans une soixantaine d'hôpitaux en France et dans le monde, le système EOS donne accès à la position « en charge » du sujet et à une vision totalement nouvelle du squelette en 3D, permettant d'appréhender les troubles posturaux et les mécanismes de compensation associés.

De nombreuses entreprises trouvent également au LBM une base scientifique essentielle pour la conception ou l'évaluation de produits innovants, qu'il s'agisse d'implants orthopédiques, de biomatériaux ou de dispositifs de sécurité automobile.

En effet le LBM dispose d'une plateforme technologique unique au monde par la complémentarité des équipements de recherche concernant l'analyse du système neuro-musculo-squelettique : **Plate-forme d'exploration fonctionnelle quantitative in vivo** à l'aide du système EOS, de systèmes d'analyse de posture et de mouvement, de plate-formes de force, d'EMG, d'élastographe à Ultrasons..., **moyens d'essais statiques et dynamiques in vitro** comportant des machines d'essais et des dispositifs spécifiques conçus au LBM, permettant de caractériser les

structures et les tissus, et d'évaluer le comportement de ces structures intactes, lésées ou restaurées, **matériels et logiciels de simulation numérique**, dont un patrimoine particulièrement riche de logiciels de modélisation personnalisée développés au LBM. Une salle de chirurgie expérimentale avec les moyens d'imagerie associés complète depuis peu cet ensemble.

Pour renforcer ce pôle scientifique de biomécanique autour d'une recherche fondamentale d'excellence, la chaire ParisTech BiomecAM a été mise en place avec le support de la fondation ParisTech et porte sur la modélisation biomécanique personnalisée du système neuro-musculo-squelettique. Portée par Arts et Métiers ParisTech en collaboration avec trois autres écoles (Mines ParisTech, ESPCI et Ecole Polytechnique), ce programme de 2 millions d'euros sur 5 ans est financé conjointement par la société Protéor, la Fondation Cotrel pour les recherches en pathologies rachidiennes, la Société Générale et COVEA, consortium d'assurance mutualiste qui regroupe la MAAF, la MMA et GFM.

Des collaborations fructueuses avec l'AP-HP

Il est difficile d'être exhaustif dans les recherches communes conduites entre le LBM et l'AP-HP, tant celles-ci sont denses et permanentes. Quelques exemples illustreront la richesse et la diversité de ce partenariat.

Une équipe commune à Arts et Métiers ParisTech et à l'Université Paris 13, hôpital Avicenne à Bobigny, s'intéresse aux interrelations entre pratique sportive et remaniements musculo-squelettiques afin d'optimiser la performance au prix d'une moindre pathologie. Une meilleure compréhension de l'effet d'impacts dans certains sports, tel le rugby, est essentielle, et la modélisation personnalisée de l'ensemble de la tête et du cou permet progressivement l'analyse biomécanique de l'entrée en mêlée et des mécanismes lésionnels en fonction des disparités interindividuelles.

L'équipe «Biomécanique et Système Nerveux : Analyse et Restauration du

Mouvement», commune à Arts et Métiers ParisTech et à l'Université Paris 12, hôpital Henri Mondor, vise à mieux comprendre les relations existant entre l'effecteur du mouvement (le Muscle) et sa commande, en analysant et modélisant les troubles du mouvement secondaires à un handicap neurologique, pour une meilleure rééducation et restauration fonctionnelle.



© Gernot Krautberger

Une collaboration de longue date avec les universités Paris Descartes (hôpital Cochin) et Paris Diderot (hôpital Lariboisière) porte sur la quantification de la résistance osseuse et a permis de progresser ensemble dans la caractérisation biomécanique de l'os normal et ostéoporotique, et dans la modélisation personnalisée pour la prédiction du risque de fracture d'ostéoporose.

Dans le domaine des pathologies rachidiennes, les collaborations sont nombreuses avec les équipes de l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul (et maintenant l'hôpital Necker), les hôpitaux Robert Debré, Trousseau, Beaujon, ou Pitié Salpêtrière, et ont permis des progrès importants tant dans la compréhension des mécanismes d'aggravation des scoliose idiopathiques, que dans les relations entre troubles de la posture et pathologies dégénératives du rachis.

Il faudrait également évoquer les recherches sur l'articulation de l'épaule, en collaboration avec l'hôpital Bicêtre et l'Hôpital Européen Georges Pompidou, sur l'articulation de la hanche avec l'hôpital Rothschild, sur l'infirmité Motrice cérébrale avec l'hôpital Robert Debré ou sur l'ostéogenèse imparfaite avec l'hôpital Trousseau, et bien d'autres encore, mais il suffit de citer le nombre de 79 publications scientifiques internationales communes au cours des cinq dernières années, cosignées par des ingénieurs et des cliniciens de l'AP-HP, pour illustrer toute la richesse et la diversité de cette collaboration !

La récente labellisation du DHU «*Maladies Musculo-Squelettiques et Innovations Thérapeutiques*» avec le LBM comme partenaire de recherche, et la signature d'un accord cadre global entre Arts et Métiers ParisTech et l'AP-HP, devraient permettre de renforcer encore ces collaborations, pour des recherches menant vers des innovations de rupture, au service du patient et de la société.

→ suite page 18

LA RECHERCHE INFIRMIÈRE

► SÉBASTIEN KEREVER, DOCTORANT RECHERCHE INFIRMIÈRE AP-HP 2012

Propos recueillis par François BASSOMPIERRE

Sébastien, pourquoi avez-vous postulé à l'appel à candidatures « Doctorat recherche infirmière AP-HP » ? Est-ce une volonté d'échapper à la dure réalité quotidienne du métier d'infirmier ? Aviez-vous initialement voulu faire médecine ?

Sébastien KEREVER : Après avoir exercé 12 ans en tant qu'infirmier diplômé d'état, dont 9 années dans le service de réanimation du Pr. Didier PAYEN à Lariboisière, je me suis tout naturellement tourné vers la recherche clinique car celle-ci me procurait un complément de réflexion et une possibilité d'évolution dans ma profession d'infirmier. À mon sens la recherche est un moyen de faire évoluer les pratiques de soins ainsi que leur organisation, et d'en faire bénéficier avant tout les patients, mais aussi les professionnels de santé et l'institution. Le métier d'infirmier a toujours été pour moi une évidence, et la recherche clinique n'est en aucun cas une échappatoire à mon métier d'infirmier mais plutôt un choix et une suite de décisions qui m'ont amené jusqu'à l'appel à candidatures « doctorat recherche infirmière AP-HP ».

Comment êtes-vous arrivé dans votre laboratoire d'accueil ? Est-ce un cursus aisé et facile à entreprendre pour un infirmier ?

SK : Ce cursus de master et d'entrée en thèse n'est pas une chose facile à entreprendre car le métier d'infirmier est actuellement reconnu comme une équivalence à un bac +3, et il faut donc passer par une validation des acquis professionnels ou de l'expérience auprès de la faculté afin de pouvoir être candidat en master. J'ai donc commencé par entreprendre un master 1 de Santé Publique à Paris Diderot grâce au soutien du Pr. Alexandre MEBAZAA, en réalisant un stage au sein de l'unité INSERM 942 de Lariboisière et tout en exerçant mon activité d'infirmier en réanimation. J'ai ensuite poursuivi mon cursus par un master 2 de Santé Publique, Méthodes en Évaluation thérapeutique, ce qui m'a

permis d'envisager la possibilité d'une thèse au sein du Service de Biostatistique et d'Information Médicale du Pr. Sylvie CHEVRET (hôpital Saint-Louis), dans le domaine de l'épidémiologie clinique sur la thématique des limitations et des arrêts des soins.

Comment s'est passé votre master où les infirmier(els) devaient être faiblement représentés ; l'interdisciplinarité a-t-elle été pour vous un inconvénient ou un plus ?

SK : Ma candidature en master à la faculté de Paris Diderot a été bien accueillie par les enseignants et par les autres étudiants issus de différents cursus. Cette pluridisciplinarité professionnelle m'a permis d'enrichir mes connaissances et de mieux comprendre le fonctionnement du système universitaire qui jusque-là m'était inconnu. J'ai donc pu profiter pleinement des enseignements de ce master et des différents stages que j'ai réalisés dont celui dans le service du Pr. Sylvie CHEVRET à l'hôpital Saint-Louis, sous la direction du Dr Matthieu RESCHE-RIGON.

Vous allez devenir un biostatisticien à part entière ?

SK : Je me vois plutôt devenir un chercheur en soins infirmiers avec des compétences en méthodologie et en biostatistique. Je garde un contact régulier avec l'équipe de réanimation chirurgicale et la direction des soins de l'hôpital Lariboisière afin d'apporter ma contribution à des projets de recherche conjointement avec les différents paramédicaux. Cette collaboration est très importante pour moi car elle me permet de garder un lien avec les professionnels confrontés au quotidien du métier d'infirmier et aux patients.

Quel est l'intérêt d'un projet de recherche biostatistique tel que le vôtre pour la recherche infirmière et les soins infirmiers ?

SK : Dans mon métier d'infirmier de réanimation, mon expérience personnelle

m'a conduit à être régulièrement confronté à des décisions de LATA (Limitation et Arrêt des Thérapeutiques Actives) tant dans ma pratique clinique que dans mes activités de recherche. Ce sont donc ces expériences ainsi que les problématiques de recherche clinique en réanimation rencontrées par l'équipe de l'URC Saint-Louis (INSERM UMR 717) qui m'ont conduit à m'intéresser aux implications des décisions de LATA dans l'évaluation thérapeutique. L'intérêt de ce projet de recherche qui m'a été proposé par le Pr. CHEVRET, est de faire dans un premier temps apparaître la présence fréquente des LATA dans les essais thérapeutiques randomisés en réanimation, et ensuite de m'intéresser à la manière de traiter ces données dans les études cliniques. Ces résultats permettront je l'espère, de mettre en lumière le travail réalisé par les équipes soignantes auprès des patients concernés par les LATA et de mieux prendre en compte cette démarche de soins et les données qu'elle engendre dans les essais cliniques.

Que faudrait-il faire à votre avis pour faciliter l'accès à un cursus tel que le vôtre aux infirmier(els) ?

SK : Il faudrait, de mon point de vue, commencer par faciliter l'accès aux infirmier(els) au master 1 pour qu'ils ou elles puissent envisager sereinement le master 2. Toutes ces opportunités, qui devraient bénéficier d'une meilleure communication sur les différentes filières que nous offre l'universitarisation de notre profession, ne sont possibles qu'avec un soutien financier et un aménagement de notre temps de travail.

Comment envisagez-vous votre avenir professionnel après l'obtention du doctorat ?

SK : J'aimerais une fois ma thèse achevée, et si son issue est favorable, poursuivre ma carrière par un poste d'enseignant chercheur en soins infirmiers au sein d'un groupe hospitalier afin de pouvoir conjuguer deux facettes importantes de mon métier. Une activité hospitalière basée sur



l'information des différents paramédicaux à la recherche en soins infirmier et sur la participation à l'élaboration de protocoles de recherche au sein des groupes hospitaliers en m'associant aux équipes déjà en place, et d'autre part une activité universitaire au cours de laquelle j'espère pouvoir mettre mes futures compétences au service des nouveaux infirmiers(e)s issus du cursus LMD ou de ceux qui souhaiteront entreprendre un master. J'ai bien

conscience qu'à ce jour ce statut n'existe pas encore pour les infirmiers, mais je reste convaincu que grâce à l'implication commune de la direction des soins et de la communauté médicale, ces postes verront bientôt le jour. Je profite de l'occasion qui m'est donnée pour remercier à nouveau Mme Roselyne VASSEUR et Mme Geneviève LADEGAILLERIE pour leur soutien et pour leur aide.

Calendrier « Doctorat Recherche infirmière »

- ▶ Date de soumission : 30 avril 2013
- ▶ Sélection des candidats – auditions : juin 2013
- ▶ Début formation : octobre 2013



L'APPEL À CANDIDATURES « DOCTORAT SAGES-FEMMES »

François BASSOMPIERRE

Cet appel à candidatures s'adresse aux sages-femmes tous grades confondus, de l'AP-HP, titulaires d'un master 2 (ou des précédents diplômes équivalents DEA ou DESS) souhaitant effectuer un doctorat.

Le choix du doctorat est libre mais devra s'inscrire dans la thématique périnatalité et santé de la femme et être en adéquation avec le projet professionnel du candidat.

Durée : un an, à temps plein ou à temps partiel, reconductible un ou deux ans, sous condition d'une audition annuelle faisant état de l'avancement du projet : éventuelles difficultés rencontrées et modifications du projet, échéancier du projet pour l'année faisant l'objet de la demande de renouvellement.

L'AP-HP assurera une contrepartie financière qui sera fonction du grade du candidat afin de pourvoir au remplacement du lauréat.

Le cadre du pôle concerné en accord avec le Directeur du Groupe Hospitalier pourra utiliser cette enveloppe budgétaire afin d'assurer le remplacement du professionnel concerné.

Un budget spécifique sera attribué à l'établissement dont dépend le lauréat afin de prendre en charge les frais d'inscription à l'université.



© trendsetter80

L'accord écrit du Directeur du Groupe Hospitalier et du cadre de pôle concernés sont nécessaires.

Une attestation du responsable de l'école doctorale relative à l'acceptation du candidat(e) devra être impérativement jointe au dossier de candidature.

La labellisation du laboratoire d'accueil devra être dûment spécifiée. ■

Calendrier « Doctorat Sages-Femmes »

- ▶ Date de soumission : 30 avril 2013
- ▶ Sélection des candidats – auditions : juin 2013
- ▶ Début formation : octobre 2013

CONTACT : François BASSOMPIERRE / francois.bassompierre@sls.aphp.fr / 01 44 84 17 28
Marie-Agnès LEFEVRE / marie-agnes.lefevre@sls.aphp.fr / 01 44 84 17 69



ZOOM SUR UNE URC :

L'URC DU GH HÔPITAUX UNIVERSITAIRES PITIÉ-SALPÊTRIÈRE – CHARLES FOIX

Pr. Alain MALLET

► LE CONTEXTE

L'Unité de Recherche Clinique (URC) du GH Pitié-Salpêtrière Charles-Foix a été créée, comme une dizaine d'autres à l'AP-HP, en 2003, dans le cadre de la déconcentration des moyens d'organisation de la recherche clinique, jusque-là concentrés au sein de la Délégation à la Recherche Clinique (aujourd'hui le Département de la Recherche Clinique et du Développement – DRCD). La définition et la mise en œuvre de la politique de recherche clinique restent centralisées, conduisant à des actions de communication, à des appels d'offres et à leur gestion scientifique et financière ; de même les grandes fonctions incombant aux promoteurs d'études cliniques, comme les soumissions réglementaires, la valorisation, la dimension réglementaire des vigilances restent assurées au DRCD-Siège, situé à l'hôpital Saint-Louis. Tous les autres aspects de l'élaboration et de la conduite des études cliniques incombent aux URC.

► LES MISSIONS

C'est dans ce contexte que nous nous assignons pour mission de contribuer au développement de la recherche clinique organisée, c'est-à-dire de la recherche le plus souvent régie par la loi et nécessitant

des moyens financiers. Notre objectif principal est d'aider les porteurs de projet, en s'adaptant à leur demande et en offrant un large éventail de compétences. Ainsi l'URC intervient-elle en fonction des besoins exprimés par les porteurs de projet lors des réunions du Comité Technique de la Recherche Clinique du GH. Dans la phase de conception des protocoles de recherche, l'aide apportée peut être méthodologique, concerner la hiérarchie des objectifs de l'étude, la définition des critères de jugement, les populations de patients à considérer, les modalités d'exploration des patients, ces questions étant généralement abordées en perspective avec les aspects statistiques portant notamment sur la planification de l'étude et donc sur les méthodes statistiques d'analyse des informations recueillies. L'URC oriente le porteur de projet, autant que de besoin, vers ses partenaires, les plate-formes opérationnelles de recherche clinique du GH que sont, pour une partie de leur activité, les trois CIC, le CIB, le CRB, la PUI, le CENIR, les plateaux d'imagerie clinique, les plateaux de biologie. L'URC élabore les budgets des projets, en prenant en compte la spécificité des potentiels bailleurs et les règles institutionnelles, et oriente les projets vers les appels

d'offres les plus adaptés. L'URC joue un rôle essentiel dans l'accompagnement du déroulement des études qui trouvent financement et promoteur. Cette phase du projet mobilise diverses ressources de l'URC ; une équipe projet est constituée qui est dirigée par un(e) coordinateur(trice)-chef de projets. Les fonctions de cette équipe, variables selon les besoins et le statut du promoteur, accomplies en coopération avec le référent projets du DRCD, couvrent généralement les démarches administratives (soumission au CPP, à la CNIL, à l'ANSM), la mise en place des centres investigateurs, le monitoring de l'étude, la gestion des données, les analyses statistiques, etc.

► DES PROFESSIONNELS DE LA RECHERCHE

Durant ses dix années d'existence, l'URC a vu ses effectifs augmenter, particulièrement durant la période 2007-2011, et se professionnaliser. La diversité des tâches couvertes par les équipes projets a nécessité le recrutement et la formation de personnel spécialisé. Les 60 personnes (équivalent temps plein) constituant actuellement l'URC sont des personnes de haut niveau scientifique et/ou médical, connaissant très bien les règles de bonne pratique clinique, représentant tous

les métiers de l'organisation de la recherche. Brièvement, pour évoquer des métiers parfois méconnus et dont le périmètre d'exercice peut être spécifique à notre URC, on peut citer les métiers suivants :

- ▶ l'Assistant de Recherche Clinique (ARC), indépendant des investigateurs, participe à la réalisation du cahier d'observation, prépare les documents réglementaires, organise et anime les visites de mise en place de l'étude, effectue le monitoring, ferme les centres à l'issue de l'étude ;
- ▶ le Technicien d'Étude Clinique (TEC) a souvent la même formation que l'ARC ; il intervient en appui aux investigateurs, est présent dans les services cliniques. Il organise la logistique de l'étude, met en œuvre les circuits de visite des patients, les circuits biologique et pharmaceutique. Il aide au recueil de l'information en remplissant les cahiers d'observation.
- ▶ le Data Manager, ou chargé de la qualité des données, structure et réalise la base de données permettant l'informatisation des données recueillies. Il programme un ensemble de contrôles de cohérence sur les données ; l'exécution de ces contrôles générera le cas échéant des demandes de vérification qui seront examinées par l'ARC. Il transmet la base, une fois son intégrité certifiée, au statisticien pour analyse. L'URC compte 3 Data Managers (DM).
- ▶ le Statisticien (l'URC en compte deux actuellement) participe à plusieurs étapes de l'élaboration et du déroulement du projet : il conçoit la planification, la randomisation, les analyses statistiques et il les effectue. Il interagit étroitement avec les statisticiens de l'unité hospitalière. Il participe avec les investigateurs à la valorisation scientifique des résultats.

