

LA LETTRE

DU DÉPARTEMENT DE LA RECHERCHE
CLINIQUE ET DU DÉVELOPPEMENT

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

UN POINT SUR ...

- ▶ Les actions du GIRCI d'Île de France pour 2014
- ▶ Les résultats de la campagne 2013 des appels à projets ministériels
- ▶ La journée recherche et innovation en biologie et pathologie hospitalière

REGARDS

- ▶ Zoom sur une URC : URC des hôpitaux universitaires Paris Ouest

HORIZONS

Le projet de volet « recherche » du plan stratégique 2015-2019

ZOOM SUR...

- ▶ Projet GéronD'If
le Gérontopôle d'Île-de-France
- ▶ Doxyprions - traitement de la maladie de Creutzfeldt-Jakob : un premier essai contrôlé franco-italien



03 EDITO

04 UN POINT SUR...

- 4 Les actions du GIRCI d'Île-de-France pour 2014
- 6 Détection, protection, valorisation... Encourageons l'innovation à l'hôpital ! (présentation du *guide du porteur de projets innovants*)
- 7 Les résultats de la campagne 2013 des appels à projets ministériels
- 9 Le lancement de la campagne 2014 des appels à projets ministériels (PRTS, PHRC, PHRIIP, PREPS, PRME)
- 10 La journée recherche et innovation en biologie et pathologie hospitalière

12 REGARDS

- 12 Zoom sur une URC : l'URC des hôpitaux universitaires Paris Ouest

15 HORIZONS



© carloscastilla

- 16 Le projet de volet « recherche et innovation » du prochain plan stratégique 2015-2019 de l'AP-HP
- 20 Premier bilan du volet « recherche et innovation » du plan stratégique 2010-2014

21 JURISDRCD

- 21 Signature d'un accord cadre entre l'AP-HP et l'Institut Pasteur
- 22 La proposition de règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain



25 INNOVATION ET VEILLE TECHNOLOGIQUE

- 25 Intérêt de la robotique chirurgicale Da Vinci en pédiatrie

27 ZOOM SUR...

- 27 Géron'd'if : un projet fédérateur pour l'Île-de-France
- 29 La publication du semestre :
Doxypriions - traitement de la maladie de Creutzfeldt-Jakob : un premier essai contrôle franco-italien
- 30 La mise en place d'un outil de gestion électronique de documents (GED) et de gestion de processus métiers
- 33 Les Health Innovative Days
- 35 Les nouvelles modalités de financement des projets de recherche retenus au titre des appels à projets
- 37 Horizon 2020 : point sur les appels à projets H2020 pour 2014 et 2015
- 38 Fiches techniques : la biovigilance des recherches biomédicales portant sur des préparations cellulaires, des organes et des tissus



QU'AVONS-NOUS FAIT ?

Pr. Marc HUMBERT, Président du CRMBSP, Vice-Président du Directoire chargé de la recherche Pneumologue (Hôpital Bicêtre) et Directeur de L'unité Inserm U999, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

Au terme de mon mandat de président du comité de la recherche en matière biomédicale et de santé publique (CRMBSP) et de vice-président chargé de la recherche au sein du Directoire de l'AP-HP, je souhaitais partager avec l'ensemble des personnels de l'AP-HP quelques réflexions rapides sur le travail accompli ces quatre dernières années.

Dans l'environnement du centre hospitalier et universitaire, le CRMBSP vise à assurer la cohérence et la complémentarité de l'action des trois grands partenaires que constituent l'hôpital, l'université et les organismes de recherche, notamment les établissements publics à caractère scientifique et technologique au premier rang desquels l'Inserm. Cette action concertée doit permettre d'afficher une ambition partagée en matière de recherche biomédicale et en santé. En effet, la recherche médicale ne peut pas se concevoir sans interactions multiples et sans confrontation. Elle s'inscrit aussi nécessairement dans le tissu local, régional, national et international, en particulier européen. Cela doit être compris de tous afin de pouvoir jouer pleinement notre rôle et favoriser nos axes prioritaires.

Le CRMBSP doit permettre la définition d'une stratégie de recherche commune aux établissements et organismes constituant le centre hospitalier et universitaire ou qui lui sont associés. Cette stratégie commune se décline en objectifs de recherche partagés entre les trois principaux partenaires (CHU, universités, organismes de recherche). Ces objectifs sont formalisés au sein du projet stratégique de chacun

des partenaires. A l'heure de la rédaction du plan stratégique de l'AP-HP, je tenais aussi à souligner l'importance considérable d'une recherche forte et diverse au sein de nos hôpitaux qui doivent être exemplaires dans leurs missions de soins, d'enseignement et de recherche.

► QU'AVONS-NOUS FAIT ?

Au cours des quatre dernières années, notre action a porté avec en particulier la mise en place du concept transformant et structurant des Départements Hospitalo-Universitaires (DHU) qui ont permis la réalisation de deux appels à projets et la labellisation de 16 départements en 2012 et 2013. L'action commune de l'AP-HP, des universités et des organismes de recherche a été exemplaire et nous a permis de préfigurer les nombreuses initiatives régionales.

Les DHU ne résument pas la richesse de notre recherche et nous avons souhaité favoriser l'émergence et le maintien des projets de valeur dans notre institution. L'activité du Comité au cours de ces quatre dernières années a été aussi marquée par la création de nombreuses structures de recherche issues des appels à projets lancés par l'Agence nationale de la recherche dans le cadre du programme « investissements d'avenir » (IHU, LABEX, IDEX, EQUIPEX, infrastructures nationales en biologie et santé, PHUC...). Le CRMBSP a été particulièrement attentif à la mise en place et au fonctionnement des sept comités locaux de la recherche biomédicale et en santé (CLRBS) au sein des sept périmètres hospitalo-universitaires franciliens. Ainsi, un point précis a été effectué, lors

de chacune des séances du CRMBSP, sur l'activité des CLRBS, en invitant les présidents de ces comités à s'exprimer sur leurs travaux. Ces structures souples positionnées au plus près du terrain doivent être sources d'actions et de propositions. Des initiatives locales remarquables ont permis une recherche hospitalo-universitaire dynamique en santé.

► ET MAINTENANT QUE FAIRE ?

Le contexte actuel est plus difficile et les contraintes financières sont fortes. C'est dans ces périodes charnières que la constance et l'ambition sont des qualités essentielles à afficher pour une formidable institution comme la nôtre. Il faut comme toujours et sans aucune hésitation consacrer une partie de nos ressources à l'émergence de nouveaux projets et la concrétisation d'une recherche volontariste dans le domaine de la santé. C'est à cette tâche que va s'atteler mon successeur à qui je souhaite beaucoup de succès et le même soutien de notre institution et de nos différents partenaires dans le cadre de l'Alliance Aviesan.

Avant de clore, je souhaitais remercier sincèrement toutes celles et ceux qui, sur le terrain et dans les administrations, ont permis à nos projets de se concrétiser en assurant le soin dans les meilleures conditions, en enseignant les différents métiers de la santé et de la recherche, et en partageant mon idéal de la recherche et de la santé pour tous. ■



LES ACTIONS DU GIRCI D'ÎLE-DE-FRANCE POUR 2014

Jean-François DHAINAUT, François DOZ, Philippe ROUSSELOT, Khaoussou SYLLA, Gilles VASSAL

De façon complémentaire à ses principales missions (gestion de l'appel à projets interrégional, appui à la réalisation des missions du promoteur, soutien aux activités de recherche), le Bureau du GIRCI d'Île-de-France a mis en place plusieurs groupes de réflexion.

► UNE RÉFLEXION SUR LA FORMATION DES PROFESSIONNELS DE LA RECHERCHE CLINIQUE

La recherche clinique (plus particulièrement la recherche dite interventionnelle) est soumise à un contexte réglementaire strict. Afin de pouvoir participer à une recherche clinique, les différents acteurs de la recherche doivent être formés à cette réglementation. C'est pourquoi, une des missions importantes des GIRCI est de promouvoir la formation et l'information des professionnels de la recherche.

De nombreuses formations de qualité étant déjà disponibles, le GIRCI d'Île-de-France a choisi de soutenir les investigateurs dans

l'auto-évaluation de leurs connaissances en recherche clinique.