L'équipe projet, comportant généralement ARC, TEC, DM et statisticien outre



l'investigateur et le chargé de portefeuille, est coordonnée pour ce qui concerne les membres de l'URC par un coordinateur-chef de projets dont la mission est d'organiser l'action des membres de l'équipe de sorte que l'étude se déroule selon le calendrier prévu dans le respect des bonnes pratiques et dans l'assurance qualité. Quatre coordinatrices-chefs de projets travaillent actuellement à l'URC.

▶ LES DOMAINES D'INTERVENTION

L'URC intervient dans tous les champs disciplinaires représentés dans le GH, à l'exception des domaines infection par le VIH et hépatites qui s'organisent avec l'ANRS. Si l'URC travaille de façon naturelle avec l'AP-HP promoteur, elle est susceptible d'intervenir pour le compte d'autres promoteurs, académiques ou institutionnels hors AP-HP ou industriels. Des financements spécifiques liés au plan cancer nous ont permis dès 2006 de mettre à disposition des investigateurs du GH engagés dans des études institutionnelles en cancérologie une équipe de 3 TEC, puis en 2008 de compléter cette offre par la constitution d'une équipe de 4 TEC chargés du développement de la recherche institutionnelle en cancérologie dans les hôpitaux de l'Est de l'Île-de-France. Cette dernière équipe, dite Équipe Mobile de Recherche Clinique (EMRC), intervient actuellement dans les hôpitaux de Meaux, Lagny-Jossigny, Forcilles, Bégin et Diaconesses Croix Saint-Simon. De même grâce à un financement issu du CeNGEPS, 4 TEC peuvent aider les investigateurs à « screener » et inclure les patients dans des protocoles à promotion industrielle. Actuellement l'URC s'occupe, hors EMRC, de 207 études actives. En 2012 ont été déposés 76 projets d'études aux grands appels d'offres ministériels ou



publics (PHRC, PHRIIP, PREPS, STIC, ANR). Chaque année ce sont environ une trentaine de projets nouveaux qui trouvent leur financement et dont le déroulement est pris en charge par l'URC. Ces chiffres montrent le dynamisme du GH en matière de recherche, que confirment les chiffres qui indiquent que si le poids financier du GH est de l'ordre de 13% de l'AP-HP, il en représente environ 17% de l'activité de recherche et 20% de l'activité de publication. La création de deux IHU (l'Institut de Neurosciences et l'Institut Cardiométabolisme Nutrition) de trois DHU puis de l'Institut Universitaire en Cancérologie est de nature à accroître encore cette activité, notamment dans le domaine de la recherche translationnelle. Beaucoup d'essais cliniques importants ont été réalisés durant toutes ces dernières années. Naturellement le mérite en revient d'abord aux investigateurs, généralement à l'origine de l'idée innovante, portant sur les aspects diagnostiques, pronostiques, thérapeutiques de pathologies, ou sur les mécanismes physiopathologiques, ou plus épidémiologiques ou encore plus centrées sur le patient (charge de l'aidant, éducation thérapeutique par exemple). Mais les acteurs de l'URC ont également contribué à ces succès ; ils jouent un rôle décisif dans la qualité des études et contribuent à faire des informations recueillies des faits scientifiques. Quelques études importantes sont mentionnées ci-dessous à titre d'exemple ; elles n'ont pas été choisies au hasard, mais ne constituent qu'un court échantillon des études auxquelles l'URC est fière d'avoir apporté son concours.

▶ QUI PEUT S'ADRESSER À L'URC ?

Toute personne engagée dans un projet de recherche clinique ou souhaitant s'y engager,

QUELQUES ÉTUDES PHARES

► STOC (Pr. Luc MALLET, PHRC 2003)

«*Traitement du trouble Obsessionnel-compulsif (TOC) sévère par stimulation bilatérale continue à haute fréquence du noyau sous-thalamique (NST)*»

Il s'agit d'une étude pilote, randomisée, en cross-over, double aveugle, multicentrique nationale dont l'objectif était de tester l'efficacité de la stimulation bilatérale du NST dans le traitement du TOC très sévère et résistant à toute thérapeutique médicale. Les résultats de cette étude ont fait l'objet d'une publication dans le *New England Journal of Medicine*.

► RESPISTIM (Dr J.GONZALEZ-BERMEJO, PHRC 2011)

«*La stimulation phrénique intradiaphragmatique implantée précocement dans la sclérose latérale amyotrophique retarde-t-elle le recours à l'assistance ventilatoire*»

Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée en double aveugle, comparant stimulation efficace et stimulation feinte. Cette étude, utilisant un cahier électronique complexe, est ouverte aux inclusions depuis septembre 2012.

► EOLIA (Pr. A.COMBES, PHRC 2008)

«*Extracorporeal membrane oxygénation (ECMO) pour les syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA) sévères*»

Il s'agit d'une étude randomisée, multicentrique, internationale (centres en Australie et aux États-Unis), contrôlée, en ouvert, visant à montrer l'intérêt de l'oxygénation extracorporelle ECMO. L'étude, de type séquentielle, est ouverte aux inclusions depuis fin 2011. La lourdeur du circuit du dispositif médical, associée au grand nombre de centres, nécessite une vigilance constante de l'équipe en charge de l'étude.

► IMABio3 (Dr Marie Sarazin, PHRC 2010 du plan Alzheimer et cofinancé par un industriel)

«*Rôle des réactions inflammatoires et immunitaires anti-amyloïde centrales et périphériques dans la maladie d'Alzheimer débutante*»

L'objectif principal de l'étude ImaBio3 est de mieux comprendre les mécanismes cérébraux et biologiques des troubles de la mémoire et de déterminer des marqueurs sanguins de diagnostic et de pronostic associé à un risque de maladie d'Alzheimer. Ce projet s'inscrit dans le cadre d'une action concertée multi collaborative complexe regroupant des expertises cliniques, d'imagerie IRM et moléculaire, de neuroimmunologie, de neuropathologie, de biologie cellulaire et génétique. Elle bénéficie d'un cofinancement industriel.

► MIREILLE (Dr Andreas Hartmann, PHRC 2009)

«*Évaluation des effets symptomatiques et neuroprotecteurs du venin d'abeille dans le traitement de la maladie de Parkinson*»

Il s'agit d'un essai thérapeutique randomisé en double aveugle versus placebo. Le traitement étudié dans cette étude en voie de se terminer a fait l'objet d'un brevet impliquant l'AP-HP. Les résultats de l'essai seront obtenus à la fin de 2013.

► PROJETS EN MÉDECINE TRADITIONNELLE CHINOISE

Depuis 2011, notre URC est particulièrement impliquée dans le champ de la recherche en médecine complémentaire et particulièrement en médecine traditionnelle chinoise (MTC). En effet, le Groupe Hospitalier a accueilli sur 2011-2012 trois médecins chinois dans 3 services différents : obstétrique, néphrologie, et endocrinologie-métabolisme. Ces 3 médecins ont participé à l'élaboration ou au déroulement, voire initié et terminé pour l'un d'entre eux, 3 projets de recherche (1) l'essai GAME portant sur l'acupuncture dans les douleurs pelviennes et lombaires de la femme enceinte, (2) une Recherche Non Interventionnelle intitulée Obésité et caractère «*Zheng Xing*» : contribution de la MTC à la caractérisation phénotypique des obésités, (3) un essai thérapeutique sur une plante utilisée en MTC dans la néphropathie diabétique : essai SHEN. D'autres études dans le champ de la MTC devraient être prochainement initiées.

pensant y trouver aide et soutien est encouragée à s'adresser à l'URC. Cet encouragement est notamment formulé à l'adresse des personnels hospitaliers représentant des professions depuis peu éligibles à certains appels d'offre (PHRIP par exemple). On ne saurait trop conseiller aux porteurs de projets de contacter le secrétariat de l'URC en dehors des périodes de «*coup de feu*» qui ponctuent les semaines précédant les échéances des grands appels d'offres !

► VERS UN GUICHET UNIQUE

Compte tenu des difficultés perçues par les investigateurs et liées à la dissociation

apparente entre les aspects médicaux et administratifs des projets de recherche clinique, il a été confié début 2013 au responsable de l'URC une responsabilité complémentaire dite de «*direction scientifique de la recherche clinique*» s'exerçant également sur le Bureau de la Recherche du GH. La mise en œuvre de cette nouvelle organisation, rapprochant de facto URC et Bureau de la Recherche, devrait aboutir à l'existence d'un véritable guichet unique permettant à tout acteur interne (porteur de projet ou investigateur) ou externe (promoteur hors AP-HP) de trouver les réponses à ses questions scientifiques (via

l'URC) ou administratives (via le Bureau de la Recherche) en interrogeant une seule structure. Ce dispositif s'intégrera dans le schéma d'instruction des dossiers pratiqué au DRCD.

On aura noté la vastitude des missions de l'URC, dans un environnement de recherche aussi dynamique. De façon additionnelle nous envisageons de proposer la constitution d'une plate-forme informatique permettant de maintenir au-delà de la fin des études les bases de données constituées et favoriser ainsi la recherche épidémiologique. ■

UNE OPÉRATION PILOTE DE L'AERES



CONCERNANT L'ÉVALUATION DE LA RECHERCHE HOSPITALIÈRE

Pr. Jean-François DHAINAUT, Adrien LATIL

Créée par la loi n°2006-450 du 18 avril 2006 de programmation pour la recherche (article L.114-1 et L. 114-1-1 du code de la recherche), l'Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (AERES) est une autorité administrative indépendante chargée de l'évaluation des établissements d'enseignement supérieur et de recherche, des organismes de recherche, des unités de recherche, des formations et diplômes d'enseignement supérieur.

Dans ce cadre, la mission confiée par la loi à l'AERES est notamment d'évaluer les activités de recherche conduites par les établissements et organismes de recherche, les établissements d'enseignement supérieur et de recherche, les établissements et les fondations de coopération scientifique ainsi que l'Agence nationale de la recherche (ANR).

Dans les premières années de son existence, l'AERES a prioritairement orientée les campagnes d'évaluation vers les universités et les formations que celles-ci dispensent. Les organismes de recherche (Inserm, CNRS, Inra, CEA...) et leurs unités de recherche dont la gouvernance est souvent partagée avec les universités (unités mixtes de recherche) ont été d'emblée intégrés à cette procédure d'évaluation par l'AERES. Ainsi, les unités de recherche de ces organismes, dont un grand nombre est hébergé au sein même des hôpitaux lorsque ces unités sont dévolues aux sciences de la vie, connaissent depuis plusieurs années ces démarches. Plus récemment, les centres d'investigation clinique (CIC), structures de recherche intégrées aux pôles hospitaliers, ont été soumis à l'expertise de l'AERES.

L'étape suivante consiste en l'évaluation de la recherche hospitalière, définie comme celle effectuée en dehors des unités labellisées. À ce titre, sont concernés la politique de l'hôpital en matière de recherche, la production scientifique de ses pôles hospitalo-universitaires et l'efficacité de ses structures de soutien à la recherche (DRCD/URC à l'AP-HP).

En septembre 2012, l'AERES a missionné le Professeur Gérard BREART (cf. interview

page 22) pour mener à bien une phase pilote d'évaluation de la recherche hospitalière. L'objectif est d'élaborer un référentiel d'évaluation spécifique aux établissements de santé.

Cette phase pilote fait appel au volontariat. Ainsi, les établissements de santé situés dans le périmètre des universités de Nancy, Lille, Toulouse et Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines (UVSQ) se sont portés volontaires.

L'Ile-de-France est donc concernée par le périmètre de l'UVSQ, c'est-à-dire : les CH de Versailles, le CHI de Poissy-Saint-Germain et l'hôpital Foch pour les hôpitaux hors CHU et, pour l'AP-HP, le GH Hôpitaux universitaires Paris Ile-de-France Ouest (Ambroise Paré, Raymond Poincaré, Sainte-Périne), ainsi que ses structures de soutien à la recherche que sont le DRCD et l'URC implantée sur ce GH.

Concernant l'AP-HP, le rapport d'autoévaluation a été envoyé à l'AERES mi-mars. Le comité d'experts a réalisé sa visite du 22 au 24 mai. Ce comité était présidé par Norbert IFRAH, Professeur des universités en hématologie, Chef de service au CHU d'Angers, directeur d'unité Inserm et ancien Président de Comité national de coordination de la recherche (CNCR). Les experts de l'AERES visiteront les différents sites hospitaliers dans le but d'évaluer la recherche clinique

sur la base du rapport d'autoévaluation qui leur a été soumis. Les critères sont notamment la qualité et la production scientifique, le rayonnement et l'attractivité, l'interaction avec l'environnement social économique et culturel, l'organisation et vie de l'entité, l'implication dans l'enseignement par la recherche, la stratégie et le projet à cinq ans.

Une notation sera effectuée sur chaque critère en fonction des faits observables contenus dans le dossier et de la qualité de l'organisation hospitalière mise en place. Un rapport sera rédigé et des recommandations seront suggérées pour améliorer la qualité de la recherche hospitalière produite par ces établissements.

Enfin, une présentation du rapport sera programmée avec les évalués et une discussion s'ouvrira non seulement vis-à-vis du rapport lui-même, mais surtout de la méthodologie employée, car in fine cette phase pilote servira de base à la mise en place d'un référentiel d'évaluation de l'activité de recherche des établissements de santé. Ce référentiel permettra la généralisation de la procédure d'évaluation de la recherche hospitalière concomitamment à la prochaine campagne d'évaluation des universités (vague A : Bordeaux, Toulouse, Grenoble et Lyon) par l'AERES. ■

→ suite page 24





© Dreaming Andy

INTERVIEW DU PR. GÉRARD BRÉART, RESPONSABLE AERES DU PROJET

► MONSIEUR LE PROFESSEUR BRÉART, QUI ÊTES-VOUS, QUEL EST VOTRE PARCOURS ET EN QUOI CONSISTE VOTRE POSTE À L'AERES ?

Je suis professeur de santé publique et d'épidémiologie à l'Université Pierre et Marie Curie depuis 1998. Avant cette date, j'étais chercheur à l'Inserm et, de 1987 à 2007, j'ai été directeur de l'unité 149 «recherche épidémiologique en santé périnatale et santé des femmes». Je suis actuellement délégué scientifique à l'AERES.

► QUEL EST LE BUT DE CETTE ÉTUDE PILOTE, EN QUOI CONSISTE-ELLE, QUELLE EST LA MÉTHODE UTILISÉE ET QUELLE EN SERA L'UTILISATION ?

Je suis chargé au sein de l'AERES de l'évaluation de la recherche clinique, notamment des centres d'investigations cliniques. À ce titre, j'ai été chargé par le président de l'agence, le Pr. Didier HOUSSIN, en accord avec le ministère en charge de la santé, de mettre en place une expérimentation de

l'évaluation de la recherche hospitalière. C'est-à-dire, en particulier, la recherche qui est faite en-dehors des unités labellisées dans les hôpitaux qui ont un lien avec l'université.

Le but de cette phase pilote est de proposer une procédure pour l'évaluation de ce type de recherche qui pourrait être généralisée et complètement intégrée dans l'évaluation des universités et des CHU. Comme toutes les évaluations de l'AERES, celle-ci est destinée aux évalués eux-mêmes pour les aider à mieux définir leurs orientations et aux tutelles pour les aider à prendre des décisions d'affectation de moyens. On pourrait aussi envisager qu'à terme cette évaluation serve pour la labellisation d'entités hospitalières de recherche clinique.

► AVANT LA VISITE DES EXPERTS DE L'AERES, À CE STADE PRÉLIMINAIRE, QUE RETENIR DE CETTE PREMIÈRE EXPÉRIENCE ?

Cette évaluation a nécessité la constitution d'un dossier décrivant la politique de

recherche de chacun des établissements, les moyens mis en œuvre afin de l'appliquer au niveau des pôles, les orientations de recherche, les résultats et les projets.

La première leçon que l'on peut tirer à ce stade est que les personnes concernées ont vu un intérêt à réfléchir sur la politique de recherche, même si, pour certains, c'était la première fois qu'il faisait cet exercice. Par conséquent, la principale difficulté rencontrée était, sur le fond, la définition d'un projet et, sur la forme, la complexité du dossier pour des équipes qui n'étaient pas habituées à la démarche d'évaluation de la recherche. ■

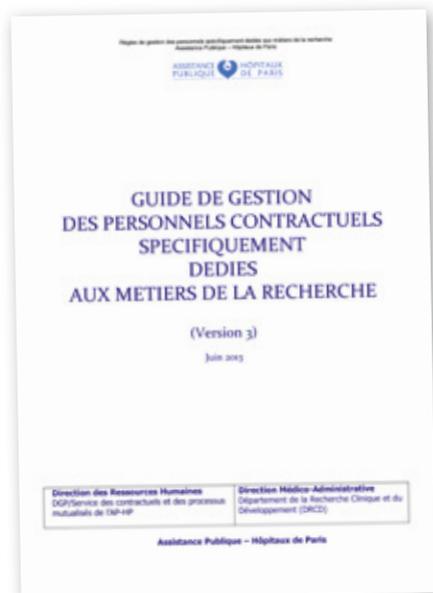
DOSSIER LES MÉTIERS DE LA RECHERCHE

Christophe MISSE, Thérèse LE GOASDUFF, Catherine PASSEE-COUTRIN

Nous vous proposons de partir à la découverte des métiers de la recherche clinique, encore trop souvent méconnus, mais indispensables à l'activité de notre institution.

Au sein de l'AP-HP, 12 métiers différents, exercés par plus de 1 500 professionnels (dont près de 1 000 au sein du DRCD et des URC) concourent au quotidien au rayonnement de notre institution en matière de recherche biomédicale et en santé.

Des règles de gestion spécifiques ont été élaborées afin de mieux reconnaître la place et les compétences de ces professionnels.



LE GUIDE DE GESTION DES PERSONNELS CONTRACTUELS

SPÉCIFIQUEMENT DÉDIÉS AUX MÉTIERS DE LA RECHERCHE

Le guide de gestion des personnels contractuels spécifiquement dédiés aux métiers de la recherche a été élaboré par le DRCD dans l'objectif d'améliorer la situation de ces personnels au sein de l'AP-HP, en termes statutaire et de rémunération, en reconnaissant leur haut niveau de spécialisation et de compétence.

Les règles de gestion de ces personnels doivent limiter les contraintes inutiles et être suffisamment claires (et en particulier compréhensibles pour les bureaux de personnel qui assurent la gestion des personnels de recherche) pour permettre à notre institution de rester réactive dans ce domaine très concurrentiel de la recherche clinique. Elles doivent ainsi permettre de faciliter le recrutement et d'aider à fidéliser les personnels indispensables au développement de la recherche

Afin de garantir la forte implication de l'AP-HP dans la recherche clinique, trois versions successives du guide de gestion ont permis d'apporter des évolutions significatives concernant la gestion de ces personnels. Les changements obtenus concernent notamment :

► LES MÉTIERS :

- possibilité de recruter des techniciens d'étude clinique (TEC) et des assistants de recherche clinique (ARC) à un niveau Bac+2 ;
- poursuite de la professionnalisation des métiers de la recherche, par la création de nouveaux métiers :

ingénieur d'étude hospitalier et ingénieur de recherche hospitalier notamment, largement accessibles aux URC ;

- métier d'ingénieur de recherche accessible à BAC+5 (dans les domaines scientifiques, SHS, droit, économie, sciences politiques, santé publique).

► LES RÉMUNÉRATIONS :

- réajustement des grilles salariales de TSH (Technicien Supérieur Hospitalier) classe normale et TSH classe supérieure (concernent les métiers d'ARC, de TEC, de biostatisticiens et de data-managers) ;
- création d'une prime spécifique, la «part variable recherche» (PVR – prime de technicité) pour l'ensemble des personnels de recherche.

► LES CONTRATS :

- possibilité de recruter au-delà d'un an dans la limite des financements disponibles (les CDD de 2 ou 3 ans sont possibles) ;
- CDI envisageable dès le 1^{er} contrat (suppression de la règle des 3 ans d'ancienneté minimum) – sous réserve

bien entendu d'occuper un poste positionné sur le TPER (tableau des emplois) permanent du DRCD.

► LES RÈGLES DE REPRISE D'ANCIENNETÉ :

- lors du recrutement, possibilité de reprise de la totalité de la durée de l'ancienneté acquise dans des fonctions similaires.

Le nouveau guide de gestion des personnels contractuels spécifiquement dédiés aux métiers de la recherche a été rédigé à la suite de nombreuses réunions de travail, associant les services du DRCD, de la DRH et du Contrôle Financier. Ce guide est entré en application depuis le 1^{er} avril 2013.

Le travail réalisé par le DRCD a non seulement permis de mieux reconnaître le personnel de recherche au sein de notre institution, mais plus largement au sein de l'ensemble des établissements de santé, par l'identification d'une famille «recherche» au sein du répertoire des métiers de la fonction publique hospitalière comportant des «fiches métiers» identiques à celle du guide de gestion de l'AP-HP.



LA NOMENCLATURE DES MÉTIERS SPÉCIFIQUES DE LA RECHERCHE

Il existe 12 métiers de la recherche au sein de l'AP-HP. On distingue :

► LES MÉTIERS DU PROMOTEUR :

Il s'agit des métiers qui permettent au promoteur d'assurer ses prérogatives, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

- Le responsable d'études cliniques
- Le chargé de mission de la recherche clinique
- L'assistant de recherche clinique

► LES MÉTIERS DE L'INVESTIGATEUR :

Il s'agit des métiers qui apportent une aide aux investigateurs, dans le cadre de la réalisation d'une étude clinique (en particulier les TEC). Ces métiers s'exercent principalement au sein des URC et des structures dédiées au soutien à l'investigation clinique (Centres d'Investigation Clinique, Centres de Recherche Clinique, Centres de Ressources Biologiques).

- Le technicien d'étude clinique
- Le chef de projet ou
- Le coordinateur d'étude clinique
- L'ingénieur de recherche hospitalier
- L'ingénieur d'étude hospitalier
- L'ingénieur biologiste hospitalier

► LES MÉTIERS DES SUPPORTS TECHNIQUES ET MÉTHODOLOGIQUES :

Ces métiers s'exercent principalement au sein des URC.

- Le gestionnaire de données biomédicales (Data manager)
- Le biostatisticien
- Le bio-informaticien

LES MÉTIERS DU PROMOTEUR



© Gina Sanders

► LE RESPONSABLE D'ÉTUDES CLINIQUES (REC)

Il gère un portefeuille de projets (en rapport avec une thématique médicale) sur les aspects réglementaires, financiers, logistiques, administratifs, organisationnels et humains, en agissant en qualité de représentant du promoteur. Il est recruté à bac+5 dans un domaine scientifique. Sa rémunération correspond à celle d'un ingénieur principal hospitalier.

Pour la réalisation de ses missions, il peut être aidé d'un chargé d'études cliniques (CHEC), dont la rémunération, correspond à celle d'un ARC.

► LE CHARGE DE MISSION DE LA RECHERCHE CLINIQUE

Il assure des missions d'expertise sur l'ensemble des secteurs administratifs, technico-scientifiques et technico-réglementaires concernant la recherche clinique.

Ces missions peuvent être de différents ordres :

- Développement, mise en œuvre, suivi de la politique définie par l'institution ;
- Développement et coordination des partenariats ;
- Conception et réalisation d'outils d'aide à la décision ;
- Veille spécifique ;
- Aide à la décision.

Il est recruté à bac+5, rémunéré en tant qu'ingénieur en chef de classe normale ou exceptionnelle (après 10 ans d'ancienneté dans la structure en tant que chargé de mission classe normale ou pour les fonctions d'encadrement d'au moins 4 chargés de mission ou chefs de projets).

Les métiers de chargé de mission de la recherche clinique et de responsable

“ Emmanuelle VIE, 31 ans, ARC à l'URC Est Parisien

En quoi consiste votre métier ? *Le métier d'ARC permet un niveau d'intervention, au sein des essais cliniques, assez vaste. Cela va de la conception d'un protocole (aide à la rédaction, conception des outils qui permettront la bonne réalisation de l'essai), puis passe par la mise en place effective du protocole dans les centres sélectionnés au préalable et enfin, l'ARC a pour rôle de réaliser le suivi et de contrôler le bon déroulement de l'essai dans les centres, dans le respect des BPC (Bonnes Pratiques Cliniques), des procédures de l'étude et surtout de la sécurité des patients.*

Ce qui me plaît dans ce métier, c'est de faire partie du développement de traitements nouveaux et innovants, ou de permettre une meilleure prise en charge des patients dans diverses pathologies. J'aime également le fait d'être un garant du bon déroulement des essais cliniques, selon les BPC (Bonnes Pratiques Cliniques), les procédures définies par le protocole, mais surtout dans le respect et la sécurité des patients. Ce métier permet de travailler avec de nombreuses personnes d'horizons différents (médecins, TEC, infirmières, data managers, statisticiens, responsables financier, instances réglementaires, etc.).”



d'études cliniques (REC) sont plus particulièrement exercés au sein du DRCD-Siège

► L'ASSISTANT DE RECHERCHE CLINIQUE (ARC)

Il assure la mise en place des essais cliniques dans les sites de réalisation de ces essais (ex : sites d'inclusions de patients).

Il est également le garant de la qualité scientifique, technique et réglementaire des projets. Il contrôle le déroulement des études (monitorage).

Ses différentes missions vont de la conception des différents supports (cahier d'observation, documents techniques), outils ou méthodes spécifiques à la vérification des données, pour le monitoring et le suivi des événements indésirables. Recruté à bac+2 dans un domaine scientifique (ARC junior), ou bac+4 ou 3 ans d'ancienneté en qualité de TEC junior à l'AP-HP (ARC senior). La rémunération d'un ARC est celle d'un technicien supérieur hospitalier 2^e (junior) et 1^{re} classe (senior).

Ce métier est exercé au sein des URC.



© Alexander Rathis

LES MÉTIERS DE L'INVESTIGATEUR

► LE TECHNICIEN D'ÉTUDE CLINIQUE (TEC)

Il organise et réalise le recueil et la saisie des données cliniques sous le contrôle du médecin investigateur.

Ses missions s'organisent autour de la validation des circuits logistiques établis, de la réalisation, actualisation et mise en œuvre des procédures, protocoles et de la gestion, traitement, organisation de la vérification et anonymisation des données... Recruté à bac+2 dans un domaine scientifique en tant que TEC junior, ou bac+4 ou avec 3 ans d'ancienneté en tant que TEC junior à l'AP-HP pour un TEC senior, sa rémunération correspond à celle d'un technicien supérieur hospitalier 2^e et 1^{re} classe.

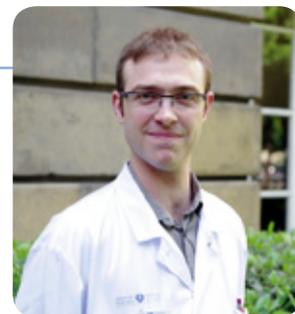
► L'INGÉNIEUR DE RECHERCHE HOSPITALIER (IR)

Il pilote, dans le cadre de l'investigation, les différentes étapes de mise en œuvre d'études cliniques.

Cela se traduit par la mise en œuvre de la méthodologie du projet en partenariat avec l'investigateur, ainsi que la définition des modalités des expérimentations.



**Benjamin LAVERDANT,
33 ans, TEC à l'URC Est
Parisien**



En quoi consiste votre métier ? Mon métier consiste à évaluer les besoins de la recherche et les moyens à disposition dans un service clinique et les mettre en œuvre afin d'assurer son bon déroulement. Ceci peut se traduire de plusieurs façons : établir des procédures (prélèvement, suivi patient, etc.), programmer les rendez-vous de suivi, recueillir les prélèvements et les données de l'étude, interagir avec le personnel du service et de l'hôpital, mais aussi assurer le suivi des événements indésirables.

Ce qui me plaît dans mon métier avant tout c'est le contact humain, les échanges avec tous les acteurs de la recherche (médecins, infirmières, secrétaires, pharmaciens, ARC, etc.) et avec les patients, répondre à leurs questions, être à leur écoute. J'aime également être un des maillons de la chaîne et contribuer à mon échelle à faire avancer la recherche. C'est un travail enrichissant tant sur le plan professionnel que personnel."

Il possède un haut niveau de compétences techniques et théoriques. Il est recruté à bac+5 (junior) scientifique, en sciences humaines et sociales, droit, économie, science politique ou santé publique. En tant que senior, il est recruté à bac+8, ou bac+5 avec 3 ans d'ancienneté comme IR junior

à l'AP-HP. Sa rémunération correspond à celle d'un ingénieur hospitalier (junior) ou celle d'un ingénieur principal (senior).

→ suite page 30

► LE COORDINATEUR D'ÉTUDE CLINIQUE (CEC) OU LE CHEF DE PROJET (CP)

Il pilote et coordonne les différentes étapes de mise en œuvre et de suivi des essais cliniques, en coopération avec les équipes médicales et paramédicales des pôles cliniques (CEC).

Il a un rôle de coordination des projets, des ressources, des activités ainsi qu'un rôle d'encadrement des ARC et TEC dédiées aux projets sous sa responsabilité. Le CEC ou le CP est recruté à bac+5 dans un domaine scientifique et rémunéré en tant qu'ingénieur hospitalier.

Il gère un ou plusieurs projets de recherche clinique (dont l'hôpital est promoteur) sur les aspects réglementaires, financiers, logistiques, administratifs, organisationnels et humains (CP).

► L'INGÉNIEUR D'ÉTUDE HOSPITALIER (IE)

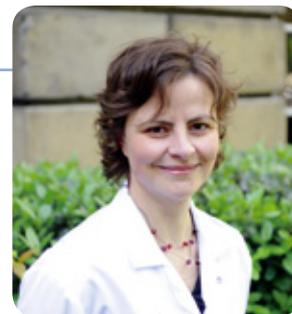
Il adapte et met en œuvre les techniques de recherche dans le cadre de projets scientifiques.

Dans son domaine de recherche, l'ingénieur réalise, actualise et met en œuvre les procédures, protocoles, consignes spécifiques, paramètre les outils, logiciels, systèmes.

Il recense, analyse les besoins des utilisateurs, réalise les travaux de recherche, rédige les documents techniques et publie les informations nécessaires à la recherche. Il est recruté à bac+5 dans un domaine scientifique, en sciences



France GUYOT, 33 ans, coordinatrice d'études cliniques à l'URC Est Parisien



En quoi consiste votre métier ? Mon métier consiste à coordonner la mise en œuvre des études cliniques d'un point de vue technico-réglementaire et logistique.

Il faut tout organiser et planifier dès le début de la phase d'instruction pour qu'une étude puisse être mise en place et se réalise dans les meilleures conditions possibles puis s'assurer de son bon déroulement conformément aux BPC et à la réglementation en vigueur. Un autre aspect important de mon métier consiste à gérer l'affectation des ARC et des TEC sur les études et/ou dans les services cliniques et à s'occuper de leur recrutement, de leur formation ou encore de leur évaluation annuelle.

Ce qui me plaît dans ce métier, c'est avant tout son côté relationnel.

C'est un métier où nous sommes amenés à collaborer au quotidien avec des personnes des services cliniques (médecins, infirmières), du DRCD (coordination médicale, cellule de gestion, assurance qualité, vigilance), ou de mon unité (ARC/TEC, méthodologiste, statisticiens, data manager) pour la coordination logistique des projets ou pour la gestion des équipes. De plus, ce métier est très enrichissant d'un point de vue scientifique et permet de participer aux avancées de la médecine."

humaines et sociale, droit, économie, science politique ou santé publique. Sa rémunération correspond à celle d'un ingénieur hospitalier.

► L'INGÉNIEUR BIOLOGISTE HOSPITALIER (IB)

Il conçoit, développe et réalise de nouvelles méthodes ou technologies pour l'expérimentation en biologie.

De ce fait, il établit ou actualise les procédures, protocoles, consignes, recense les besoins, paramètre les outils, rédige les documents techniques et publie les informations nécessaires à la réalisation de la recherche. Il forme les personnels aux techniques et procédures et à leur application. Il gère les équipements.

Il est recruté au niveau bac+5 (Master 2 scientifique ou diplôme d'ingénieur), il est rémunéré en tant qu'ingénieur hospitalier.

LES MÉTIERS DES SUPPORTS TECHNIQUES ET MÉTHODOLOGIQUES

► LE GESTIONNAIRE DE DONNÉES BIOMÉDICALES (DATA MANAGER)

Il traite les données des études cliniques, contrôle leur cohérence et leur qualité.

Les différentes activités se répartissent de la conception à la rédaction des documents techniques, de l'élaboration et mise en place de l'architecture technique nécessaire à l'élaboration des outils et logiciels et au paramétrage des outils.

Les contrôles de cohérence, de validité des données et de conformité des résultats sont également de leur ressort.

Il traite et analyse l'information médicale, extraction, groupement, représentation graphique et rédige les comptes rendus relatifs aux observations ou aux interventions.

Le Data manager junior est recruté à bac+3 dans un domaine scientifique ou, comme senior, à bac+4 ou avec 3 ans d'ancienneté en qualité de gestionnaire de données biomédicales junior à l'AP-HP.

Sa rémunération correspond à celle d'un technicien supérieur hospitalier 2^e (junior) et 1^{ère} classe (senior).

► LE BIOSTATISTICIEN

Il conçoit les méthodologies statistiques et réalise les analyses statistiques des données relatives aux études précliniques et cliniques.

Il établit ou actualise les procédures, protocoles, consignes, conçoit et rédige les documents techniques et publie les informations nécessaires à la réalisation de la recherche. Il forme les personnels aux techniques et procédures et à leur application.

Il est recruté à bac+3 dans un domaine scientifique en tant que biostatisticien junior, ou à bac+4 ou avec 3 ans d'ancienneté en tant que biostatisticien junior à l'AP-HP, en tant que senior. Il peut également être recruté à bac+5 dans un domaine scientifique pour être biostatisticien



Laure COUTARD, 24 ans, et Nadia ZAGHDOUD, 27 ans, Data manager à l'URC Paris Sud

En quoi consiste votre métier ? Le métier de Data Manager consiste à gérer les données de la recherche clinique en obtenant ainsi une base de données fiable et exploitable par le biostatisticien pour répondre aux objectifs de l'étude. Pour cela, le Data Manager participe à plusieurs tâches qui vont de la relecture de protocoles à la rédaction du plan de data management :

- conception et construction des dictionnaires des données, et des cahiers d'observations (papier et électronique) ;
- vérification des données renseignées par les investigateurs afin de rendre une base de données fiable en terme de cohérence et de qualité des données ;
- relecture des protocoles permettant d'avoir un avis critique et constructif au moment de leur validation.

Qu'est qui vous plaît dans votre métier ? Dans ce métier, nous trouvons intéressant d'interagir avec l'ensemble de l'équipe DRCD-URC-AGEPS mais aussi et surtout avec les équipes cliniques (Investigateurs, TEC). De multiples échanges constructifs permettent d'effectuer au mieux notre travail en collaboration avec tous les intervenants.

De plus, ce qui nous plaît est la diversité des tâches que nous avons à réaliser. Nous pouvons donc nous améliorer sur certains logiciels et en découvrir d'autres ; ce qui est très enrichissant personnellement.

Enfin, la diversité des études est vraiment intéressante car elle permet de découvrir plusieurs domaines cliniques (aussi bien psychiatrique, pédiatrique que pneumologique par exemple).”



spécialisé. Sa rémunération correspond à celle d'un technicien supérieur hospitalier 2^e et 1^{ère} classe (junior et senior) ou d'un ingénieur hospitalier (spécialisé).

► LE BIO-INFORMATICIEN

Il met au point les outils et logiciels informatiques permettant d'organiser, de comparer, d'analyser et de diffuser des données biologiques, physiques, chimiques.