Sous la responsabilité du Pr. Philippe ROUSSELOT (DRCI du CH de Versailles), un groupe de réflexion a précisé les grandes lignes de ce projet qui pourrait à terme prendre la forme d'une accréditation reconnue par le GIRCI.

Cette évaluation, réalisable à distance par l'intermédiaire d'une plateforme web, permettra, entre autre, une ouverture vers la médecine de ville et les professionnels non hospitaliers.

Celle-ci sera divisée en plusieurs modules courts, avec la possibilité de les exécuter séparément et à différents instants, laissant

ainsi à l'investigateur la liberté de choisir le moment qui lui paraîtra le plus propice pour s'évaluer.

Chaque module se composera de jeux de questions/réponses, sous forme de QCM ou de vignettes, celles-ci privilégiant les mises en situation. Certaines questions seront obligatoirement posées, d'autres le seront de manière aléatoire, permettant ainsi le renouvellement des modules à chaque exécution.

Une synthèse de l'évaluation soulignant les possibles besoins de formation sera émise à l'issue de la réalisation de ces modules.

Nous souhaitons que ce nouvel outil aide les investigateurs et les acteurs de la

recherche clinique à perfectionner leurs connaissances et à se sensibiliser sur leur besoin de formation.

Cette aide pourra être adaptée aussi bien aux investigateurs confirmés qu'à ceux qui font leur premiers pas dans le domaine de la recherche clinique en proposant des modules évolutifs.

► COLLABORATION DU GIRCI AVEC L'AGENCE RÉGIONALE DE SANTÉ (ARS) D'ÎLE-DE-FRANCE

Un groupe de travail a été créé au sein du GIRCI d'Île-de-France pour explorer les possibilités de collaboration avec l'ARS d'Île-de-France. Ce groupe est composé des Professeurs Jean-François DHAINAUT (Président du GIRCI IDF), François DOZ (Institut Curie) et Gilles VASSAL (Institut Gustave Roussy).

Plusieurs réunions de travail ont eu lieu au cours des 18 derniers mois avec le Pr. Bernard REGNIER, Conseiller universitaire à la Direction de l'Offre de soins et Médico-Sociale (ARS) et Patrick Olivier, Directeur de la Stratégie de l'ARS. Elles ont identifié le souhait de l'ARS de développer des projets de recherche pour faire progresser le territoire de Santé d'Île-de-France, tant dans le développement des innovations médicales et techniques pour les patients que dans l'évaluation de l'introduction de ces innovations en santé dans les soins et l'organisation des soins. Le GIRCI possède toutes les compétences (méthodologique, réglementaire, logistique) pour conduire ces projets de recherche. Il a été décidé de proposer une convention de collaboration entre le GIRCI d'Île-de-France et l'ARS, qui aurait deux objectifs :

1) étendre et renforcer le maillage francilien en recherche clinique permettant à plus d'établissements de santé (y compris CHG, hôpitaux privés) et aux médecins de ville de donner un accès à l'innovation en santé à leurs patients ;



2) mettre en œuvre les projets de recherche et d'évaluation pour répondre aux questions de l'ARS d'Île-de-France dans tous les domaines de la santé.

Une fois cette proposition validée par le bureau du GIRCI, l'objectif sera de signer cette convention au plus tard à la rentrée universitaire 2014.

► UNE RÉFLEXION SUR LA COMMUNICATION DU GIRCI D'ÎLE-DE-FRANCE

Le Groupe de travail « Communication » du GIRCI d'Île-de-France, piloté par Khaoussou SYLLA (DRCI du CH Saint-Anne) et le Pr. Jean-François DHAINAUT, a pour objectif de définir, superviser et piloter les orientations en matière de communication et de diffusion des informations relatives au GIRCI d'Île-de-France. Ce groupe de travail s'est vu confié les missions principales suivantes :

- Promouvoir les activités et les missions confiées au GIRCI d'Île-de-France,
- Concevoir les différents supports de communication du GIRCI (logo, site web: <http://girci-idf.fr/>, plaquettes, charte graphique),

- Assurer la diffusion d'informations relatives au GIRCI à travers des actions de communication (notes, communiqués, rapport d'activité),
- Organiser des événements/manifestations liés au GIRCI d'Île-de-France (séminaires, Journée de la recherche Interrégionale).

Ce groupe a également pour feuille de route de formuler des propositions innovantes permettant d'accroître la promotion des activités ainsi que de conférer une visibilité du GIRCI d'Île-de-France tant à l'échelle interrégionale qu'à l'échelle nationale.

À ce titre, il est chargé de définir et mettre en œuvre la stratégie de communication du GIRCI d'Île-de-France, selon les orientations arrêtées par le Bureau du GIRCI.

Aidé par le travail de ces trois groupes de réflexion, le GIRCI a pour ambition de devenir « la maison de la recherche hospitalière » pour l'Île-de-France, où chacun pourra trouver les informations et les ressources techniques nécessaires à la réalisation de ses projets de recherche clinique. ■

DÉTECTION, PROTECTION, VALORISATION... ENCOURAGEONS L'INNOVATION À L'HÔPITAL !

PRÉSENTATION DU GUIDE DU PORTEUR DE PROJETS INNOVANTS

Sophie RENAUDIN, Laure GUILBAUD – OTT&PI - DRCD

L'AP-HP représente une source majeure d'innovations et se doit de mener une politique active de transfert des technologies issues de ses équipes pour valoriser son patrimoine intellectuel innovant et riche. La protection de l'innovation est un challenge permanent pour l'AP-HP et ses porteurs de projet, c'est pourquoi l'OTT&PI multiplie les actions pour accompagner le personnel de l'AP-HP.

Rattaché au Département de la Recherche Clinique et du Développement de l'AP-HP, l'OTT&PI assure notamment une mission de sensibilisation à la valorisation et de détection de projets innovants. Cela se concrétise par de multiples actions pour sensibiliser le personnel de l'AP-HP ainsi que par des échanges réguliers avec les directeurs en charge de la recherche dans chaque groupe hospitalier pour le « sourcing » et le suivi des projets, ainsi que l'organisation de formations, de colloques et de réunions d'information.

Dans cette dynamique, l'OTT&PI a conçu le guide du porteur de projet innovant de l'AP-HP. Préfacé par Yves LAPIERRE, Directeur de l'Institut National de Propriété Industrielle, et Martin HIRSCH, Directeur Général de l'AP-HP, ce guide est un formidable outil pour expliquer de manière didactique l'écosystème de la valorisation à l'hôpital et pour encourager l'innovation dans tous les hôpitaux de l'AP-HP.

Ce guide pédagogique dresse le panorama des moyens de protection des inventions, explique les différents schémas de valorisation des innovations à l'hôpital et le rôle de l'OTT&PI à chaque étape pour aider le porteur de projet.

Respectant le parcours d'une innovation, le guide est divisé en 3 parties :

- ▶ **J'innove**, présente la structure de l'OTT&PI, rappelle que l'innovation de demain peut se trouver entre toutes les mains. Toute personne employée de l'AP-HP doit se considérer comme un porteur de projet potentiel et donc maîtriser les principaux enjeux de l'innovation ;
- ▶ **Je protège**, se concentre sur les différents outils à disposition pour protéger une innovation qui a fait l'objet d'une



Présentation du « Guide du Porteur de Projet Innovant » par Yves LAPIERRE, Directeur de l'INPI

déclaration d'invention à l'OTT&PI. Après analyse par les équipes dédiées de l'OTT&PI, un brevet peut être déposé, un savoir-faire préservé, des bases de données enregistrées... ;

- ▶ **Je valorise**, met en avant l'expertise de l'OTT&PI pour le transfert de technologie appliqué à la santé. La recherche proactive et ciblée de partenaires industriels conduit à la mise en place des conditions

optimales pour assurer la mise sur le marché de produits et services innovants développés initialement dans les services de l'AP-HP. En pratique, les équipes de l'OTT&PI négocient les contrats de licence de brevet, contrat de communication de savoir-faire, contrats d'accès aux résultats d'essais cliniques, accords de transfert de matériel biologique...

Pour associer la théorie à la pratique, l'OTT&PI a mis un point d'honneur à faire figurer de nombreux témoignages dans le guide.