Pour cela, il conçoit et réalise des outils et/ou méthodes spécifiques, développe les logiciels et programmation, il définit des prototypes et jeux d'essai, paramètre les outils, logiciels, systèmes. Il est recruté à bac+5 dans un domaine scientifique option informatique, et il est rémunéré en tant qu'ingénieur hospitalier.

→ suite page 32



Armelle ARNOUX, 35 ans, Biostatisticienne, URC Paris Sud

En quoi consiste votre métier ? L'objectif est de conclure à ce qui doit être conclu, c'est-à-dire m'assurer que les données et les méthodes employées permettent de répondre aux questions qui sont posées et de ne pas conclure à tort ou hâtivement.

Deux grandes parties :

1. Préparation du protocole qui sert à décrire ce qui va advenir au patient qui participera (toute recherche sur un être humain doit faire l'objet d'un protocole - déclaration d'Helsinki). Cela concerne en particulier, en relation avec l'investigateur coordonnateur porteur du projet, coordinateurs d'étude clinique et le méthodologiste de l'URC :
 - a) Aide à la définition des critères de jugement ;
 - b) Calcul du nombre de sujets nécessaires (ni trop, ni trop peu de patients) ;
 - c) Définition des méthodes statistiques (modèles plus ou moins complexes) pour analyser les données ;
 - d) Préparation de la randomisation, ie attribution au hasard du traitement que va recevoir le patient.
2. Réalisation des analyses statistiques proprement dites : en relation avec l'investigateur coordonnateur porteur du projet qui possède la vision clinique des données et de l'intérêt des analyses et le Data Manager :
 - a) Description du détail des analyses statistiques dans un Plan d'Analyse Statistique ;
 - b) Relevé d'une partie des non-conformités au protocole car elles risquent de mettre sérieusement en péril les conclusions de l'étude ;
 - c) Programmation des analyses sur logiciel spécialisé (prend la majeure partie du temps des analyses) ;
 - d) Remise des résultats de l'étude : quelle réponse pour la question posée initialement ?
 - e) Aide à la rédaction et à la publication des articles liés aux recherches (analyses complémentaires notamment).

Ce qui me plaît dans ce métier : Il s'agit d'un métier à la frontière entre des connaissances mathématiques, statistiques en l'occurrence, et le domaine médical. Il s'agit de comprendre dans le détail la question médicale posée par l'investigateur et d'y répondre avec des outils mathématiques, plus ou moins complexes. Intellectuellement intense.

- ▶ Les questions posées par les investigateurs sont concrètes, proviennent directement de « problèmes » rencontrés sur le terrain si bien que les résultats de l'étude, une fois dévoilés, ont des conséquences immédiates ou quasi, pour les patients et leur prise en charge. Sentiment d'un métier utile.
- ▶ Les missions sont très variées :
 - dans les méthodologies (outils mathématiques plus ou moins complexes à mettre en œuvre, il faut se tenir informé de l'amélioration de ces outils) ;
 - dans les tâches (réflexions sur la méthodologie, participation à la rédaction des protocoles, définition des plans et éditions des listes de randomisation, analyses statistiques et rédaction des rapports) ;
 - dans les intervenants (investigateurs des études, méthodologistes, coordinateurs d'études cliniques, Data Manager, etc) diversité des personnalités et des passions, chaque maillon de la chaîne étant indispensable pour obtenir une recherche de qualité ;
 - dans les objectifs des études (améliorer le soin courant, recherche biomédicale sur de nouvelles thérapeutiques ou matériels médicaux, améliorer les méthodes diagnostiques, histoire naturelle de la maladie...) ;
 - dans les domaines médicaux (toutes les spécialités présentes dans le GH peuvent soumettre un projet) et dans les pathologies (maladies plus ou moins rares, plus ou moins sévères) ;
 - dans les autres activités : consultation de biostatisticiennes pour étudiant en thèse de médecine, stagiaires, chercheurs, relecture d'articles d'un point de vue méthodologique. ”

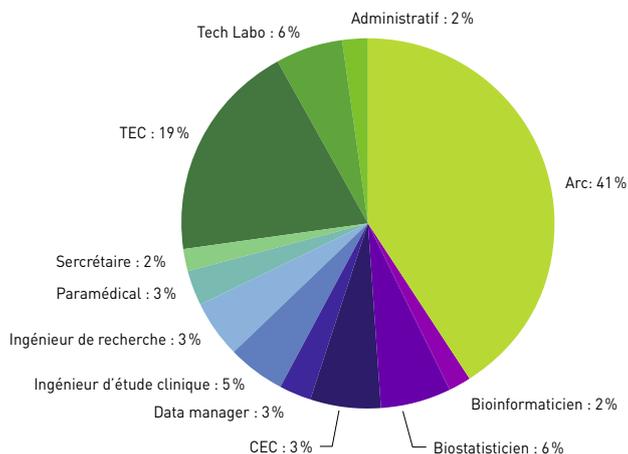


► TABLEAU DE CORRESPONDANCE DES MÉTIERS DE LA RECHERCHE AVEC LES GRILLES SALARIALES (FONCTION PUBLIQUE HOSPITALIÈRE)

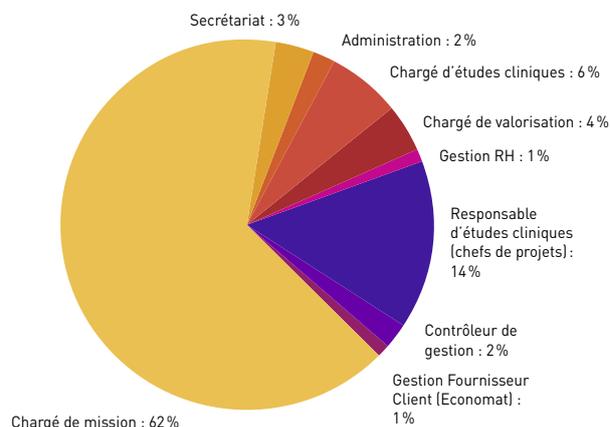
Métiers "recherche"	Acronyme	Niveau	Pré-requis		Grille salariale
			Diplôme	Ancienneté	
Technicien d'étude clinique	TEC	junior	BAC+2	Aucune	TSH 2 ^e classe
		sénior	BAC+2 BAC+4	3 ans en qualité de TEC junior à l'AP-HP Aucune	TSH 1 ^{ère} classe
Attaché de recherche clinique	ARC	junior	BAC+2	Aucune	TSH 2 ^e classe
		sénior	BAC+2 BAC+4	3 ans en qualité d'ARC junior à l'AP-HP Aucune	TSH 1 ^{ère} classe
Gestionnaire de base de données (Data Manager)	DATA	junior	BAC+3	Aucune	TSH 2 ^e classe
		sénior	BAC+3 BAC+4	3 ans en qualité de Data manager junior à l'AP-HP Aucune	TSH 1 ^{ère} classe
Biostatisticien	BIOSTAT	junior	BAC+3	Aucune	TSH 2 ^e classe
		sénior	BAC+3 BAC+4	3 ans en qualité de Biostatisticien junior à l'AP-HP Aucune	TSH 1 ^{ère} classe
		spécialisé	BAC+5	Aucune	Ingénieur hospitalier
Bioinformaticien	BIOINFO				
Coordinateur d'études cliniques	CEC		BAC+5	Aucune	Ingénieur hospitalier
Chef de projet Responsable d'études cliniques	CP REC		BAC+5	Aucune	Ingénieur principal
Chargé d'études cliniques	CHEC		BAC+4	Aucune	TSH 1 ^{ère} classe
Chargé de mission	CM	spécialisé	BAC+5	Aucune	Ingénieur en chef classe normale
		manager sénior	BAC+5	10 ans d'expérience en qualité de chargé de mission ou encadrement d'au moins 4 chefs de projets ou chargé de mission	Ingénieur en chef classe exceptionnelle
Ingénieur d'étude hospitalier	IE		BAC+5	Aucune	Ingénieur hospitalier
Ingénieur biologiste hospitalier	IB		BAC+5	Aucune	Ingénieur hospitalier
Ingénieur de recherche	IR	junior	BAC+5	Aucune	Ingénieur hospitalier
		sénior	BAC+5 BAC+8	3 ans d'expérience publique et/ou privée dans le domaine Aucune	Ingénieur principal

* TSH : Technicien Supérieur Hospitalier

► PRINCIPAUX MÉTIERS DANS LES URCS EN POURCENTAGE



► PRINCIPAUX MÉTIERS EXERCÉS AU SEIN DU DRCD SIÈGE



LA PROPOSITION DE RÈGLEMENT EUROPÉEN

RELATIF AUX ESSAIS CLINIQUES DE MÉDICAMENTS À USAGE HUMAIN¹

Lauren DEMERVILLE, Affaires juridiques DRCD



Cette proposition de règlement européen vise à remplacer la directive européenne 2001/20/CE² concernant les essais cliniques de médicaments à usage humain. Selon la Commission européenne, les essais cliniques portant sur plus de quarante participants se déroulent en moyenne dans au moins deux États membres. Les enjeux d'harmonisation des procédures s'avèrent fondamentaux pour simplifier la réalisation d'essais cliniques multinationaux de médicaments en Europe.

La Commission européenne a dressé une analyse de l'activité en matière d'essai clinique. Si la directive a permis d'améliorer la sécurité et la validité éthique des essais cliniques dans l'Union européenne, il ressort également de cette analyse que le contenu de l'actuelle directive a pu constituer un obstacle à la réalisation d'essais cliniques en Europe.

► FORTE DE CE CONSTAT, LA COMMISSION EUROPÉENNE A SOUHAITÉ RÉVISER CE TEXTE DE 2001

Cette révision de la directive de 2001 prendra la forme juridique d'un règlement.

En effet, la directive nécessite une transposition par chaque État membre de l'Union européenne, pour que le texte soit applicable³. Ce mécanisme conduit à la création de «spécificités nationales», introduites par chaque État membre. Le règlement européen est, quant à lui, directement applicable dans chaque État membre. Cela permettra de disposer d'un texte unique pour tous les essais cliniques de médicaments à usage humain réalisés en Europe. Ce règlement européen se substituera au «*patchwork de 27 cadres nationaux définis par les lois de transposition des différents États membres*». Il devrait donc permettre de simplifier et d'harmoniser les dispositions administratives en matière d'essais cliniques en Europe.

► PLUSIEURS MODIFICATIONS APPORTÉES PAR CETTE PROPOSITION DE RÈGLEMENT MÉRITENT D'ÊTRE ÉVOQUÉES.

1. Le règlement européen apporte tout d'abord une précision terminologique, en créant la notion **d'étude clinique** (dédiée exclusivement aux recherches portant sur des médicaments à usage humain), qui regroupe :

- les essais cliniques,
- les essais cliniques à faible intervention,
- les études non interventionnelles, définies par opposition aux essais cliniques.

Le règlement européen ne concerne que les essais cliniques ; les études non interventionnelles étant régies par un autre texte européen⁴.

2. Le règlement européen retient une approche basée sur **la notion de risque pour la sécurité des participants**. Dans cette perspective, il convient de distinguer :

- d'une part, les essais cliniques,
- d'autre part, les essais cliniques à faible intervention, qui doivent remplir ces trois conditions cumulatives :
 - les médicaments expérimentaux sont autorisés ;
 - selon le protocole, les médicaments expérimentaux sont utilisés conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché ou leur utilisation

constitue un traitement standard dans l'un des États membres concernés ;

- les procédures supplémentaires de diagnostic ou de surveillance impliquent au plus, un risque ou une contrainte supplémentaire minimale pour la sécurité des participants par rapport à la pratique clinique normale dans l'un des États membres concernés.

3. L'intérêt de cette distinction réside dans l'adoption de **règles moins strictes** (notamment en matière d'assurance), **et de délais d'approbation des essais plus courts pour les essais cliniques à faible intervention**. Néanmoins, en l'état, la notion de «*risque minimal ou contrainte supplémentaire minimale*» laisse une marge d'interprétation importante susceptible d'entraîner des divergences entre États membres.

4. La proposition de règlement établit une nouvelle **procédure d'autorisation** des essais cliniques de médicaments à usage humain.

L'évaluation serait divisée en deux parties :

- la première, consacrée aux **questions d'ordre méthodologique**, scientifique, aux caractéristiques des médicaments, aux bénéfices / risques / inconvénients pour les participants, serait évaluée de façon commune par les États membres dans lequel l'essai est envisagé ;

1. Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE – 17.07.2012

2. Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

3. À titre d'exemple, la directive 2001/20/CE a été transposée en droit français par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

4. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

► la seconde concernerait les **éléments de nature éthique**, les questions à caractère « intrinsèquement national » (responsabilité, information / consentement), évalués de façon individuelle par chaque État membre.

Ce nouveau dispositif devrait conduire à une évaluation rapide et approfondie, associant tous les États membres concernés, *via* un portail européen et par la désignation d'un État membre rapporteur, choisi par le promoteur. Le texte prévoit des délais d'examen précis, pour chaque étape de l'évaluation, et un mécanisme d'approbation tacite.

Une **procédure rapide** est également instaurée pour **étendre un essai clinique autorisé** à d'autres pays européens.

5. La proposition de règlement européen maintient l'exigence de recueil d'un **consentement libre et éclairé, écrit** et signé par le participant à l'essai clinique ou son représentant légal, elle précise les modalités de ce recueil pour les incapables et les mineurs, mais n'envisage pas la situation des personnes dites « vulnérables ». Le texte introduit une dérogation en matière d'information et de recueil du consentement en situation d'urgence.

6. Pour répondre aux difficultés rencontrées par certains promoteurs, notamment institutionnels, dans le cadre d'essais multinationaux, la proposition de règlement **instaure d'un mécanisme de « co-promotion »** par dérogation à l'exigence de promoteur unique. Tous les promoteurs seraient soumis aux responsabilités incombant au promoteur, et assumeraient la responsabilité de l'ensemble de l'essai clinique. Un contrat conclu entre eux permettrait de préciser leurs responsabilités respectives.

7. La proposition de règlement institue un **groupe de consultation et de coordination** des essais cliniques (GCEC), destiné à favoriser les échanges entre les États membres.

8. La Commission européenne ambitionne également de renforcer les **inspections**, non seulement celles menées par les États membres, mais aussi celles qu'elle sera elle-même amenée à conduire pour veiller au respect du règlement européen, notamment par les États membres.

9. La publication de ce nouveau texte devrait intervenir en 2014, avec une mise en application deux ans plus tard. Pour faciliter le passage de la directive au règlement, une **période transitoire de trois ans** est envisagée, pendant laquelle les deux séries de dispositions s'appliqueraient parallèlement.

Un peu plus d'un an après l'adoption de la loi relative aux recherches impliquant la personne humaine⁵, on ne peut s'empêcher de mettre les deux textes en perspective.

La première consultation publique relative à la révision de la directive de 2001 ayant eu lieu dès octobre 2009, on peut supposer que le législateur français en a tenu compte dans le cadre des travaux permettant l'adoption de la loi relative aux recherches impliquant la personne humaine.

Pourtant, bien que la philosophie et l'esprit des deux textes soient animés par les mêmes objectifs, il n'en demeure pas moins qu'en cas de maintien des textes en l'état, la simplification pour les acteurs de la recherche n'apparaîtrait pas évidente.

À titre d'exemple, le tableau ci-dessous illustre les prochaines dispositions applicables en cas de prélèvement sanguin réalisé spécifiquement à des fins de recherche ; les recherches portant sur un médicament étant régies par le règlement européen, les autres étant soumises à la loi relative aux recherches impliquant la personne humaine, dite loi « Jardé ».

Type de produit concerné par la recherche	Recherche portant sur un médicament (règlement européen)	Recherche ne portant pas sur un médicament (loi « Jardé »)
Dénomination de la catégorie juridique de la recherche	Essai clinique à faible intervention	Recherche à risques et contraintes minimales
Consentement	Consentement écrit du patient	Consentement exprès (≠ écrit) du patient
Assurance	Pas d'obligation de souscrire une assurance spécifique pour la recherche	Souscription obligatoire d'une assurance spécifique pour la recherche

À ce jour, le texte européen n'est pas définitif. Le Sénat a d'ailleurs formulé une résolution européenne le 26 décembre 2012, destinée à émettre des commentaires sur cette proposition de règlement et demandant au gouvernement de soutenir ses orientations auprès des instances européennes. Le Comité de bioéthique⁶, ainsi que le Comité

économique et social européen⁷, ont également formulé des commentaires sur cette proposition de règlement européen.

Parallèlement, les décrets d'application de la loi relative aux recherches impliquant la personne humaine sont attendus en France, pour permettre la mise en œuvre effective de ce texte.