Des portraits de porteurs de projets qui racontent leur transfert de technologie, leur aventure de créateur d'entreprise mais également des interventions de certains partenaires de l'OTT&PI et notamment des cabinets de propriété industrielle.

Relais central, l'OTT&PI échange régulièrement avec l'ensemble des instances de l'AP-HP ainsi que sur le terrain avec les directeurs en charge de la recherche dans chaque groupe hospitalier pour la détection et le suivi des projets. C'est tout naturellement que le guide du porteur de projet innovant a d'ores et déjà été envoyé aux membres des Commissions Médicales d'Établissement centrales et locales, aux directeurs de Groupe Hospitalier, de sites hospitaliers, aux responsables des affaires médicales, ainsi qu'à l'ensemble des médecins coordinateurs des Unités de Recherche Clinique du DRCD.

Ce guide peut se télécharger sur le site www.ottpi.aphp.fr. Sur demande, l'OTT&PI peut vous faire parvenir quelques exemplaires de papier à mettre à disposition au sein des services. ■

RÉSULTATS DES APPELS À PROJETS MINISTÉRIELS 2013

Stéphane GEYSSENS, Caroline FISCH, François BASSOMPIERRE, pôle Appels à projets - DRCD

Cette campagne a été marquée par l'identification du périmètre de chaque appel à projets afin de clarifier le continuum de la recherche hospitalière.

Trois «grandes priorités thématiques» avaient été affichées par la DGOS : les soins primaires, le vieillissement et la sécurité des patients. Les listes exhaustives des projets retenus dans le cadre des appels à projets ministériels sont disponibles sur le site internet du DRCD. (<http://www.rechercheclinique.aphp.fr>)

► LE PHRC

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

Après examen de la DGOS, 133 lettres d'intention déposées sur le site Innovarc étaient recevables et 33 projets ont été retenus pour un montant total théorique de 15 266 034 € dont le versement par tranche est conditionné par l'atteinte d'objectifs prévisionnels.

Les projets déposés dans le cadre du PHRC interrégional ont été sélectionnés par la Commission d'Expertise Scientifique (CES) du GIRCI d'Île-de-France. En complément d'un axe libre, les 11 thématiques spécifiques du PHRC Interrégional 2013 retenus par le bureau du GIRCI sont les suivants :

- Obstétrique et maïeutique ;
- Pédiatrie, adolescence ;
- Psychiatrie (y compris les addictions) - psychiatrie périnatale et pédiatrique,

- Neurovasculaire ;
- Transplantation ;
- Gériatrie ;
- Handicap ;
- Soins palliatifs et prise en charge de la douleur ;
- Évaluation clinique des dispositifs médicaux ;
- Initiation à la recherche clinique.

Au total, 205 lettres d'intention ont été déposées par les investigateurs du GIRCI puis 117 dossiers complets. Ce sont finalement 29 projets qui seront financés dans le cadres du PHRC interrégional 2013 pour un montant de 4 400 k€.

► LE PRME (ANCIEN PSTIC)

La campagne 2012 avait été marquée par la mise en œuvre de deux vagues semestrielles de soumission au Programme de Soutien aux Techniques Innovantes Coûteuses. En 2013 le STIC est devenu le Programme de Recherche Médico-Economique ou PRME, qui comprenait 2 axes : l'innovation en santé et le parcours de soins.

L'axe innovation en santé se positionne en aval d'une étude de type PHRC puisque pour être éligible l'efficacité et la sécurité de l'innovation (médicament ou dispositif médical) doivent avoir été validées cliniquement. L'axe parcours de soins soutient les

études comparatives et permet la diffusion des innovations dans le circuit de prise en charge du patient.

Ces deux volets de l'évaluation médico-économique interviennent soit avant, soit après une éventuelle évaluation par la Haute Autorité de Santé en vue d'une potentielle prise en charge par la collectivité.

► LE PREPS

Le Programme de Recherche sur la Performance du Système des Soins (PREPS) s'est substituée au PREQHOS en 2012. La performance des soins de santé est prise en compte dans toutes ses dimensions : qualité, accessibilité, efficacité et équité.

25 projets ont été déposés par l'AP-HP, 7 projets ont été retenus pour un montant de 1 800 k€

Deux PREPS thématiques ont par ailleurs été lancés en 2013, Le PREPS « Système d'information » est destiné à évaluer la création de valeur par les systèmes d'information de production de soins, un projet a été retenu sur les 2 au niveau national pour un montant de 860 k€ et l'autre projet a également été retenu dans le cadre du PREPS « indicateurs » spécifique au programme d'expérimentation des indicateurs de qualité et de sécurité des soins en établissement de santé pour un montant de 231 k€.

► LE PHRIP

Le Programme Hospitalier de Recherche Infirmière et Paramédicale 2013.

33 projets ont été soumis par l'AP- HP et 6 projets ont été retenus pour un montant global de 911 k€.

► RÉSULTATS CHIFFRÉS
DES APPELS À PROJETS
MINISTÉRIELS 2013

Les résultats obtenus par le GIRCI d'Île-de-France et l'AP-HP sont synthétisés dans le tableau ci-après.

Le pourcentage du nombre de projets retenus par le GIRCI d'Île-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 43% des projets retenus sur le plan national (hors PHRC Interrégional).

Au total, au niveau du GIRCI d'Île-de-France, 124 projets de recherche sont financés en 2013, pour un montant total de 40,4 millions d'euros. ■

	AP-HP		GIRCI Île-de-France		national	%
	projets retenus	total financement	projets retenus	total financement	projets retenus	%
PHRC-N (National)	33	15 266 k€	37	17 332 k€	86	43 %
PHRC K (Cancer)	13	4 939 k€	22	8 867 k€	44	50 %
PHRC-I (Interrégional)	22	3 179 k€	29	4 400 k€	101	28 %
PHRIP (Recherche infirmière et paramédicale)	6	911 k€	8	1 107 k€	20	40 %
PREPS (Performance et organisation des soins)	7	1 849 k€	8	2 391 k€	21	38 %
PRME (Médico-économique)	0	0	0	0 k€	5	0 %
PRME K (Médico-économique en cancérologie)	0	0	1	477 k€	2	50 %
PRT-K Recherche clinique translationnelle DGOS – INCa	8	1 632 k€	10	2 065 k€	19	52 %
PRT-S Recherche clinique translationnelle en santé ANR-DGOS	7	3 081 k€	9	3 812 k€	21	42 %
Total	96	30 859 k€	124	40 400 k€	95	43 %

CONTACTS : DÉPARTEMENT DE LA RECHERCHE CLINIQUE ET DU DÉVELOPPEMENT

PHRC (PHRCN, PHRCI, PHRCCK) / Caroline FISCH (caroline.fisch@drc.aphp.fr)

PHRIP / François BASSOMPIERRE (francois.bassompierre@drc.aphp.fr)

PREPS, PRTS / Stéphane GEYSSENS (stephane.geyssens@drc.aphp.fr)

PRME, PRMEK / Björn FAHLGREN (bjorn.fahlgren@sap.aphp.fr)

PRTK / Ingrid VERON (ingrid.veron@drc.aphp.fr)

LANCEMENT DES APPELS À PROJET MINISTÉRIELS 2014

(PHRC, PHRIP, PREPS, RECHERCHE TRANSLATIONNELLE)

Stéphane GEYSSENS, Caroline FISCH, François BASSOMPIERRE, Pôle Appels à projets - DRCD

► LANCEMENT DE LA CAMPAGNE 2014

La campagne 2014 des appels à projets ministériels a été officiellement lancée par la publication de l'instruction N°DGOS/PF4/2014/33 du 28 janvier 2014 (diffusée le 5 février) qui rassemble les 9 appels à projets ministériels gérés, pilotés ou co-pilotés par la Direction Générale de l'Organisation des Soins.