Néanmoins, le règlement européen étant directement applicable en France, on peut se demander si la recherche d'une cohérence en droit français du dispositif législatif global en matière de recherche ne devrait pas conduire à attendre la publication des textes européens avant de poursuivre les



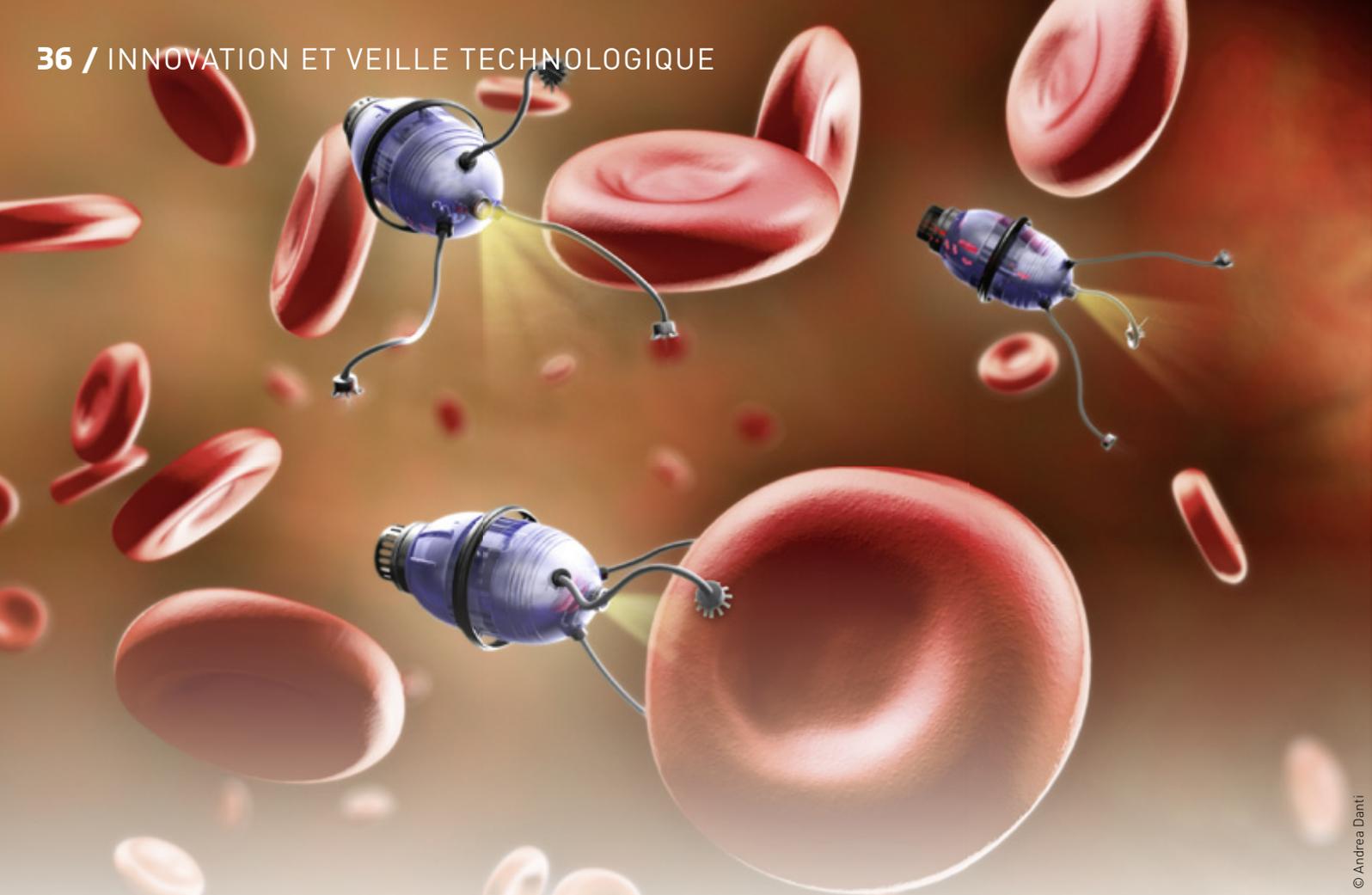
© INFINITY

travaux concernant les dispositions réglementaires de la loi relative aux recherches impliquant la personne humaine. ■

5. Loi n°2012-30 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, non applicable à ce jour en l'absence de textes d'application, dite loi « Jardé ».

6. Commentaires du 22 août 2012

7. Avis du 15 février 2013



ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ INNOVANTES EN MILIEU HOSPITALIER

(OUTIL D'AIDE À LA DECISION POUR LEUR ADOPTION ET DIFFUSION)

Dr Alexandre BARNA – PIVT-CEDIT, Emmanuel CHARPENTIER, secrétariat scientifique du CEDIT, AP-HP, avec l'appui du Pr. Bruno FRACHET, Président du CEDIT, Bjorn FAHLGREN et Marc VANICATTE, secrétariat scientifique du CEDIT, AP-HP

1. ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

Le concept d'évaluation des technologies de santé (*Health Technology Assessment* ou *HTA*) est né dans les années 1970 des constats qu'une décision en médecine doit être fondée sur des preuves scientifiques actualisées, et que le développement scientifique est trop abondant pour être suivi individuellement par le praticien ou le décideur. La demande adressée à la communauté scientifique a été de développer des méthodes et des concepts permettant l'intégration des résultats de la recherche dans les processus de soins et de prise de décision. Il en a

résulté le développement de méthodes (ex : méta-analyses et revues systématiques, tels que pratiqués par la *Cochrane Collaboration*) et également de concepts, pour le processus de soins (*Evidence Based Medicine*) et pour la prise de décision en politique de santé (*Health Technology Assessment*).

Les médicaments, les dispositifs médicaux, les actes et procédures mais également les organisations, sont des technologies de santé. On peut les définir comme tout ce qui vise à avoir un impact sur la santé à travers le processus de soin. L'évaluation des technologies de santé (HTA) peut être

définie comme l'analyse, l'agrégation et la synthèse de l'information scientifique sur l'impact des technologies sur la santé ou sur le système de soins.

On distingue classiquement quatre principaux axes de l'évaluation :

- ▶ évaluation technique : cet axe a comme objectif de vérifier que la technologie fait ce pour quoi elle a été conçue. Les dispositifs médicaux sont ici un bon exemple, le médicament constituant un sujet à part avec la problématique de la qualité pharmaceutique, du mécanisme d'action, de tests précliniques etc. (voir rapports

d'évaluation EMA). Cette évaluation technique aide aussi à l'implémentation d'un équipement ou d'un dispositif en prenant en compte les contraintes d'installation (ex : robot chirurgical) ;

- ▶ évaluation médicale : vise tout d'abord à apporter une connaissance sur le rapport intrinsèque entre bénéfices et risques d'une technologie de santé. Elle permet ensuite de connaître le progrès (notions équivalentes : efficacité relative, valeur thérapeutique ajoutée) d'une technologie par rapport aux alternatives, dans les conditions théoriques de l'expérimentation (*Relative Efficacy*) ou en pratique réelle (*Relative Effectiveness*). C'est ce type de preuve qui rentre dans le cadre de l'HTA (*Health Technology Assessment*) ;
- ▶ évaluation médico-économique : en prenant en compte simultanément les coûts et les conséquences et en comparant deux ou plusieurs alternatives, cette évaluation aide les décideurs à allouer de manière optimale les ressources ;
- ▶ évaluation de « l'acceptabilité sociale » : la décision d'adopter ou non une technologie de santé doit tenir compte d'éléments scientifiques mais également du contexte, comme les facteurs éthiques, juridiques mais aussi psychologiques de la population.

Le résultat de l'évaluation est le rapport HTA, il devrait refléter la connaissance dans les quatre domaines. Il est essentiel de ne pas négliger la rédaction et la présentation des résultats : le rapport d'HTA doit être lisible, clair, complet et informatif.

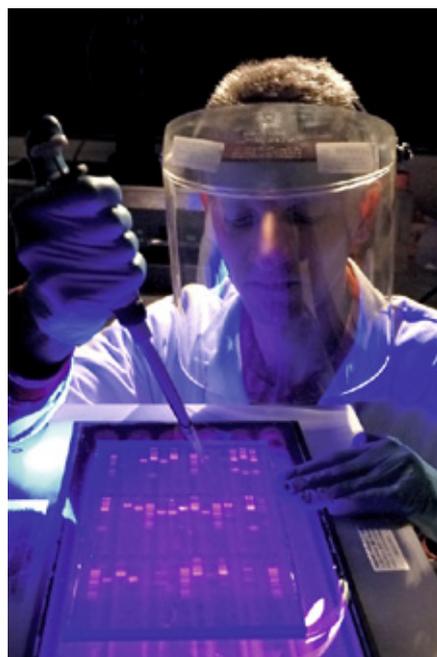
L'évaluation a comme rôle de faire des recommandations pour aider les décideurs mais ne doit pas se substituer à la décision. Il faut être conscient que les décideurs peuvent avoir d'autres critères lors du choix qu'ils sont amenés à prendre (Goddard, 2006²). En même temps, l'HTA peut donner la possibilité aux professionnels de santé et aux patients de juger les décisions prises (*accountability*).

L'évaluation des technologies de santé est importante car elle répond à ce qui avait été demandé, c'est-à-dire de permettre une prise de décision fondée sur la preuve scientifique. De plus, étant donnée la corrélation positive entre santé et développement économique d'un pays et le fait que l'HTA

contribue à un processus rationnel d'investissement en choisissant les meilleures interventions, l'HTA a un impact positif sur la santé des populations et sur le développement économique (McKee, 2005³).

2. POURQUOI UNE HTA EN MILIEU HOSPITALIER ?

L'HTA en milieu hospitalier permet de répondre à des questions spécifiques dans un contexte spécifique et peut constituer un outil d'aide à la décision utile pour les décideurs des grands hôpitaux universitaires.



© Kayann

Certaines technologies de santé utilisées dans les hôpitaux ne sont pas évaluées au niveau national. Le meilleur exemple, valable dans la plupart des pays européens, est le dispositif médical, qui est souvent adopté par les hôpitaux sans une évaluation par des agences nationales.

Même si certaines technologies sont évaluées au niveau national, les recommandations faites à ce niveau sont souvent globales et générales, ne répondant que partiellement aux questions précises qui se posent dans le cadre local des hôpitaux. En même temps, les critères de jugement peuvent être parfois différents en fonction des priorités des hôpitaux.

L'hôpital universitaire est devenu le point d'entrée dans le système de santé des nouvelles technologies coûteuses ; l'évaluation

est donc plus précoce et utilise une information moins abondante que les évaluations menées au niveau national. L'hôpital universitaire doit répondre rapidement à une demande des industriels, des praticiens et des patients pour adopter ces technologies.

Enfin, l'hôpital peut avoir un intérêt direct (médical, économique, organisationnel) pour que l'évaluation nationale soit réalisée rapidement et peut collaborer avec l'agence nationale dans le processus d'évaluation des nouvelles technologies.

Par ailleurs, dans certains pays même développés non encore pourvus de système national d'évaluation (ex : Japon), les grands hôpitaux universitaires semblent intéressés pour développer au niveau local une évaluation les aidant à prendre des décisions éclairées. Cependant, cette palliation ne permet pas de répondre à des questions sur des technologies non strictement hospitalières.

En conclusion, pour l'hôpital dans son contexte local, l'HTA permet de proposer un accès effectif pour tous à des soins de qualité, d'utiliser les ressources disponibles de manière optimale, d'assurer un accès rapide aux innovations (avec une attractivité également en termes de recherche et de formation des jeunes praticiens), d'assurer un management dynamique de l'ensemble des technologies de santé et d'évaluer les nouvelles organisations (ex : salles opératoires/interventionnelles) afin d'augmenter l'efficacité des soins prodigués. ■

1. EMA - European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu/ema/>

2. Goddard et al. Priority setting in health-a political economy perspective *Health Economics, Policy and Law* (2006), 1: 79-90

3. McKee et al. (2005), *The value of health improvements in the European Union*, London: London School of Hygiene and Tropical Medicine.

Pour en savoir plus :

Le CHU de Nantes et le Réseau Innovation, sous l'égide de la DGOS, organisent la 4^e Journée Nationale des Innovations Hospitalières (JNIH) le vendredi 7 juin 2013, sur le thème : « Évaluation des technologies de santé en milieu hospitalier » www.chu-nantes.fr



LE PROJET EUROPEEN FLIP :

LUTTER CONTRE LES MALADIES HÉPATIQUES À L'ECHELLE EUROPÉENNE

Interview du Pr. Vlad RATZIU, service hépato-gastro-entérologie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière

La stéatohépatite non-alcoolique (NASH) est actuellement la cause la plus fréquente d'hépatopathie chronique dans les pays développés, en raison de l'épidémie croissante d'obésité et de diabète.

L'objectif du projet FLIP¹ était d'améliorer la compréhension et la prévention de la NASH. Alors que le projet touche à sa fin en juin 2013, nous avons demandé au coordinateur de l'étude FLIP, le Professeur Vlad RATZIU de la Pitié-Salpêtrière, d'expliquer les travaux menés dans le cadre du projet. Le projet FLIP est coordonné par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), et est également soutenu par l'Association Européenne pour l'étude du foie (EASL). Le Consortium FLIP compte 15 membres, dont deux PME.

► QUELS SONT LES PRINCIPAUX OBJECTIFS DU PROJET?

Le projet est consacré à la NASH, une pathologie du foie survenant chez les patients en surpoids ou atteints de diabète de type 2. Malgré l'importance de cette affection il n'y avait jusqu'à ce jour aucun « effort » collaboratif à large échelle au niveau européen. Les études passées étaient souvent locales et donc sur des effectifs de petite taille. Nous avons mis en place un consortium d'hépatologues cliniciens et chercheurs afin d'étudier les mécanismes de la progression de la maladie, son spectre de sévérité, mais aussi pour améliorer le diagnostic et définir des stratégies de prévention et d'éducation des patients.

Nous avons voulu déterminer les facteurs de risque de cette maladie, et en particulier

pour les formes sévères de la maladie, identifier des biomarqueurs non-invasifs pour le dépistage, et comprendre la progression de la maladie de l'inflammation à la « fibrogenèse » – le mécanisme qui conduit à la cirrhose et au cancer du foie.

► QU'EST-CE QUI VOUS A D'ABORD ATTIRÉ VERS LA RECHERCHE DANS CE DOMAINE?

La NASH est devenue non seulement une cause de cirrhose mais aussi une cause croissante de cancer du foie. Il s'agit d'une maladie émergente mondiale touchant non seulement les pays développés mais également les pays en développement. Elle peut être sévère car elle augmente le taux de mortalité de 30 à 40% et la mortalité liée au foie de dix fois. Aux États-Unis, c'est la

1. 'Fatty Liver: Inhibition of Progression'

troisième indication la plus fréquente de transplantation hépatique. Il y a donc un réel besoin médical qui n'est à ce jour pas satisfait.

L'Europe et les États-Unis ont publié des recommandations des sociétés savantes pour la prise en charge de cette affection et l'Europe a maintenant besoin de son propre réseau de recherche sur le sujet. Les États-Unis ont mis en place un consortium de recherche de grande envergure financé par le NIH. Nous avons décidé de créer un réseau similaire en Europe qui devrait également accroître la visibilité des chercheurs européens dans ce domaine.

► QUELS SONT LES RÉSULTATS CONCRETS DE LA RECHERCHE À CE JOUR ?

Le projet a constitué une large cohorte transnationale de 600 patients NAFLD (Stéatose hépatique non alcoolique) bien phénotypés avec des critères d'inclusion standardisés. Nous avons pour objectif d'assurer le suivi de ces patients pendant au moins trois ans pour recueillir des données et construire une biobanque. Cela aidera les futures recherches sur la morbidité des lésions hépatiques, des complications cardio-vasculaires, et des nouvelles stratégies préventives et thérapeutiques.

En outre, nous avons mis en place un observatoire de plus de 250 patients atteints de cancer primitif du foie suite à une NASH, afin de mieux décrire les facteurs de risque de carcinogenèse associés à la NASH. La plupart des observations de cancer du foie chez les patients ayant une NASH ont été jusqu'à présent soit des petites séries soit des cas isolés donc cet observatoire est la première grande étude prospective disponible. Deux autres réalisations importantes sont à noter : La première étude d'association génétique à large échelle (GWAS : *Genome Wide Association Studies*) réalisée en Europe, et également la construction et la validation d'une classification histologique consensuelle.

Les méthodes actuelles de diagnostic reposent sur la biopsie du foie, une procédure invasive non applicable à un diagnostic à grande échelle. En collaboration avec des



© Bergringfoto

PME partenaires du consortium FLIP, nous avons testé différents biomarqueurs non-invasifs et breveté une méthode d'imagerie basée sur l'IRM (imagerie par résonance magnétique).

Ce consortium a également créé un programme en ligne pour changer les habitudes diététiques et physiques des patients atteints de NAFLD. Le but est de leur faire adopter un mode de vie plus sain, un complément important aux approches pharmacologiques. De nombreux sous-projets au sein du consortium FLIP sont consacrés à divers aspects de la recherche fondamentale sur les mécanismes de la NASH : la lipotoxicité, la fibrogenèse, l'interaction flore intestinale/foie, les facteurs de fibrose, les médiateurs moléculaires de l'inflammation, les effets hépatiques cellulaires et moléculaires de l'exercice, le rapport entre les tissus adipeux et la stéatose hépatique, etc.

► À L'APPROCHE DE LA FIN DE CE PROJET EUROPÉEN, QUELLES SONT LES PROCHAINES ÉTAPES DE VOTRE RECHERCHE ?

Notre nouveau défi est de maintenir et de poursuivre ces efforts au-delà de

la période de financement du FP7 en construisant un réseau de recherche européen sur la stéatohépatite non alcoolique (NASH) dans l'esprit de FLIP avec un noyau de membres issu du consortium actuels et étendu à d'autres leaders experts européens sur la NASH. NASH étant une maladie multidisciplinaire, nous développons des collaborations avec des chercheurs sur le diabète et l'endocrinologie et nous travaillerons sur la diffusion des innovations techniques issues de FLIP.

Financé au titre du 7^e programme-cadre de coopération spécifique, sous la thématique « Santé » Budget total : 5 983 477,80 €, dont 892 079,00 € pour l'AP-HP ■

Pour plus d'informations :

Site Web du projet : www.flip-fp7.eu
Plusieurs documents du projet FLIP sont disponibles sur le site de l'UE Open Access, OpenAIRE : www.openaire.eu



ZOOM SUR... LES PUBLICATIONS DU SEMESTRE



ARCTIC

Pr. Gilles MONTALESCOT, Institut de cardiologie, hôpital Pitié-Salpêtrière

L'année de suivi d'un des événements suivants : décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, revascularisation coronaire urgente, ou thrombose de stent. Il n'y avait au terme de l'étude aucune différence significative entre les 2 groupes, résultats confirmés également sur les critères d'évaluations secondaires de cette étude. Il n'y avait pas non plus de différence significative sur les complications hémorragiques.

L'étude «ANTARCTIC» est actuellement menée par le même groupe «ACTION», et se focalise sur une population à très haut risque âgés de plus de 75 ans avec un syndrome coronarien aigu ayant reçu un stent coronaire. Le monitoring évalue le traitement antiplaquettaire utilisant l'aspirine et le prasugrel. Le critère primaire de jugement est le bénéfice clinique net incluant événements ischémiques et hémorragiques. ■

L'Association de Recherche Académique «ACTION» (www.action-coeur.org), basée à l'Institut de Cardiologie de la Pitié-Salpêtrière a mené et récemment publié l'étude ARCTIC avec la participation de 38 centres de Cardiologie interventionnelle français.

La pose de stent coronaire doit être associée à un traitement antiplaquettaire oral double dont la réponse est variable de patient à patient. Les nouveaux outils de monitoring de l'effet antiplaquettaire sont disponibles pour des évaluations au lit du patient, permettant d'envisager une individualisation du traitement antiplaquettaire.