- le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC), qui se décline en trois appels à projets différents :
 - PHRC national (PHRC-N) ;
 - PHRC cancer, (PHRC-K) dont la gestion scientifique est déléguée à l'INCa ;
 - PHRC Interrégional, (PHRC-I) entièrement géré par les Groupements Interrégionaux de Recherche Clinique et d'Innovation (GIRCI).
- le programme de recherche médico-économique (PRME) qui remplace l'ancien programme STIC (Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuses) et qui se décline en deux appels à projets distincts :
 - Le PRME ;
 - Le PRME cancer (PRME-K) dont la gestion scientifique est déléguée à l'INCa ;
- le programme de recherche sur la performance du système de soins (PREPS) ;
- le programme hospitalier de recherche infirmière et paramédicale (PHRIP) ;
- le programme de recherche translationnelle qui se décline en deux appels à projets distincts :
 - Le PRT cancer (PRT-K), dont la gestion scientifique est déléguée à l'INCa ;
 - Le PRT-Santé (PRT-S), dont la gestion est scientifique est déléguée à l'ANR (Le PRT-S est intégré à la circulaire pour rappel puisque la date limite de soumission des lettres d'intention était le 25 octobre 2013).

► LES NOUVEAUTÉS DE LA CAMPAGNE 2014

a) Champ d'application élargi

Il n'y a plus d'axe thématique identifié, mais à qualité équivalente les projets portant sur les soins primaires seront priorités lors de la sélection des projets (le vieillissement et la sécurité des patients

ne sont plus affichés comme prioritaire en 2014). D'après l'instruction, tous les «offreurs de soins» sont éligibles au dépôt d'un projet de recherche y compris les maisons de santé ou les centres de santé.

b) La lettre d'intention généralisée à l'ensemble des appels à projets

Désormais une étape de présélection est généralisée à l'ensemble des appels à projets y compris pour le PHRC interrégional dont la gestion est confiée aux GIRCI.

Si cette étape de filtrage permet d'éviter une trop forte mobilisation des experts, l'étape de présélection doit pourtant être considérée comme une étape de sélection à part entière car elle nécessite déjà à ce stade un projet quasi finalisé. En effet le niveau de détail attendu par la DGOS implique que la méthodologie du projet soit solide et clairement établie, que l'ensemble des circuits logistiques soient connus et que les futurs centres d'inclusions soient identifiés. Le budget prévisionnel, calculé à l'étape de pré-sélection, servira de borne pour le budget final du projet. Il ne devrait subir des modifications mineures entre la phase de pré-sélection et le dépôt complet des projets. La difficulté de la campagne 2014 tient notamment au fait, qu'au moment de la pré-sélection, la grille budgétaire définitive n'est pas disponible.

c) Calendrier prévisionnel

Comme pour la campagne précédente, il n'est plus fait mention des différentes dates de commissions de sélection ou d'un calendrier prévisionnel de la campagne, mais le déroulement de la campagne 2014 semble être similaire à celui de la campagne 2013.

► LE PHRC INTERRÉGIONAL

Pour la première fois, cet appel à projets est ouvert à la cancérologie, le choix des autres thématiques est néanmoins laissé à la discrétion des membres des GIRCI. L'ensemble des items de la lettre d'intention commune (LIC) est fourni en annexe de l'instruction. Elle devra nécessairement être utilisée à minima sous cette forme. Comme l'année dernière l'ensemble des documents nécessaire à la gestion de cet appel à projets devra être adressé au service de la DGOS une fois la sélection terminée. ■

Au DRCD, les personnes à contacter pour chacun des appels à projets sont :

- PHRC : Caroline Fisch (caroline.fisch@drc.aphp.fr)
- PHRIP : François Bassompierre (francois.bassompierre@drc.aphp.fr), en lien avec la Direction des Soins et des Activités Paramédicales (DSAP)
- PREPS : Stéphane Geysens (stephane.geyssens@drc.aphp.fr)
- PRME : Bjorn Fahlgren (bjorn.fahlgren@sap.aphp.fr)
- PRT-K : Ingrid Véron (ingrid.veron@drc.aphp.fr)
- PRT-S : Stéphane Geysens (stephane.geyssens@drc.aphp.fr)

2014	PHRC-I	PHRC-N	PHRC-K	PRME	PRME-K	PRT-K	PRTS	ANR Générique	
Lancement de la campagne	10 février 2014	5 février 2014 (instruction du 18 janvier 2014)							31 juillet 2013
Dépôt des lettres d'intention	25 mars 2014	3 avril 2014					25 octobre 2013	25 octobre 2013	
Dépôt des dossiers complets	8 septembre 2014	début septembre 2014					6 mai 2014	6 mai 2014	
Résultats de la sélection	décembre 2014						décembre 2014 ?		



UNE JOURNÉE « RECHERCHE ET INNOVATION EN BIOLOGIE ET PATHOLOGIE »

Professeur Patrice DEBRÉ, Conseiller scientifique en biologie - DRCD

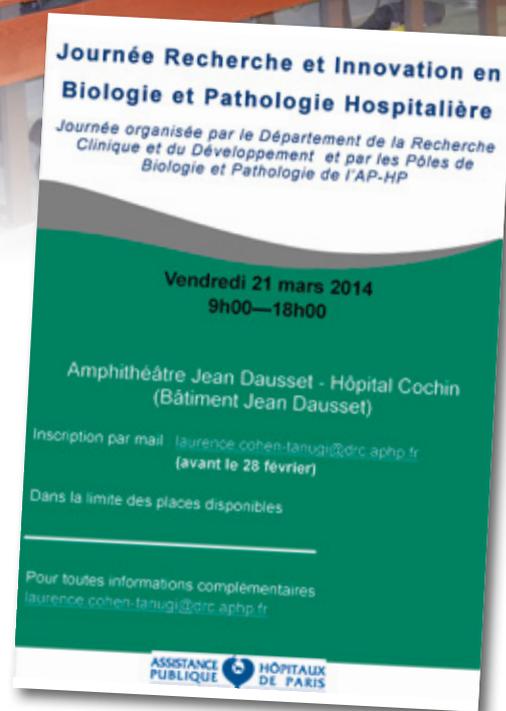
► CIRCONSTANCES ET OPPORTUNITÉS

L'innovation biomédicale, qui concerne le diagnostic *in vitro*, se distingue des tests de routine par sa nouveauté technologique, la nécessité de faire la preuve de son utilité médicale et médico-économique, et la nature de ses indications à visée diagnostique, thérapeutique ou épidémiologique. Elle soutient, en particulier, l'ambition d'une médecine personnalisée par de nouvelles approches telle celle des « omics », qui concerne l'exploration du génome, la transcriptomique, la protéomique, la métabolomique, et l'intervention de ces marqueurs

dans le cadre de la biologie de système. Pour les services hospitaliers de biologie et pathologie, les Groupes Hospitaliers, et l'institution AP-HP dans son ensemble, l'innovation biomédicale représente des défis et des enjeux en médecine translationnelle. C'est dire qu'elle légitime une réflexion sur la stratégie qui prévaut à l'introduction de ces nouveaux examens, leur complémentarité, leur mises en œuvre par services, pôles et GH, leur encadrement, évaluation, et valorisation.

Sur proposition du Professeur Patrice DEBRÉ et à travers une mission confiée au sein du DRCD par la Direction

Générale, une politique d'animation, a été mise en place, sous le nom de CIB, puis programme CIB pour innovation biomédicale sur sites. Cette politique a permis des réflexions sur le recueil, l'utilisation et la valorisation des actes innovants par des responsables CIB désignés pour le suivi de ces activités par les pôles, ainsi que sur la relation du programme CIB avec les CIC et CRB. La politique des CIB a également permis de renforcer les relations avec le secteur de la valorisation industrielle, plus spécialement le SIDIV, syndicat des tests *in vitro*, et MEDICEN, à travers un guichet unique de l'offre sous l'égide de l'OTT&PI. Enfin le CIB se veut



un portail pour les relations internationales de la biologie.

Recherche, Valorisation, International : ces trois axes permettent aujourd'hui de renforcer et développer les activités d'innovation en Biologie à l'AP-HP à travers les pôles et des représentants désignés pour ces différentes fonctions. Il restait à compléter le dispositif par une action de communication d'envergure pour renforcer la visibilité des activités d'innovation dans les différents pôles et favoriser leurs interactions. Ce fut l'occasion de la « journée Recherche et Innovation en Biologie et Pathologie hospitalière » du 21 mars 2014. Organisée par le DRCD (Patrice DEBRÉ et Christophe MISSE) et les Chefs des 12 pôles de Biologie et Pathologie, cette réunion s'est tenue dans l'amphithéâtre Jean Dausset à l'Hôpital Cochin.

► LA JOURNÉE DU 21 MARS

Ouverte par les allocutions de Christophe MISSE et Jean-François DHAINAUT, la journée s'est déroulée en plusieurs sessions :

► **la première** a débuté par un exposé de Denis HOCHSTRASSER (département de médecine génétique, HU de Genève) sur la médecine personnalisée, suivi par des exposés sur le séquençage de nouvelle génération (Florent SOUBRIER, Pitié-Salpêtrière), métabolomique et protéomique (Robert BAROUKI, Necker), nouvelles imageries biomédicales (Jean SALAMERO, Institut Curie) et devait être



conclue par une intervention de Florence GHRENASSIA (OTT&PI) sur l'atout des CIB pour le partenariat industriel.

► **la seconde session** a comporté des exposés sur des activités de recherche translationnelle sélectionnées par chaque pôle. Les thèmes abordés ont ainsi porté sur : le diagnostic pré implantatoire (Julie Steffann, HU Necker), la pathologie néonatale et du nourrisson (Michel Peuchmaur et Sophie Caillat-Zucman, HU Robert Debré), l'endocrinologie (Anne Mantel, HU Paris Sud), les maladies inflammatoires (Renato Monteiro, HU Paris Nord - Val-de-Marne), la virulence bactérienne (Claire Poyard, HU Paris - Centre), le microbiome (Guy Gorochov, HU Pitié-Salpêtrière - Charles Foix), HLA et transplantation (Caroline Superbielle et Dominique Charron, HU Saint-Louis - Lariboisière - Fernand Widal), l'oncologie (Éric Tartour, HU Paris Ouest et Jean-François Émile, HU Paris - Île-de-France - Ouest), onc-hématologie (Marie-Hélène Delfau-Larue, HU Henri Mondor et Florence Cymbalista, HU Paris Seine-Saint-Denis) et maladies rares (Serge Amselem, HU Est Parisien).

► **la troisième session** a comporté deux tables rondes :

- la première sur « bioinformatique et biologie de système », animée par Brigitte Autran (Pitié-Salpêtrière), avec les interventions de Philippe Broet (Paul Brousse), Daniel Gautheret (université Paris Sud), Philippe Manivet (Lariboisière), Éric Lepage (Centre de compétence et de service aux patients - AP-HP), Anita Burgun (HEGP).
- la seconde table ronde portait sur « les opportunités et perspectives en recherche et innovation de la biologie hospitalière ». Animée par Dominique Charron (Saint-Louis), cette table ronde a comporté des interventions de représentants de la Direction de l'institut Pasteur, de la DGOS (Ariane Galaup-Paci), de l'ANR (Bertrand Schwartz), de la DRI (Florence Veber).

Après une brève synthèse de la journée par Patrice Debré, le Directeur Général,



Martin Hirsch, a prononcé l'allocution de clôture qui devait mettre en exergue l'importance et les besoins de la bioinformatique et des ressources nécessaires à l'analyse des Big Data. Le Directeur Général devait conclure sur l'importance de l'innovation biomédicale au sein de l'établissement, ainsi que le rôle et la nécessité d'une stratégie et politique qui la conforte, notamment en soutien de la recherche translationnelle.

Au décours de cette réunion qui connut, de l'avis des participants, un franc succès, les chefs de pôles et leurs représentants CIB ont proposé d'en renouveler la tenue en 2015. ■



Zoom sur une URC :

L'URC DES HÔPITAUX UNIVERSITAIRES PARIS OUEST

Gilles CHATELLIER, Responsable URC, Juliette DJADI-PRATT, Adjointe du responsable URC

► L'URC HEGP, CRÉÉE EN 2004, S'ÉTAIT FIXÉ LA MISSION SUIVANTE

« L'objet de l'URC est de mettre en place une structure hospitalo-universitaire sans lit, regroupant des experts au sein d'un comité de pilotage, pour faciliter la mise en œuvre des recherches biomédicales institutionnelles en complémentarité avec les autres structures d'encadrement de la recherche sur les 2 sites, en particulier le Centre d'Investigations Cliniques et les Commissions de la Recherche Clinique, émanations des CCM. »

Moins d'une dizaine de projets actifs étaient en cours à l'époque sur le site HEGP contre plus de 100 aujourd'hui. On peut donc considérer que nous avons rempli notre mission! Cela n'a pas été sans difficultés, notamment en ce qui concerne les locaux nécessaires à notre croissance (35 personnes en 2014).

L'organigramme ci-joint fournit les bases de notre organisation. Cette organisation s'appuie sur un management financier et organisationnel précis. Ces 2 points fondent notre originalité, le management scientifique reposant sur les expertises en



statistiques, informatique et épidémiologie clinique du service hospitalier auquel est rattaché l'URC.

► LE GUICHET ADMINISTRATIF DE LA RECHERCHE

Grâce au soutien de la Direction de l'hôpital, un guichet unique de la recherche intégré à l'URC a été mis en place dès l'ouverture. Seule porte d'entrée administrative dans l'URC, cette structure comprend 3 personnes, dont le cadre, et fait intervenir différents experts dans l'hôpital (CIC, CRB, Pharmacie, etc.) dans ses différentes missions :

- **Évaluation des coûts des projets** lors des dépôts d'appel d'offre (un projet ne passant pas par cette étape ne reçoit pas l'estampille de l'URC) ;
- réception des crédits, engagement et liquidation des dépenses en relation avec les directions concernées et les investigateurs ;
- gestion des crédits des projets institutionnels, en collaboration avec la cellule financière du DRCD, et des crédits RAF, en croissance dans notre structure ;
- gestion des personnels en relation avec la double tutelle des Ressources Humaines de notre site et les acteurs du site siège (DRCD, contrôleur financier).

(Le rôle de la cellule financière et administrative sur notre site est crucial. La perdre signifierait une dégradation majeure de notre fonctionnement.)

► MANAGEMENT ORGANISATIONNEL

Le management organisationnel a été mis en place par tâtonnement et repose aujourd'hui sur 2 piliers, le management en mode projet et l'utilisation du système informatique intégré de l'HEGP. En pratique, chaque projet

est pris en charge par un coordonnateur d'études cliniques (CEC), qui va faire appel à toutes les compétences de la structure, ou à tous les services nécessaires, y compris celui de l'investigateur, pour obtenir le succès du projet. Cette organisation autorise la mise en parallèle des tâches non bloquantes entre elles (par exemple, on peut en même temps préparer le CRF avec l'investigateur, réviser le budget avec le cadre financier, préparer la base de données avec le data-manager et solliciter l'avis de la CNIL).

Brièvement :

- ▶ la planification des projets qui repose sur l'utilisation du diagramme de Gantt ;
- ▶ une organisation conçue dans le cadre d'une démarche de management par la qualité (optimisation du triangle « coûts-qualité-délai », retours d'expérience... ;
- ▶ la cartographie de l'URC afin de déterminer précisément « qui fait quoi » à quel moment pour flécher l'intervention de chaque acteur (fig. 2) ;
- ▶ une gestion documentaire commune à toute l'équipe (nommage des fichiers) ;

- ▶ une gestion des ressources humaines capable de d'assurer un recrutement adapté en nombre et en qualité afin d'assurer un bon fonctionnement des projets malgré le turn-over des personnels. Ceci nous a amené à créer un mail spécialisé (urc.emploi@egp.aphp.fr), à mettre en place des procédures et à créer le métier d'«ARC structure» en charge du recrutement.

▶ SYSTÈME D'INFORMATION

Un système d'information adapté reposant sur une solution peu coûteuse : l'utilisation poussée des moyens bureautiques communs telle la suite Office de Microsoft, reliés entre eux par la programmation de scripts informatiques simples en langage type Perl. Chaque script, dénommé "robot", est mis en place après une large concertation avec l'équipe.