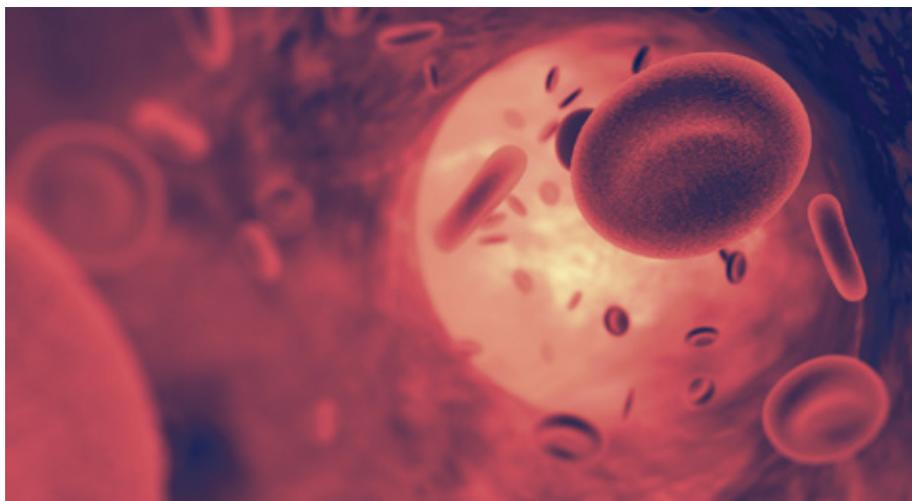
L'étude «ARCTIC» a randomisé 2440 patients pour une stratégie où les traitements antiplaquetitaires étaient évalués par un test, puis étaient ajustés lorsque la réponse à ce test n'était pas appropriée. Le groupe contrôle était un groupe de patients traités par le même traitement antiplaquettaire sans aucune évaluation ni ajustement du traitement (stratégie habituelle). Le critère du jugement principal était la survenue dans

Contrairement à ce qui pouvait être imaginé, il n'y a pas de bénéfice à monitorer et ajuster les traitements antiplaquetitaires sur la base d'un test de fonction plaquettaire chez des patients ayant une implantation de stent coronaire programmée.

Cette étude ne préjuge pas de résultats qui pourraient être différents dans d'autres situations en particulier dans des populations plus à risque.

Référence :

COLLET JP, CUISSET T, RANGE G, CAYLA G, ELHADAD S, POUILLON C, HENRY P, MOTREFF P, CARRIE D, BOUERI Z, Belle L, VAN BELLE E, ROUSSEAU H, AUBRY P, MONSEGU J, SABOURET P, O'CONNOR SA, ABTAN J, KERNEIS M, SAINT-ETIENNE C, BARTHELEMY O, BEYGUI F, SILVAIN J, VICAUT E, MONTALESCOT G for the ARCTIC Investigators - Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *New England Journal of Medicine*. 2012; 367: 2100-9



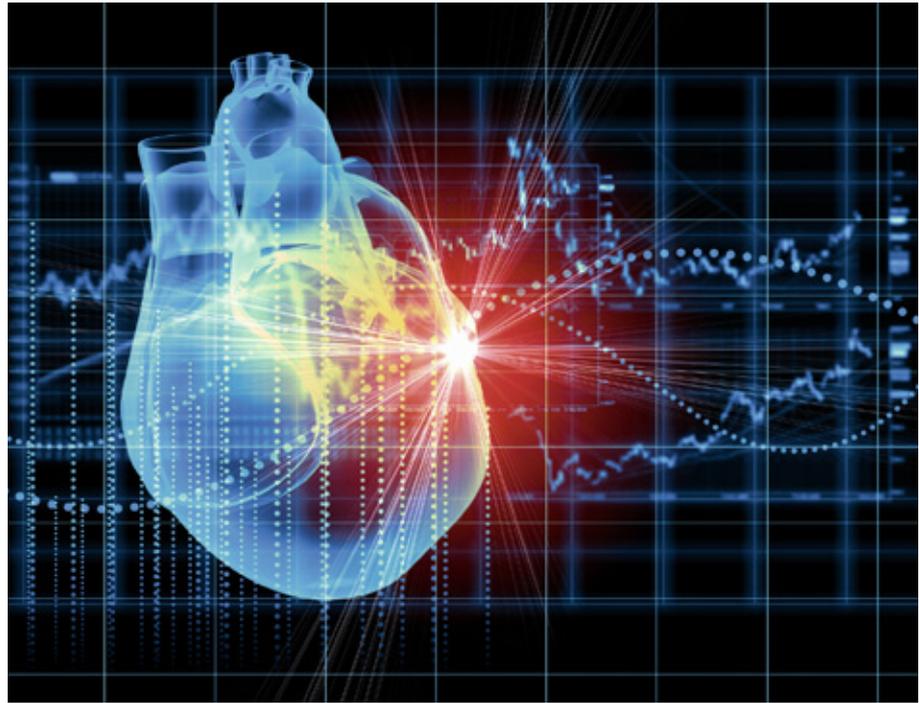


COFRASA - LA COHORTE COFRASA / GENERAC

Dr David MESSIKA-ZEITOUN, service de cardiologie hôpital Bichat

COFRASA / GENERAC est une cohorte monocentrique de patients présentant une sténose aortique dite dégénérative mise en place en 2006 au niveau de l'hôpital Bichat, dont les objectifs sont de mieux préciser les déterminants de l'apparition et de la progression de la sténose aortique. Cette cohorte est financée par 3 PHRC (2005, 2007 et 2010) et une dotation de recherche conjointe Société et Fédération Française de Cardiologie. Plus de 1000 patients ont déjà été inclus et les inclusions se poursuivent à un rythme régulier de 200-250 par an. Deux bras constituent la cohorte.

Dans le premier bras les patients symptomatiques hospitalisés dans les services de Cardiologie et de Chirurgie Cardiaque devant bénéficier d'un remplacement valvulaire aortique se voient proposer de participer à l'étude qui comporte outre le recueil de données cliniques, des prélèvements sanguins pour constitution d'une plasmathèque et DNathèque et le recueil de la pièce opératoire. Près de 750 patients ont déjà été inclus dans ce bras. Dans le second bras, les patients asymptomatiques, identifiés en général lors d'une consultation ou d'une échographie se voient proposer un suivi prospectif annuel comportant une évaluation clinique et échographique, des prélèvements sanguins pour constitution d'une plasmathèque et d'une DNathèque, un scanner sans injection pour mesure du score calcique valvulaire et une ostéodensitométrie tous les 2 ans. Plus de 320 patients ont déjà été inclus dans ce bras avec une durée médiane de suivi d'environ 3 ans. Tous les suivis se font au niveau du CIC de Bichat dirigé par les Professeurs Xavier DUVAL et Michel AUBIER et tous les échantillons biologiques sont stockés au niveau de notre CRB dirigé par le Docteur Joëlle BENESSIANO. Il s'agit d'une cohorte unique dans le domaine de la sténose aortique de par son caractère réellement prospectif, sa taille et les explorations



© Sergey Nivens

réalisées en imagerie et constitution d'une banque biologique. Six publications sont déjà issues de la cohorte 1-6 et plusieurs autres sont en préparation. En particulier, les résultats préliminaires sur la recherche de facteurs génétiques de susceptibilité qui constitue un des axes majeur du programme de recherche, réalisée en collaboration avec l'Université de Laval à Québec, sont très encourageants. Tout récemment, deux articles viennent d'être publiés dans deux revues internationales à fort impact factor.

Le premier article – premier auteur Docteur Claire CIMADEVILLA – concerne l'intérêt pronostique du Brain Natriuretic Peptide chez le sujet âgé 5. Sur plus de 360 patients, il est montré que si le BNP augmente avec la sévérité de la sténose aortique et la classe fonctionnelle, il existe des chevauchements importants entre les groupes de sévérité et de classe fonctionnelle traduisant la complexité des déterminants du BNP dans cette population. De plus chez les patients asymptomatiques, qui constituent un sous-groupe

à risque potentiellement élevé d'événements cliniques et chez qui la recherche de marqueurs pronostiques pouvant faire considérer une chirurgie prophylactique constitue un enjeu clinique important, le taux de BNP était prédictif du devenir en analyse univariée mais pas en multivariée après ajustement pour la sévérité hémodynamique de la sténose. Les résultats suggèrent que le BNP doit être utilisé avec précaution dans la prise en charge des patients présentant une sténose aortique et qu'une indication chirurgicale ne saurait reposer sur le BNP en particulier chez le sujet âgé.

Le second article – premier auteur Docteur Guillaume HEKIMIAN - concerne les déterminants de la progression de la sténose aortique et en particulier ses liens potentiels avec le remodelage osseux 6. Dans cette étude pilote dans laquelle les 110 premiers patients de la cohorte ont été inclus, il a été montré que la progression de la sténose aortique était associée au taux d'hormone parathyroïdienne (PTH) et au ratio CTX/Ostéocalcine. Le CTX est un produit de dégradation du collagène

osseux, l'ostéocalcine un marqueur d'activité ostéoblastique. Un ratio élevé traduit donc une balance osseuse de type resorptive. De manière intéressante, le taux de PTH et le ratio CTX/Ostéocalcine étaient des facteurs prédictifs indépendants et deux mécanismes différents de progression ont pu être identifiés. Chez les patients avec taux sériques de vitamine D normaux, la progression était associée au ratio CTX/Ostéocalcine mais pas à la PTH. À l'inverse chez les patients avec taux sériques de vitamine D abaissés, la progression était associée au taux de PTH (hyperparathyroïdie secondaire) mais pas au ratio CTX/Ostéocalcine et ce d'autant plus que la clairance de la créatinine était abaissée (même si elle était > 30 ml/min chez tous les patients inclus). Ces résultats originaux doivent être confirmés sur une plus large série avec plus de suivi – ce que la cohorte COFRASA / GENERAC permet actuellement – et les mécanismes qui sous-tendent l'association entre remodelage osseux et progression de la sténose aortique précisés mais néanmoins ces résultats suggèrent que corriger ces facteurs pourrait ralentir la

progression de la sténose aortique et ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques. Rendez-vous dans 2 ans pour un essai thérapeutique randomisé !

La constitution d'une cohorte représente un travail quotidien et est une affaire de

longue haleine. Elle nécessite l'obtention de financements additionnels et répétés, ce à quoi nous allons nous atteler cette année encore. En particulier, les analyses génétiques sont coûteuses et actuellement non couvertes par le budget. ■

Référence :

1. Cueff C, Lepage L, Boutron I, Leye M, Detaint D, Hyafil F, Brochet E, lung B, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Usefulness of the right parasternal view and non-imaging continuous-wave Doppler transducer for the evaluation of the severity of aortic stenosis in the modern area. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:420-4.
2. Leye M, Brochet E, Lepage L, Cuff C, Boutron I, Detaint D, Hyafil F, lung B, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Size-Adjusted Left Ventricular Outflow Tract Diameter Reference Values: A Safeguard for the Evaluation of the Severity of Aortic Stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:445-451.
3. Cuff C, Serfaty JM, Cimadevilla C, Laissy JP, Himbert D, Tubach F, Duval X, lung B, Enriquez-Sarano M, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart* 2011;97:721-6.
4. Aggarwal SR, Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Cuff C, Malouf J, Araoz PA, Mankad R, Michelena H, Vahanian A, Enriquez-Sarano M. Sex differences in aortic valve calcification measured by multidetector computed tomography in aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:40-7.
5. Cimadevilla C, Cuff C, Hekimian G, Dehoux M, Lepage L, lung B, Duval X, Huart V, Tubach F, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in elderly patients with aortic valve stenosis: the COFRASA-GENERAC study. *Heart* 2013;99:461-7.
6. Hekimian G, Boutten A, Flamant M, Duval X, Dehoux M, Benessiano J, Huart V, Dupre T, Berjeb N, Tubach F, lung B, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Progression of aortic valve stenosis is associated with bone remodelling and secondary hyperparathyroidism in elderly patients – the COFRASA study. *Eur Heart J* 2013.



LE GROUPEMENT INTERRÉGIONAL DE RECHERCHE CLINIQUE ET D'INNOVATION (GIRCI) D'ILE-DE-FRANCE : UNE « MAISON FRANCILIENNE » POUR LA RECHERCHE HOSPITALIÈRE

Pr. Jean-François DHAINAUT, Président du GIRCI, Anne-Marie BRISAC, Chargée de mission DRCD

Pour faire suite à la circulaire DGOS/PF4 n° 2011-329 du 29 juillet 2011 relative à l'organisation de la recherche clinique et de l'innovation et au renforcement des structures de recherche clinique, une convention-cadre de partenariat pour la constitution du GIRCI d'Ile-de-France a été signée en octobre 2012 par **18 établissements de santé** d'Ile-de-France dont les 6 établissements sièges d'une Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) (AP-HP, CH de Versailles, CH Sainte-Anne, IGR, Institut Curie, Hôpital Foch) et 12 établissements ayant une activité de recherche identifiable via les indicateurs utilisés pour l'attribution des MERRI 2011.

► LA LISTE DES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ RATTACHÉS AU GIRCI D'ILE-DE-FRANCE

Établissements de santé	Catégorie	Qualité au sein du GIRCI
Assistance Publique -Hôpitaux de Paris (AP-HP)	CHU	Membre fondateur – Membre de droit – Siège du GIRCI (4 ans)
CH de Versailles	CH	Membre fondateur – Membre de droit
CH Sainte-Anne	CH	Membre fondateur – Membre de droit
Institut Gustave Roussy	CLCC - ESPIC	Membre fondateur – Membre de droit
Institut Curie	CLCC - ESPIC	Membre fondateur – Membre de droit
Hôpital Foch	ESPIC	Membre fondateur – Membre de droit
CH intercommunal de Créteil	CH	Membre fondateur
Centre d'accueil et de soins hospitaliers - Nanterre	EPS	Membre fondateur
CH d'Orsay	CH	Membre fondateur
CH intercommunal de Poissy – Saint Germain en Laye	CH	Membre fondateur
CH national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts	CH	Membre fondateur
Hôpitaux de Saint Maurice	EPS	Membre fondateur
Centre chirurgical Marie Lannelongue	ESPIC	Membre fondateur
GH Diaconesse-Croix Saint-Simon	ESPIC	Membre fondateur
Fondation Hôpital Saint-Joseph	FRUP	Membre fondateur
Institut mutualiste Montsouris	ESPIC	Membre fondateur
CH Sud Francilien	CH	Membre fondateur
Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild	ESPIC	Membre fondateur

Le GIRCI d'Ile-de-France a reçu de la DGOS, à la fin de l'année 2012, une notification de reconnaissance et de financement. Les crédits MERRI délégués au titre de l'activité interrégionale ont été de 963 000 euros pour l'année 2012. Ce budget, très inférieur à celui qui avait été estimé par le bureau du GIRCI, ne permet pas de faire, au titre de 2012, des appels à projets internes. Il a été utilisé pour les expertises réalisées par l'AP-HP au bénéfice des établissements de santé d'Ile-de-France et pour le développement de la formation et de la vigilance par les autres DRCI.

► LES MISSIONS GIRCI D'ILE-DE-FRANCE

- Gestion de l'appel à projets « PHRC interrégional »
- Formation / information des professionnels de la recherche clinique
- Aide à la réponse aux appels d'offres européens
- Appui à la réalisation de certaines missions spécifiques du promoteur
- Soutien à la participation des établissements de santé sans DRCI aux activités de recherche
- Regroupement ou fédération des unités d'évaluation médico-économique / innovation
- Autre (mission expérimentale)

Parmi les missions listées sur le tableau ci-dessus (en référence à la circulaire

n° DGOS/PF4/2011/329 du 29/07/2011), trois d'entre elles ont particulièrement été développées. Elles concernent :

La gestion de l'appel à projets «PHRC interrégional 2013»

Le bureau du GIRCI a validé la procédure de gestion de l'appel à projets effectuée par le DRCD, notamment avec la mise en place d'une étape de présélection sur lettres d'intention, ainsi que les axes thématiques proposés par les établissements du GIRCI.

AXES THÉMATIQUES RETENUS POUR LE PHRC INTERRÉGIONAL 2013

- ▶ Obstétrique et maïeutique
- ▶ Pédiatrie, adolescence
- ▶ Psychiatrie
- ▶ Neurovasculaire
- ▶ Transplantation
- ▶ Gériatrie
- ▶ Handicap
- ▶ Soins palliatifs, lutte contre la douleur
- ▶ Évaluation clinique des dispositifs médicaux
- ▶ Initiation à la recherche clinique
- ▶ Réseaux de soins ville-hôpital
- ▶ Axe libre

Dix membres supplémentaires représentant les établissements du GIRCI ont été intégrés au sein de la commission d'expertise scientifique chargée de la sélection des projets soumis dans le cadre du PHRC interrégional.

L'appui à la réalisation de certaines missions spécifiques du promoteur

Cet appui se rapportait à l'assurance-qualité, au monitoring et à la vigilance des essais cliniques. Il a été réalisé par le DRCD de l'AP-HP et a concerné **14 établissements de santé** du GIRCI.

Le soutien à la participation des établissements de santé sans DRCI aux activités de recherche

Ce soutien, apporté par le DRCD de l'AP-HP a pris différentes formes : activités CeNGEPS, organisation de séminaires à la formation de recherche clinique à destination de personnels médicaux et paramédicaux, aide à la réalisation des essais industriels, aide à la réalisation des missions du promoteur, coordination et suivi des équipes mobiles de recherche, soutien juridique et maîtrise d'œuvre pour la gestion de la propriété intellectuelle. Ces différentes activités ont concerné l'ensemble des établissements de santé sans DRCI, membres du GIRCI, ainsi que **39 autres établissements de santé** d'Ile-de-France non signataires de la convention.

▶ LA PARTICIPATION DU GIRCI D'ILE-DE-FRANCE À L'ÉVALUATION PILOTE DE L'AERES SUR LA RECHERCHE HOSPITALIÈRE

L'AERES souhaite développer l'évaluation de la recherche hospitalière au sein des centres hospitaliers et hospitalo-universitaires qui participent à la recherche du site. Le cadre géographique choisi pour cette étude pilote est celui constitué par le périmètre hospitalo-universitaire. Quatre sites se sont portés volontaires : Nancy, Lille, Toulouse et, pour l'Ile-de-France, les établissements de santé liés à l'Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines. L'évaluation concerne donc les établissements de santé associés à cette université : trois hôpitaux de l'AP-HP (Raymond Poincaré, Ambroise Paré et Sainte-Périne), l'Hôpital de Versailles, l'Hôpital Foch et le CHI de Poissy. En dehors de la recherche de chaque hôpital, les trois DRCI concernées sont celle de l'AP-HP, c'est à dire le DRCD et l'unité de recherche clinique de l'hôpital Ambroise Paré, celle de l'hôpital de Versailles et celle de l'hôpital Foch. L'auto-évaluation des DRCI a été coordonnée par le GIRCI au cours de plusieurs réunions et a été envoyée à l'AERES au début du mois de mars. La visite des experts a été organisée du 22 au 25 mai 2013.