Notre vingtaine de robots assurent des tâches très variées telles :

- ▶ la gestion des droits d'accès des répertoires URC, STAT, DATA en relation avec

les ressources des projets de la base «projets» de notre URC ;

- ▶ le respect du «nommage» des répertoires URC projets et de leurs fichiers selon des critères fixés ;
- ▶ le récapitulatif des courbes d'inclusion + indicateurs + envoi de mails (responsable, CEC, investigateurs) ;
- ▶ le suivi projet ;
- ▶ les sauvegardes des données du serveur : base projets, tâches planifiées etc. ;
- ▶ la synthèse financière des projets en termes de temps de travail passé d'une part, et de crédits disponibles d'autre part ;
- ▶ la gestion de la mutualisation du personnel ;
- ▶ etc.

▶ ASPECTS SCIENTIFIQUES

Au plan scientifique, notre travail s'inscrit dans le cadre de l'épidémiologie clinique. À ce titre, notre structure a été reconnue par l'INSERM en 2004 et renouvelé en 2008 et 2013. À côté des aspects classiques (essai clinique, cohortes) pour lesquels

Organigramme de l'URC Paris Ouest en 2014

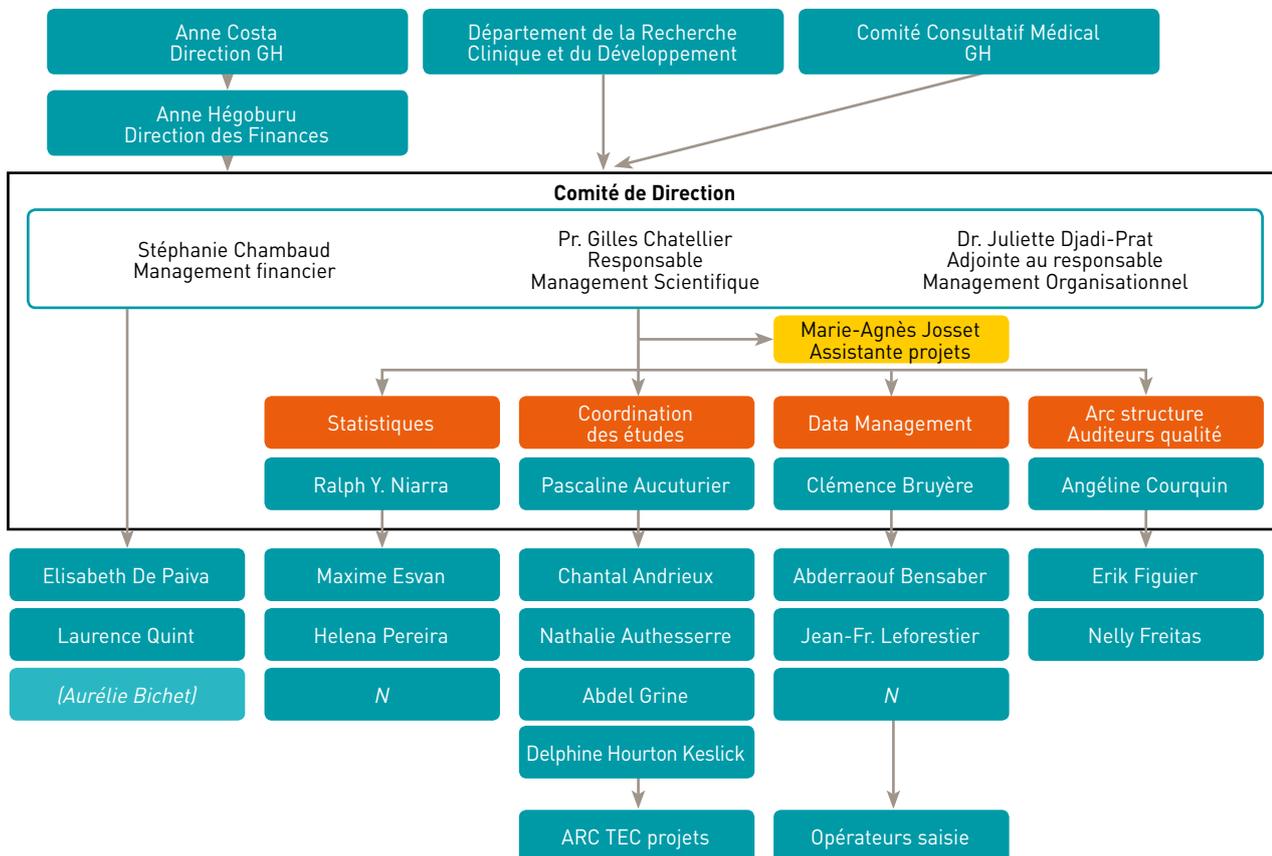
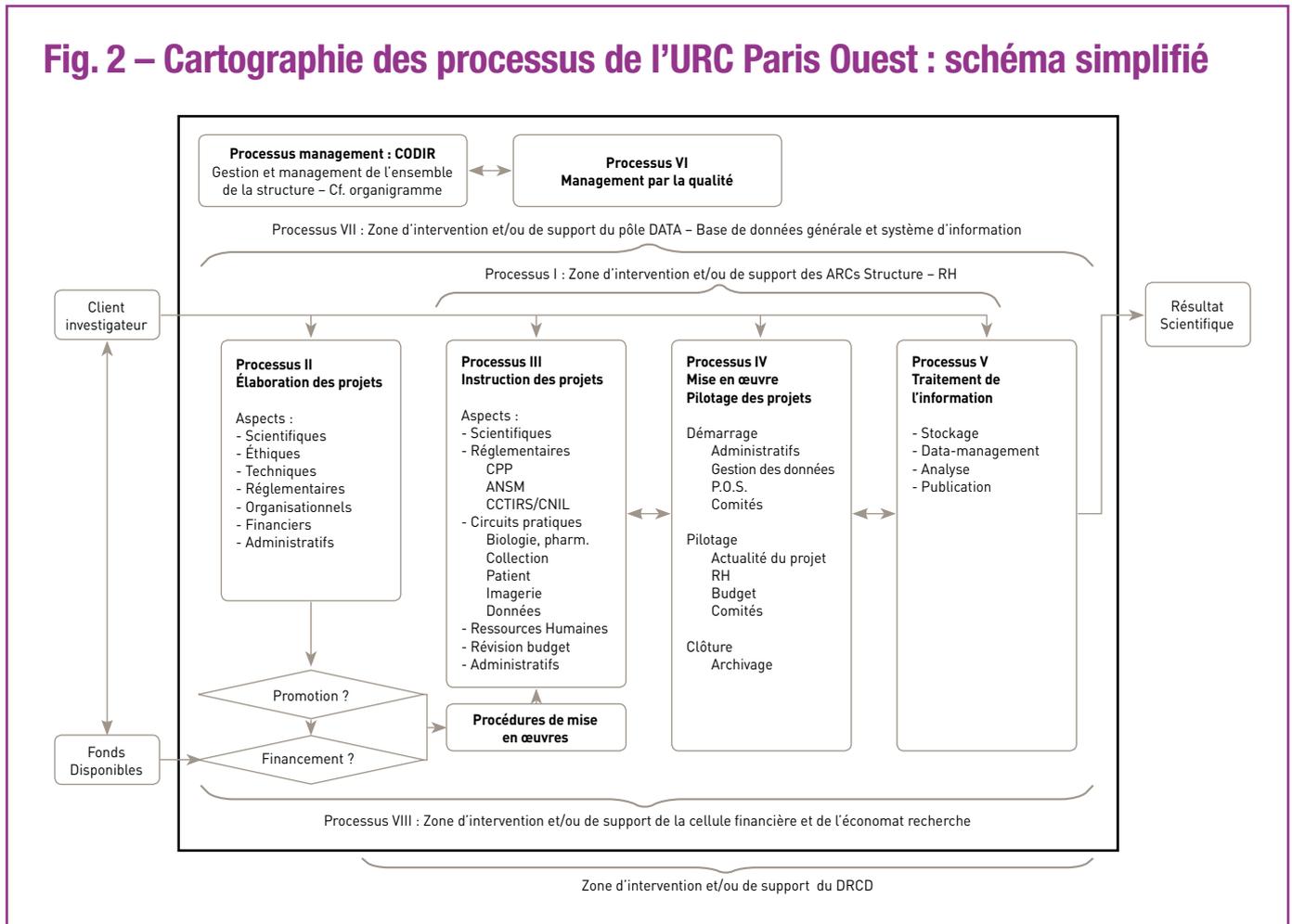