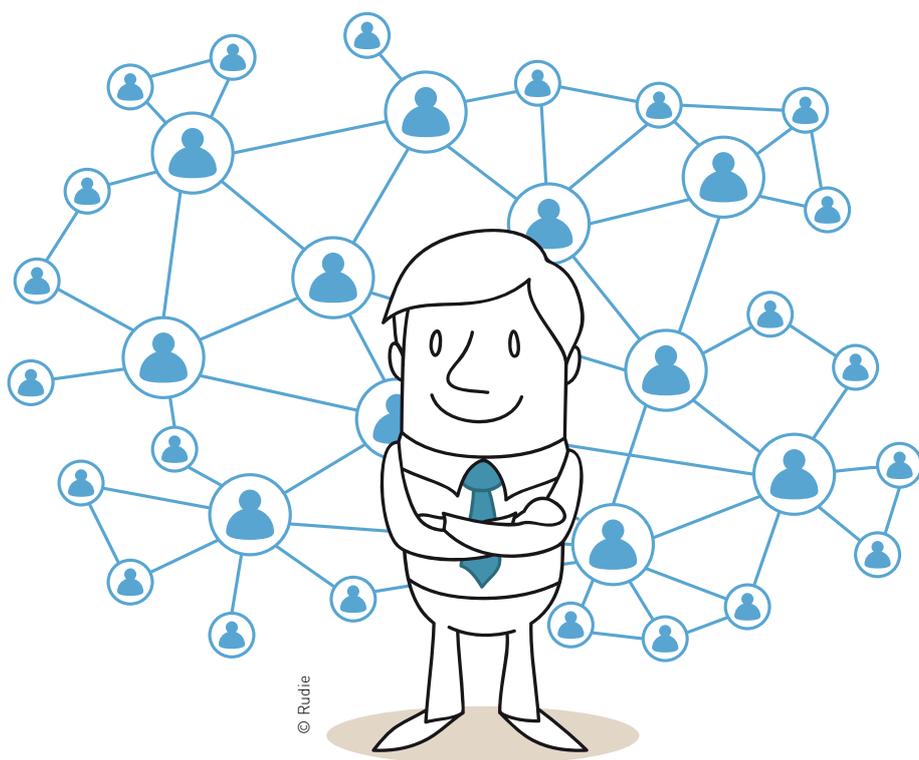
▶ LES ACTIONS DU GIRCI D'ILE-DE-FRANCE PRÉVUES EN 2013

En plus de ces différentes missions, le bureau du GIRCI d'Ile-de-France a mis en place plusieurs groupes de réflexion :

Une réflexion sur le territoire, nouvelle frontière de l'hôpital, en collaboration avec l'Agence Régionale de Santé d'Ile-de-France

Ce groupe est piloté par les Pr. Gilles VASSAL (DRCI de l'IGR) et François DOZ (DRCI de l'Institut Curie).

En 2012, dans le cadre des assises de l'enseignement supérieur et de la recherche, le GIRCI d'Ile-de-France a adressé à l'ARS d'Ile-de-France une synthèse des réflexions et des propositions du bureau du GIRCI sur l'organisation de la recherche en santé dans la Région Ile-de-France. Le 3 avril 2003, le GIRCI a participé à un séminaire de concertation Santé - Université organisé par l'Agence Régionale de Santé.



Une réflexion sur la formation et l'information des professionnels de la recherche clinique

Ce groupe de réflexion, sous la responsabilité du Pr. Philippe ROUSSELOT (DRCI du CH de Versailles), devrait définir, après avoir réalisé un bilan de l'existant, un cahier des charges (reconnu par le LEEM et l'ANSM) pour une formation validante à la recherche clinique (modules, stages), à destination des investigateurs médecins et paramédicaux. Une étape vers le « e-learning » sera initiée dès 2013.

Le DRCD qui organise depuis plusieurs années des ateliers de formation à la recherche clinique, a ouvert en 2012 cette formation à l'ensemble des membres du GIRCI d'Ile-de-France.

Une réflexion sur la communication du GIRCI

Le groupe de réflexion sur la communication associera les DRCI de l'AP-HP et du CH de Sainte-Anne. Un site web spécialement dédié aux activités du GIRCI d'Ile-de-France sera créé en 2013.

Ainsi, le GIRCI Ile-de-France a poursuivi l'important travail effectué par la Délégation Interrégionale à la Recherche Clinique (DIRC) afin d'aider les



© shotsstudio

établissements hospitaliers franciliens à mettre en œuvre des projets de recherche clinique et a initié de nouvelles réflexions avec l'Agence Régionale de Santé et les universités. La formation, et en particulier l'e-learning, sera l'un des axes majeur de développement pour 2013. Le GIRCI a

pour ambition de devenir **« la maison de la recherche hospitalière »** pour l'Ile-de-France, où chacun trouve les informations et les ressources techniques nécessaires à la réalisation de ses projets de recherche clinique. ■

L'AP-HP, UNE DYNAMIQUE D'INNOVATION ET DE CREATION D'ENTREPRISE



Florence GHRENASSIA, Office du Transfert de Technologie et des Partenariats industriels-DRCD

La protection et la valorisation des innovations de l'AP-HP qui génèrent chaque année des recettes conséquentes est désormais une caractéristique de l'AP-HP qui la situe en tête de tous les CHU européens.

La dynamique de création d'entreprises innovantes est désormais fortement engagée. Elle s'est manifestée par la signature des accords de partenariats avec les incubateurs et pépinières parisiennes Paris Biotech, Agoranov, Cancer Campus, et bientôt HEC Paris et la Génopole.

En juillet 2012 à l'occasion de la neuvième édition d'APinnov, "Les rencontres de transfert de technologie de l'AP-HP", le partenariat avec Biocitech le parc technologique parisien a été signé. Nous devons enrichir notre maillage existant d'incubateurs, de pépinières et parc d'entreprises avec les équipes innovantes de nos établissements

au nord de Paris et leur trouver de nouvelles ouvertures vers la bio-industrie.

Mixer les expertises académiques et industrielles est désormais une nécessité pour les porteurs de projets créateurs en prise à des problématiques entrepreneuriales.

Depuis la loi sur l'innovation et la recherche (1999) ; 48 entreprises ont été créées par des inventeurs de l'AP-HP. Tout inventeurs ou co-inventeurs ayant une vocation entrepreneuriale trouvent à leur côté l'OTT&PI (www.ottpi.aphp.fr). L'Office oriente ces inventeurs vers des incubateurs d'entreprises publiques ou privées selon différents critères et aspirations des porteurs de projets.

La licence d'exploitation du/des brevet(s) est mise en place et la demande d'autorisation

de la Commission de Déontologie de la Fonction Publique de l'État est engagée. Toutes ces étapes sont organisées par l'OTT&PI en lien avec les copropriétaires éventuels du brevet et avec l'université pour les personnels hospitalo-universitaires.

À l'occasion d'APinnov 2013, les rencontres de Transfert de Technologie de l'AP-HP qui auront lieu le 13 juin 2013 à la Chambre de Commerce et d'industrie de la Région Ile-de-France (Avenue de Friedland), sera remis le Trophée de la «Startup espoir de l'AP-HP». Seront également primés le «Brevet Prometteur» et l'Interne innovant». www.apinnov.com

► PRÉSENTATION DE DIX D'ENTREPRISES

Citrage®, dans la force de l'âge

Dr Cécile LOÏ, Présidente –

Pr. Luc CYNOBER, porteur de projet
Hôpital Cochin

Brevets AP-HP - Université Paris

Descartes - INRA - Université

d'Auvergne - Centre Hospitalier de
Clermont-Ferrand

Incubé à sa création à Paris Biotech

C'est une diminution de la synthèse protéique musculaire qui est en partie responsable, chez les personnes de plus de 50 ans, d'une perte progressive de masse, de force et de fonction musculaires. En effet, entre 20 et 80 ans, la masse musculaire est diminuée de moitié entraînant la perte de près de 40% de la force. Cela peut se traduire dans un premier temps par une fatigabilité accrue lors de l'exercice physique puis par des difficultés de plus en plus importantes à se mouvoir et à effectuer les gestes du quotidien. Les créateurs de Citrage® ont mis

en évidence que la L-citrulline, seul acide aminé dont la biodisponibilité ne varie pas avec l'âge, est un puissant stimulateur de la synthèse protéique musculaire. Les travaux sur la L-citrulline ont permis à Citrage® de développer un complément alimentaire, MyoCIT®, destiné aux seniors actifs, qui souhaitent le rester le plus longtemps possible, et un aliment diététique à des fins médicales spéciales, ProteoCIT®, destiné aux personnes âgées fragiles ou malades, présentant une dénutrition ou une sarcopénie supposée ou avérée. «MyoCIT® et ProteoCIT® sont très bien accueillis par les gériatres, les nutritionnistes, les kinésithérapeutes et les médecins coordonnateurs de maisons de retraite, car ils sont démunis face à ces personnes âgées en perte d'autonomie. Par ailleurs, nous attachons une grande importance à la diffusion auprès des professionnels de santé d'outils de dépistage de la dénutrition et de la sarcopénie,

comme peut le témoigner notre site internet», indique la Présidente de Citrage®, le Dr Cécile LOÏ. Un bel avenir se dessine donc pour cette jeune société...

Carthéra, leader des ultra-sons interstitiels pour le traitement des pathologies du cerveau

Murielle LEMOINE, CEO –

Pr. Alexandre CARPENTIER, porteur de projet – Hôpital Pitié Salpêtrière

Brevets AP-HP, Université
Pierre et Marie Curie.

Incubé à sa création à Agoranov

Carthéra développe deux dispositifs complémentaires de traitement de pathologies cérébrales utilisant la technologie des ultrasons. Inventés par un neurochirurgien, le Professeur Alexandre CARPENTIER, ces dispositifs pourraient transformer la prise en charge chirurgicale et médicale de ces pathologies avec une moindre invasivité,

une plus grande efficacité et des coûts réduits. Le SonoProbe est une sonde ultrason miniaturisée destinée à réaliser en ambulatoire le diagnostic et l'ablation précise des tumeurs sous IRM en conservant l'intégrité des tissus sains. Les tumeurs cérébrales touchent chaque année près de 500 000 nouveaux patients en Europe et aux États-Unis et sont à l'origine du décès de 120 000 personnes dans le monde. Le SonoCloud est un implant ultrasonore positionné dans l'épaisseur du crâne du patient qui permet l'ouverture temporaire et réversible de la barrière hémato-encéphalique, multipliant par trois l'accès des molécules aux zones intracérébrales.

Développé pour augmenter l'efficacité de la chimiothérapie en accompagnement de l'ablation des tumeurs, le SonoCloud possède un intérêt thérapeutique plus large, en particulier pour les patients atteints de maladies neurodégénératives. Chaque année la maladie d'Alzheimer touche à elle seule près de 2 millions de nouveaux patients en Europe et aux États-Unis. Carthéra a reçu le Trophée de la Start-up Espoir de l'AP-HP lors des Rencontres APinnov 2012, est lauréate du programme ANR Tecsan et membre du pôle de compétitivité Medicen Paris Région. La société a été incubée à Agoranov et est maintenant accueillie au sein de la pépinière de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière à la Pitié Salpêtrière.

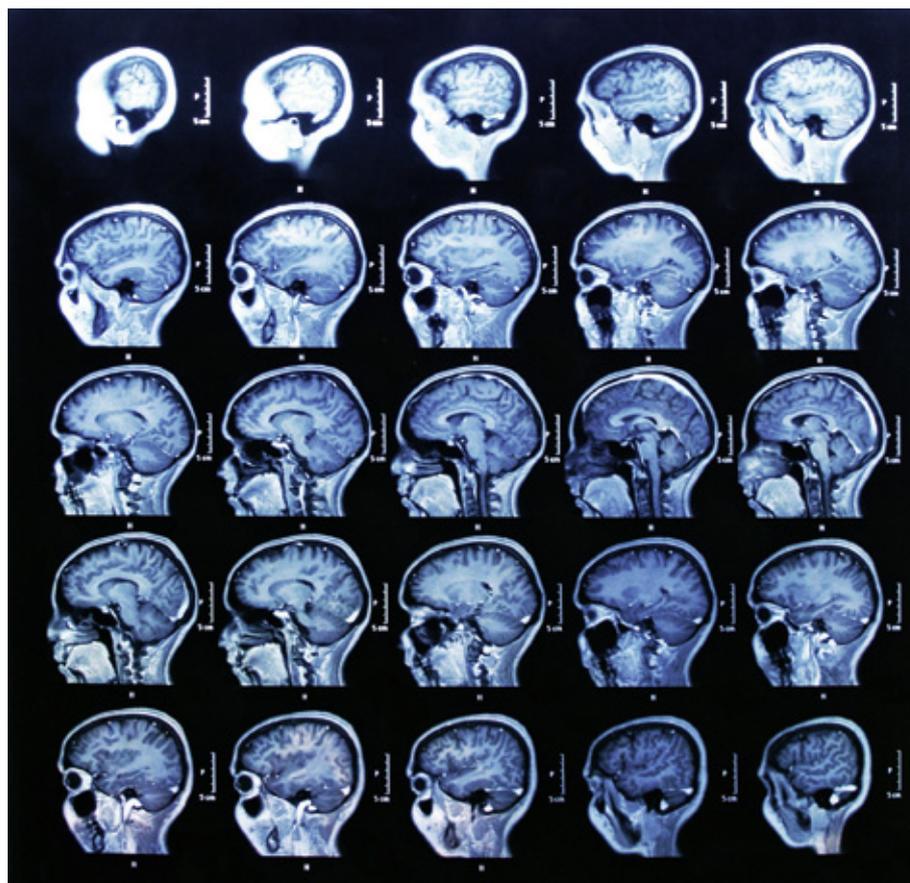
Occlugel, un drug delivery system résorbable

**Philippe AUCLAIR, CEO –
Dr Alexandre LAURENT, porteur de
projet – Hôpital Lariboisière**

**Brevets AP-HP – Université Paris
Diderot – CNRS – Université Paris Sud**

Incubé à sa création à Paris Biotech

Les docteurs Alexandre LAURENT et Michel WASSEF de l'AP-HP ont co-inventé la première microsphère calibrée non résorbable pour l'embolisation : Embosphere® (Brevet AP-HP - BiosphereMedical - Merit). En 2007, ils ont créé la société Occlugel pour développer et mettre au point, avec Laurence MOINE du CNRS et d'autres associés, un matériau synthétique qui soit à la fois résorbable et vecteur de médicament pour des applications en embolisation/chimio-embolisation, en «tissue engineering» et dans les pathologies ostéo-articulaires. Occlugel SAS a présenté en 2012, à la communauté scientifique et aux industriels du secteur de la chimio-embolisation, les performances de sa microsphère



© bunyos

ResMic® : elle est calibrée pour permettre le ciblage vasculaire, elle est résorbable avec une recanalisation complète de la lumière vasculaire en quelques jours, et elle est chargeable avec des antimétabolites (Doxorubicine, Irinotecan), des anti-angiogéniques (Bevacizumab, Sunitinib) ou des facteurs de croissance (VEGF). Concernant ResMic®, Occlugel SAS est disposé à concéder sa licence à un industriel avec transfert de savoir-faire, voire à procéder à l'ouverture de son capital auprès d'investisseurs afin de l'industrialiser et obtenir ses agréments (CE, FDA). Pour les autres applications de la plateforme résorbable (tissue engineering et delivery ostéo-articulaire), Occlugel SAS envisage de procéder à un tour de table d'investisseurs ou à des co-développements industriels.

Da Volterra, aux portes des essais cliniques

**Florence SEJOURNE, CEO –
Pr. Antoine ANDREMONTE, porteur de
projet – Hôpital Bichat**

**Brevets AP-HP – Université Paris
Diderot – Université Paris Sud – CNRS**

Lutter contre l'augmentation dramatique de la résistance aux antibiotiques est le cheval de bataille de Da Volterra. L'entreprise a été fondée par Antoine ANDREMONTE,

Professeur à la Faculté de Médecine de l'Université Paris-Diderot et microbiologiste à l'Hôpital Bichat (AP-HP), pour valoriser les brevets du domaine dont il est le co-inventeur et qui sont licenciés à Da Volterra. L'entreprise, qui compte une vingtaine de collaborateurs, a franchi progressivement les paliers de la recherche préclinique pour arriver en 2013 aux portes des essais cliniques pour son produit le plus avancé, DAV132. «Plus que jamais il nous faut trouver des solutions nouvelles pour contrer la résistance aux antibiotiques, qui est désormais intégrée en tête de liste des dangers les plus graves menaçant l'humanité selon le World Economic Forum de Davos*», déclare le Pr. Antoine ANDREMONTE. «Avec des savoir-faire associant le développement d'antibiotiques, des stratégies galéniques innovantes et la connaissance du microbiote intestinal comme réservoir de la résistance, Da Volterra déploie un portefeuille de projets de R&D qui attaquent les bactéries résistantes sous différents angles», précise Florence SEJOURNE, CEO de Da Volterra. En santé humaine, DAV132 se positionne pour diminuer les récurrences des infections à Clostridium difficile via un mécanisme d'action unique, indication qui répond à un besoin médical croissant. Un autre projet, au stade de la recherche, vise

à développer un antibiotique oral pour le traitement des infections à bactéries Gram-négatives multi-résistantes. Da Volterra a également signé en 2012 un accord de co-développement avec un laboratoire pharmaceutique vétérinaire, concernant des applications en santé animale d'un produit ciblant la diminution des risques associés à la résistance. Biotech très active sur la scène européenne de l'«open innovation» dans le domaine antibactérien, Da Volterra est partenaire de plusieurs programmes européens, de l'IRTBioAster, et leader d'un consortium OSEO-ISI. L'association entre Da Volterra et les équipes de l'AP-HP est ainsi permanente et synergique depuis le début de cette aventure entrepreneuriale. Gageons que l'un des essais cliniques planifiés par Da Volterra à l'AP-HP d'ici la fin de l'année 2013 contribuera à mener Da Volterra et ses produits vers le succès attendu !

*The Danger of Hubris on Human Health, WEF, Global Risks 2013

DBV Technologies*, créateur de Viaskin®, nouvelle référence dans le traitement de l'allergie

Pierre-Henri BENHAMOU, PDG – Pr. Christophe DUPONT, porteur de projet – Hôpital Necker

Brevets AP-HP – Université Paris

Descartes

Incubé à sa création à Paris Biotech

DBV Technologies a développé Viaskin®, une technologie propriétaire unique, brevetée mondialement, permettant d'administrer un allergène par la peau saine sans passage massif dans la circulation sanguine. DBV Technologies se focalise sur les allergies alimentaires (lait, arachide) pour lesquelles il n'existe aucun traitement, et

a conçu deux produits : Viaskin® Peanut et Viaskin® Milk ainsi que sur les jeunes enfants allergiques aux acariens - véritable enjeu de santé publique. Viaskin® Peanut est une méthode révolutionnaire visant à améliorer la tolérance des patients à l'arachide tout en minimisant considérablement les risques de réaction allergique généralisée en cas d'exposition accidentelle à l'allergène. La société a lancé l'étude ARACHILD sponsorisée par l'AP-HP afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de Viaskin® Peanut sur 54 enfants randomisés, âgés de 5 à 17 ans, et présentant une allergie à l'arachide confirmée. Les résultats après 6 mois ont montré qu'il n'y avait pas eu d'arrêt prématuré du traitement dû à des effets secondaires et aucun effet secondaire grave lié au traitement. Les données intermédiaires montrent également une efficacité du Viaskin® Peanut statistiquement supérieure à celle d'un traitement par placebo, lors du premier bilan d'efficacité à 6 mois. Les résultats montrent que 18,5% des patients (5/27) du groupe traité ont pu consommer au moins 10 fois plus d'arachide lors du test de consommation mené après 6 mois de traitement, contre 0% (0/26) dans le groupe placebo ($p=0,05$). Viaskin® Peanut a également montré des changements immunologiques très significatifs à 6 mois (critères secondaires d'efficacité). Pierre-Henri BENHAMOU, cofondateur et Président Directeur Général est aussi médecin-pédiatre, spécialisé en gastroentérologie de l'enfant.

Son expérience dans le milieu hospitalier et sa collaboration avec le Professeur Christophe DUPONT co-fondateur de DBV Technologies et co-inventeur, et l'AP-HP lui

ont permis de lancer ce projet très ambitieux qui a déjà donné lieu à des résultats cliniques préliminaires positifs d'innocuité et d'efficacité obtenus après six mois d'immunothérapie épicutanée avec Viaskin® Peanut.

*Euronext : DBV – ISIN : FR0010417345

Aterovax, l'innovation diagnostique au service de la prise en charge du risque cardiovasculaire

Gérald ULRICH, CEO, Dr Joëlle BENESSIANO, Pr. Philippe-Gabriel STEG, porteurs de projet – Hôpital Bichat

Brevets AP-HP – Université Paris

Diderot – Inserm

Incubé à sa création à Paris Biotech

Aterovax a été créée en 2006 par des scientifiques à la fois biologistes et cliniciens, experts internationalement reconnus dans la connaissance et la prise en charge des maladies cardiovasculaires.

Dans le domaine des maladies cardiovasculaires, représentant près de 50% des décès dans les pays développés, l'athérosclérose est un enjeu majeur. Aterovax a validé un biomarqueur puissant de la vulnérabilité et de l'instabilité de la plaque sPLA2, dont la mesure permet d'améliorer de façon significative la prédiction du risque de maladies cardiovasculaires afin d'optimiser leur prise en charge. Le portefeuille de brevets étendu couvrant l'utilisation du biomarqueur est issu de l'AP-HP, l'INSERM, l'Université Paris VII et l'Université de San Diego en Californie (UCSD) dont ATERO VAX détient les droits d'exploitation exclusive mondiale. Cet ensemble a été complété par des brevets couvrant la technologie mise au point par Aterovax.

Aterovax a d'abord été incubé par Paris Biotech Santé (Hôpital Cochin AP-HP) ce qui lui a permis d'assurer le développement de tests pour le diagnostic *in vitro* permettant le dosage de la sPLA2, qui permet d'évaluer l'augmentation du risque cardiovasculaire des patients par rapport à une population standard. Aterovax continue aujourd'hui le développement de son offre produit afin de couvrir l'ensemble du marché du diagnostic *in vitro* du laboratoire centralisé à la proximité du patient.

Oligovax, développement de thérapies innovantes contre le cancer

Paul VAN DER SCHUEREN, CEO – Pr. Antoine CARPENTIER, porteur de projet – Hôpital Avicenne

Brevets AP-HP – Inserm

Incubé à sa création à Paris Biotech



Oligovax est une société biopharmaceutique créée en 2000 et qui développe un agoniste puissant TLR9 (Toll Like Receptor 9) déclenchant des réactions immunitaires à la fois innées et adaptées afin de détruire les cellules cancéreuses.

Cette molécule, le Litenimod, est un des adjuvants Th1 les plus puissants identifiés à ce jour en combinaison avec une large gamme d'antigènes. Oligovax a réalisé plusieurs essais cliniques de phase 1 ou 2 dans les glioblastomes.



Récemment un essai de phase 1 en intratécral et sous-cutané a été finalisé avec succès pour la méningite carcinomateuse. Une réponse clinique a été mise en évidence sur quelques patients traités en combinaison avec le Bevacizumab. L'AP-HP a déposé un brevet intitulé «Treatment of brain tumours or tumour meningitis» qui utilise le TLR9 en combinaison avec un anti-angiogénique (WO EP2012/059744). Oligovax est à la recherche de partenaires pharmaceutiques pour le développement de son agoniste TLR9 dans les cancers ou dans une approche vaccinale en tant qu'adjuvant TLR9.

Lystance, la réponse immunitaire anti-tumorale est enfin mesurable

Franck LANHER, CEO –

Pr. Jean-François ÉMILE, porteur de projet - Hôpital Ambroise Paré

Brevets AP-HP – Université Versailles Saint-Quentin

Créé via le dispositif "Start Up in Vitro" de HEC Paris

Le traitement d'un cancer est d'autant plus adapté, en terme d'efficacité et de toxicité, que le pronostic du patient est finement évalué. Ce pronostic dépend évidemment des particularités des tumeurs, mais également des capacités du patient à résister ou à vaincre la progression tumorale. Une quantification automatisée de la réponse immunitaire anti-tumorale a été mise au point et brevetée par une équipe universitaire de pathologistes de l'AP-HP. Ce test peut être réalisé de

façon centralisée sur des coupes histologiques virtuelles transmises par Internet. Lystance assurera le développement industriel de cette invention. Après résection chirurgicale d'un carcinome colorectal, broncho-pulmonaire ou mammaire, le test aidera les oncologues à déterminer quels patients ont des risques élevés de récurrence et doivent donc recevoir une chimiothérapie adjuvante.

Neurocare Pharma International, des thérapeutiques innovantes ou améliorées dans le domaine des pathologies neurodégénératives

Dr Philippe PASDELOU et

Dr Jean-François LOUMEAU,

fondateurs – Dr Gabriel VILLAFANE et

Pr. Pierre CESARO, porteurs de projet - Hôpital Henri Mondor

Brevet AP-HP

Incubé à sa création à Paris Biotech

La mission de Neurocare Pharma International est de «mettre à disposition du corps médical et des malades des thérapeutiques innovantes ou améliorées dans le domaine des pathologies

neurodégénératives». Neurocare Pharma International travaille actuellement, dans le cadre d'une licence d'exploitation exclusive concédée par l'AP-HP, au développement d'un nouveau traitement de la maladie de Parkinson. Cette licence s'appuie sur des travaux réalisés sur la nicotine et la maladie de Parkinson à l'origine d'un brevet détenu par l'AP-HP.

Les résultats expérimentaux ont montré un effet neuroprotecteur et neurotrophique ainsi qu'antioxydant de la nicotine. Une amélioration des signes moteurs et des fonctions cognitives a été constatée. L'originalité de ce nouveau traitement réside dans la pathologie visée (Parkinson), dans la molécule utilisée (nicotine à l'état pur et à fortes doses), la voie d'administration (patch transdermique) et son mécanisme d'action visant à diminuer voire à supprimer les doses de LDopa traditionnellement utilisée dans la maladie et à l'origine d'effets secondaires importants à moyen long terme.

Human HepCell, CRO translationnelle en hépatologie

Jérôme BECQUART, CEO –

Dr Filoména CONTI, Pr. Yvon CALMUS, porteurs de projet – hôpital Saint-Antoine

Brevets AP-HP – Université Paris

Descartes

Incubé à sa création à Paris Biotech

Cette entreprise propose aux chercheurs de l'industrie pharmaceutique et des biotechs de tester leurs molécules sur des tissus de patients *in vitro*. Les modèles qu'elle a mis au point leur permettent ainsi de valider sur des tissus humains leurs leads ou leurs candidats médicaments qui n'ont jusqu'alors été testés en préclinique que sur des lignées et dans des modèles animaux. Cette approche est particulièrement intéressante dans le cas de la fibrose hépatique et de l'hépatite C, pathologies pour lesquelles il n'existe pas de modèles cellulaires et animaux très pertinents.

L'expérimentation sur des tissus humains pathologiques a une valeur importante pour la recherche pharmaceutique car elle permet, à moindre coût, de réduire le risque d'échec clinique. Les accords liant cette entreprise à l'AP-HP, licence sur des modèles HCV et fournitures d'exérèses chirurgicales, lui permettent de proposer ces services «translationnels» appréciés par les clients dès leur lancement. ■

LE DISPOSITIF START-UP IN VITRO

Elodie ACLOQUE, chargée de mission «développement économique», OTT&PI – DRCD

HEC
PARIS

Apprendre à oser®

ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS

L'AP-HP et HEC Paris s'associent au travers du dispositif « Start-up In Vitro » pour la création d'entreprises innovantes. Pour favoriser la création d'entreprises par des porteurs de projets innovants, l'AP-HP s'est associée via l'Office du Transfert de Technologie et des Partenariats Industriels (OTT&PI) au dispositif « Start-up In Vitro » d'HEC Paris. Ce dispositif permet l'association entre un porteur de projet innovant et un entrepreneur issu d'HEC Paris et offre un accompagnement personnalisé pour la création d'une jeune entreprise innovante.

De nombreux dispositifs et structures d'aide à la création d'entreprises innovantes existent aujourd'hui, mais l'originalité du dispositif « Start-up In Vitro » (SUIV) se traduit par la mise en contact directe entre des porteurs de projet innovant et des entrepreneurs du réseau HEC, futurs dirigeants de l'entreprise, lors d'une journée appelée « Agora des rencontres ». C'est le Centre d'Entrepreneuriat d'HEC Paris, à l'origine de ce dispositif, qui sélectionne les projets innovants et les entrepreneurs. À l'issue de l'Agora, l'accompagnement personnalisé du « couple porteur de projet/entrepreneur » lors des premières étapes de la création d'entreprise est réalisé par des professeurs d'HEC et des experts reconnus. Cet accompagnement se traduit notamment par le programme Challenge + d'HEC, formation à la création et gestion d'entreprise innovante.

L'OTT&PI s'est associé au dispositif SUIV dans le cadre de sa politique d'accompagnement à la création et au développement de jeunes entreprises issues d'innovations portées par des médecins ou des personnels médicaux de l'AP-HP, politique qui a permis à une cinquantaine de start-ups de voir le jour. SUIV est une nouvelle opportunité pour la création d'entreprises à l'AP-HP. Les porteurs de projet à l'origine d'un concept innovant, d'une technologie brevetée à valoriser et désireux de voir leur projet faire l'objet d'une création d'entreprise peuvent tous candidater pour bénéficier de ce dispositif.

Dès sa première édition en 2011, l'OTT&PI a présenté des innovations de l'AP-HP

à l'Agora de SUIV. Un projet a notamment vu le jour à travers la formation Challenge + d'HEC, porté par Josiane BASSEHILA, pharmacienne à l'Hôpital Robert Debré. Josiane BASSEHILA a ainsi créé un organisme de formation spécifique, FORM&PHARM, adressé aux pharmaciens.

Lors de la session 2012 du dispositif SUIV, le Pr Jean-François EMILE de l'Hôpital Ambroise Paré (Service d'anatomie pathologique) et Franck LANHER, entrepreneur HEC, se sont associés autour du projet Lystance afin de proposer un service innovant pour l'amélioration du pronostic de patients opérés de tumeurs solides. Lystance, incubé à Agoranov, cherche aujourd'hui des financements.

Le Dr Alain ATTAR et le Pr. Yoram BOUHNİK de l'hôpital Beaujon (Service gastroentérologie, MICI et assistance nutritive), suite à la dernière Agora des rencontres de janvier 2013 se sont associés avec l'entrepreneur Thierry BORGEL pour étudier ensemble grâce au dispositif SUIV la création d'une start-up à travers le développement d'une prothèse gastro-intestinale innovante.

L'OTT&PI et le Centre d'Entrepreneuriat d'HEC souhaitent aujourd'hui concrétiser leur partenariat par la signature d'une convention par la Directrice Générale de l'AP-HP, Madame Mireille FAUGERE et le Directeur Général d'HEC Paris, Monsieur Bernard RAMANANTSOA. Cette signature aura lieu lors des prochaines Rencontres de Transfert de Technologie APInnov, le 13 juin 2013.

Ce partenariat offre aujourd'hui une nouvelle opportunité pour les porteurs de projets de l'AP-HP de voir leurs innovations mises au service du bénéfice du patient ! ■

Les étapes du dispositif « Start-up In Vitro » :

- ▶ Sélection des projets innovants et des entrepreneurs HEC
- ▶ Agora des rencontres
- ▶ « Kick-off » des projets
- ▶ Maturation des projets
- ▶ Incubation et formation Challenge +

Prochaine session :

sept-déc. 2013 (sélection des projets) et Agora des rencontres (janvier 2014).

Signature de la convention de partenariat AP-HP / HEC à APInnov 2013.

Contacts :

- ▶ AP-HP / OTT&PI-DRCD :
Elodie ACLOQUE
(elodie.acloque@sls.aphp.fr)
- ▶ HEC : Maryline MARIN
(marin@hec.fr)

DÉPÔT DE BREVETS :

LES DIFFÉRENTES ÉTAPES DE LA VIE D'UN BREVET

Laurence RAJZMAN



LE DÉPÔT PRIORITAIRE :

Le premier dépôt d'une demande de brevet pour une invention donnée s'appelle la demande prioritaire. Ce dépôt permet de prendre date. Toutes divulgations postérieures à ce dépôt ne seront pas gênantes.

Ce premier dépôt ouvre une succession de moments importants dans la vie du brevet.

La vie d'un brevet dure 20 ans si les taxes de maintien en vigueur sont acquittées.

LE RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE (RRP) :

Dans les 7 à 10 mois à compter de ce dépôt prioritaire est établi le rapport de recherche préliminaire. Ce rapport est un ensemble de documents (brevets, demandes de brevets publiées, extraits d'ouvrages, publications) que l'examineur estime opposables au titre de la nouveauté et/ou de l'activité inventive.

La réponse au rapport de recherche préliminaire est obligatoire dès lors qu'un des documents cités par l'examineur est pertinent, sinon la réponse n'a pas lieu d'être.

LA DEMANDE DE BREVET INTERNATIONALE OU (PCT) :

La procédure PCT permet, à partir d'une même demande, d'effectuer plusieurs dépôts nationaux ou régionaux. La demande de brevet PCT permet de viser 146 États.

Ce dépôt peut se faire tout au long du délai de priorité.

Le délai de priorité est un délai d'un an à compter du dépôt de la première demande de brevet. Le titulaire pourra déposer la demande PCT sous priorité de la première demande et bénéficier de l'antériorité de la première date de dépôt.

LE RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE (RRI) :

Le rapport de recherche internationale est établi par l'examineur qui estime si plusieurs documents sont opposables au titre de la nouveauté et/ou de l'activité inventive.

Il n'y a pas d'obligation de réponse à ce rapport.

LA PUBLICATION (PUB) :

Elle intervient dans les 18 mois à compter du dépôt prioritaire. À partir de cette date, l'invention est donc publique et accessible au tiers.

LA DÉLIVRANCE DU BREVET :

La délivrance du brevet prioritaire intervient dans les 27 mois à compter du dépôt prioritaire. La délivrance signifie que l'examineur a accordé le brevet.

LES PHASES NATIONALES (PHN) :

Le délai des phases nationales intervient dans les 30 mois à compter du dépôt prioritaire. Le titulaire doit faire le choix définitif parmi les 146 États du PCT, des pays dans lesquels il souhaite protéger l'invention.

Pour chacun des pays validés en phases nationales, un examen sur la brevetabilité est accompli par les examinateurs des offices qui délivrent ou pas le brevet. Cet examen s'accompagne de différentes lettres officielles émises par l'examineur auxquelles le titulaire doit répondre pour obtenir le brevet.

L'ABANDON :

Dans le cas où le résultat des examens des offices de brevets conduit à détruire ou à fortement limiter la portée du brevet ou en l'absence de valorisation, nous sommes contraints d'abandonner le portefeuille de brevet afin de limiter les frais. Le portefeuille de brevets peut être repris par les copropriétaires ou repris par les inventeurs à leurs noms et à leurs frais. L'abandon peut intervenir tout au long de la vie des brevets. ■

POUR TOUT RENSEIGNEMENT, UNE ÉQUIPE À VOTRE SERVICE :

Office du Transfert de Technologie & des Partenariats Industriels

DRCD-Hôpital Saint Louis

Bâtiment LUGOL

1, avenue Claude Vellefaux 75010 Paris

info.ottpi@sls.aphp.fr

Laurence RAJZMAN : laurence.rajzman@sls.aphp.fr / 01 44 84 17 07



Direction Médico-Administrative
**Département de la Recherche Clinique
et du Développement (DRCD)**
Groupement Interrégional de Recherche
Clinique et d'Innovation
(GIRCI Ile-de-France)

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