Fig. 2 – Cartographie des processus de l'URC Paris Ouest : schéma simplifié

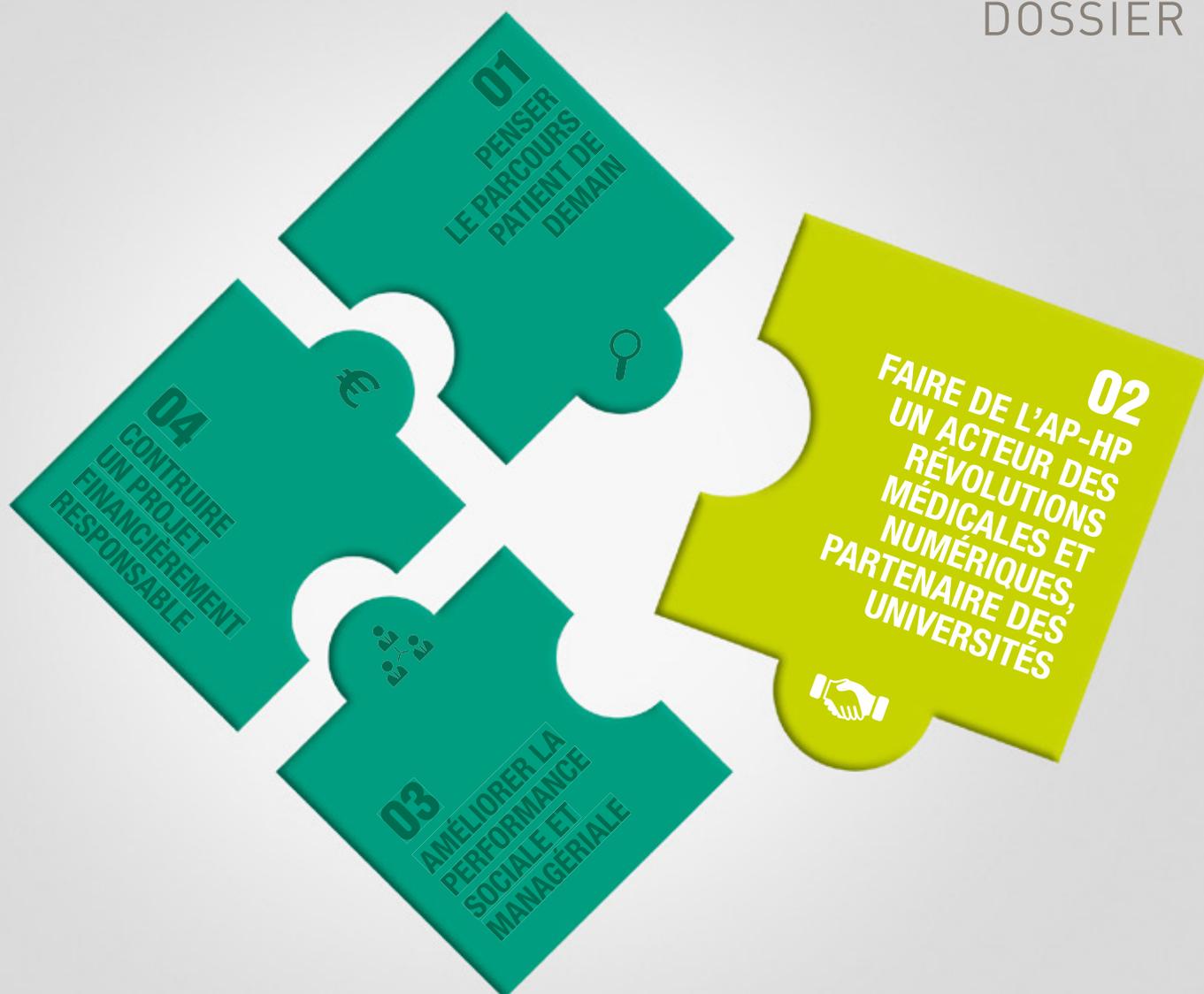


nous essayons de proposer la meilleure méthodologie possible, nous nous sommes appuyés sur les spécificités de notre site pour développer plus particulièrement la méta-analyse (plus d'une dizaine ont été publiées) et les thématiques mettant à profit nos compétences dans le domaine du PMSI, celui de l'évaluation des pratiques et l'évaluation des systèmes de santé (Health Services System Research). En 10 ans, les investigateurs que nous appuyons ont réussi à publier dans les revues vedettes (NEJM, BMJ, JAMA, Lancet, Circulation...) : quelle meilleure valorisation souhaiter ? Par ailleurs, des relations étroites sont désormais établies avec des équipes de l'HEGP, et d'autres sites (Sainte-Anne, Saint-Joseph, Beaujon, Angers). Les partenariats établis avec d'autres structures telles le SIRIC Carpem, le CIC pluri-thématique, et le département d'informatique sont porteuses d'avenir. Sur ce dernier

thème, 2014 sera une année de transition. Le coordinateur de l'URC est le futur coordinateur du Département d'Informatique Biostatistique et Santé Publique. L'arrivée du Pr. Anita BURGUN dans ce département ajoute une compétence méthodologique nouvelle : celle des entrepôts de données et des « Big Data » qui doit profiter à très court terme à l'URC. L'HEGP dispose d'un entrepôt de données opérationnel, dont l'exploitation débute sur la thématique des tumeurs solides. Les bases de données médico-administratives – données issues du PMSI, ou de l'assurance-maladie (EGB, SNIIR-AM) – sont également l'objet de travaux dont certains sont en cours de publication, et d'autres ont fait l'objet de demandes de financement.

La participation de l'équipe à deux réseaux thématiques F-CRIN sera également l'occasion de développer des projets collaboratifs

sur les domaines couverts : maladies rénales, cardio-vasculaires et thrombose veineuse/embolie pulmonaire. Enfin, l'arrivée prochaine de jeunes collaborateurs universitaires ou de l'INSERM dans l'équipe va renforcer l'offre méthodologique sur des aspects insuffisamment couverts tels les essais de phase I, les modèles de survie ou les données «-omiques». ■



LES GRANDES ORIENTATIONS DU VOLET « RECHERCHE ET INNOVATION » DU PROCHAIN PLAN STRATÉGIQUE DE L'AP-HP 2015-2019

PREMIER BILAN DU VOLET « RECHERCHE ET INNOVATION »
DU PLAN STRATÉGIQUE 2010-2014

LES GRANDES ORIENTATIONS DU VOLET « RECHERCHE ET INNOVATION » DU PROCHAIN PLAN STRATÉGIQUE DE L'AP-HP 2015-2019

L'AP-HP représente un potentiel exceptionnel en matière de recherche biomédicale et en santé aux niveaux national et international. Ce potentiel, unique au monde, contribue de manière essentielle à l'attractivité du territoire et au développement économique de la région francilienne. Il convient de préserver et de développer ce potentiel qui fait l'originalité et la force de l'AP-HP : c'est tout l'enjeu du prochain plan stratégique.

Une première version du futur plan stratégique 2015-2019 de l'AP-HP a été élaborée, sous la forme d'un « livre vert » qui a fait l'objet d'une large concertation.

Le projet du prochain plan stratégique de l'AP-HP s'appuie sur 4 fondements et s'articule autour de 4 grands axes.

L'axe 2 est plus particulièrement consacré à la recherche, à l'innovation et aux relations de l'AP-HP avec les universités.

Cet axe, intitulé « faire de l'AP-HP un acteur des révolutions médicales et numériques, partenaire de l'université », comprend 3 grandes orientations, qui se déclinent en 10 objectifs. Dans un contexte caractérisé par la complexité de l'organisation de la recherche et la raréfaction des sources de financements publics, les actions proposées visent à maintenir une recherche de haut niveau au sein de l'AP-HP et à conforter la place de leader de notre institution en matière de recherche biomédicale et en santé.

► 1^{RE} ORIENTATION – AMÉLIORER L'UTILISATION DES MOYENS DÉDIÉS À LA RECHERCHE

Objectif 1 – Affirmer nos priorités de recherche

► Poursuivre la structuration de la recherche à l'AP-HP autour des IHU et des DHU

Les pôles d'excellence apparaissent fondamentaux dans l'organisation de la recherche biomédicale et en santé au sein du périmètre hospitalo-universitaire d'Île-de-France. Les 3 IHU, les 16 DHU labellisés en Île-de-France ainsi que le Pôle hospitalo-universitaire en cancérologie PACRI (*Paris Alliance of Cancer Research Institutes*) constituent des pôles d'excellence, compétitifs au plan international, donnant une visibilité forte à des axes thématiques de recherche (notamment en matière de recherche translationnelle) qu'il convient de conforter au sein du périmètre hospitalo-universitaire francilien. Afin de renforcer la lisibilité et l'excellence de l'AP-HP en matière de recherche, et

pour bénéficier pleinement des appels à projets qui seront lancés dans le cadre du programme « investissements d'avenir 2 » (PIA2) et qui seront dédiés aux IHU et DHU, il est proposé de lancer un 3^e appel à projets DHU en Île-de-France, après réalisation d'un bilan « intermédiaire » des huit premiers DHU labellisés en 2012.

► Installer un institut médico-économique d'économie de la santé pour appuyer nos décisions

Un grand centre fédératif de recherche et de formation sur les enjeux publics de la santé, fédérant différentes disciplines (économie, épidémiologie, management, santé publique, science des données, sciences sociales, etc.) sera créé et installé à l'Hôtel-Dieu. Ce grand centre aura vocation à nourrir la recherche universitaire française dans ces domaines mais également à lier leurs travaux à la prise de décision pour encourager l'innovation technique et organisationnelle dans les systèmes de santé. Cette structure aura vocation à faire de la recherche économique sur des thématiques hospitalières comme les parcours entre ville, hôpital et médico-social ou les



© cartocastilla

inégalités d'information dans les systèmes de soin tout en apportant une aide à la décision hospitalière, par exemple sur le calcul socio-économique des investissements ou l'évaluation des politiques publiques dans le secteur de la santé.

► **Développer les outils de traitement de l'information et structurer les données de masse (« Big Data »)**

La gestion, l'exploitation et la valorisation des données de masses constituent un enjeu majeur et incontournable pour les acteurs de la santé et de la recherche pour les prochaines années. Les outils de traitement informatique ouvrent en effet pour la collecte et le stockage des données cliniques et biologiques des potentialités immenses.

L'AP-HP devra définir une politique de gestion, d'exploitation et de valorisation des données de masse, permettant notamment de mieux corréliser entre elles les données hospitalières (cliniques, biologiques, administratives, etc.). L'exploitation optimisée des grandes bases de données permettra :

- d'ouvrir un champ d'opportunités pour la recherche (par exemple en découvrant ou en vérifiant de nouvelles indications médicamenteuses) ;

- de donner des chances supplémentaires au patient grâce à un soin personnalisé (par exemple avec l'orientation précoce du diagnostic ou l'optimisation du type ou du dosage des traitements) ;
- de simplifier le quotidien des professionnels en réduisant le temps dévolu à la saisie (par exemple en réussissant le défi du codage automatisé de données à partir de compte rendus médicaux).

Objectif 2 – Clarifier le cadre de nos relations avec les partenaires industriels

Dans un contexte de raréfaction des moyens (notamment ceux issus des appels à projets ministériels type programme hospitalier de recherche clinique – PHRC), il est indispensable de diversifier les sources de financement de la recherche, notamment par le développement des partenariats industriels. À cet effet, il apparaît essentiel de clarifier et de faciliter l'utilisation des fonds issus de partenaires privés.

Il est proposé d'expérimenter des contrats cadres de partenariat avec les industriels, notamment avec ceux du médicament et des dispositifs médicaux les plus importants. Ces contrats pourraient ainsi définir de manière transparente et évaluable les

thématiques scientifiques de collaboration, les modalités de partenariat en recherche clinique et en R&D, les modalités de valorisation de données et matériels, le financement des projets. Un bilan annuel serait établi de ses collaborations.

En particulier, le développement de partenariats industriels avec l'établissement pharmaceutique de l'AP-HP (AGEPS) sera recherché pour renforcer le transfert industriel de produits de l'AGEPS.

L'AP-HP devra aussi s'efforcer d'offrir aux PME, acteurs indispensables de l'écosystème d'innovation et de valorisation, les moyens d'accéder plus aisément aux ressources et à l'expertise de l'AP-HP.

Objectif 3 – Simplifier les procédures et optimiser les sources externes de financement de la recherche

► **Améliorer l'agilité de l'AP-HP dans l'utilisation et le redéploiement de la ressource**

L'organisation des structures de pilotage de la recherche clinique, constituées par le Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD) et les Unités de Recherche Clinique (URC), ne peut être confortée qu'à condition de mieux répondre aux demandes des chercheurs au travers de la mise en œuvre de quatre leviers : accélérer la mise en œuvre des projets de recherche et améliorer leur gestion administrative ; renforcer la communication et les actions pédagogiques à destination des cliniciens investigateurs concernant le rôle du DRCD ; achever le processus de certification ISO 9001 du DRCD ; clarifier et faciliter l'utilisation des fonds issus de partenaires privés, dans un cadre transparent (faciliter la gestion de ces crédits au sein de l'AP-HP, en assouplissant les modalités d'utilisation de ces crédits, notamment ceux faisant l'objet d'une gestion en « recettes affectées – RAF »).

Ainsi, alors que les perspectives offertes par le programme européen « Horizon 2020 » et le lancement du 8^e PCRD dès la fin de l'année 2013 permettent de tabler sur un financement croissant de la recherche en santé sur fonds européen, il apparaît indispensable de professionnaliser l'instruction de ces dossiers réputés particulièrement lourds : au sein du DCRD, l'AP-HP met ainsi

en place un « guichet unique Europe » permettant une aide au montage et à la gestion des projets, en lien avec les plateformes nationales concernées par le développement des projets européens (à l'image de la plateforme F-CRIN – *French Clinical Research Infrastructure Network*).

Enfin, le redéploiement des moyens alloués à la recherche doit être plus rapide. La clôture des projets incluant insuffisamment de patients doit être plus systématique, de manière à retrouver des marges de manœuvre.

► **Créer une fondation hospitalière AP-HP pour la recherche**

Pour soutenir la recherche, dans un contexte de raréfaction des financements, il sera créé une fondation AP-HP pour la recherche. Cette fondation pourrait se donner pour objectif de financer jusqu'à 10% de la recherche en 2019.

► **2^e ORIENTATION – RENFORCER NOS RELATIONS À L'UNIVERSITÉ**

Un rapport nouveau entre l'AP-HP et ses partenaires académiques est né d'un double mouvement :

- l'autonomie des universités ;
- le rassemblement d'universités au sein de grands ensembles : pôles de recherche et d'enseignement supérieur (PRES), communautés d'universités et d'établissements (CUE) créées par la loi n° 2013-660 du 22 juillet 2013 relative à l'enseignement supérieur et à la recherche.

Le plan stratégique de l'AP-HP doit naturellement accompagner ce mouvement confédératif et, en ce qui concerne la recherche, veiller à développer les synergies entre recherche fondamentale et recherche clinique.

Objectif 4 – Organiser la stratégie hospitalière au sein des territoires universitaires

Pour permettre de faire coïncider les stratégies hospitalières et les stratégies universitaires, il apparaît important de mieux s'organiser avec les facultés, et renouveler ainsi nos modes de gouvernance.

Les nouveaux ensembles confédératifs permettent de simplifier le paysage universitaire en Île-de-France, aujourd'hui trop

fragmenté. Ces ensembles (PRES, CUE) constituent par ailleurs des masses critiques avec lesquelles l'AP-HP doit pouvoir définir des axes de coopération (négociation des conventions hospitalo-universitaires) et des orientations de recherche. Pour poursuivre le travail engagé avec les universités dans le cadre des pôles de recherche et d'enseignement supérieur (PRES), et mieux structurer le territoire d'Île-de-France, l'institution mettra en place des conventions d'objectifs stratégiques avec les Communautés.

Objectif 5 – Participer activement aux trois campus hospitalo-universitaires du Grand Paris

Le projet du Grand Paris a pour objectif d'aménager la région capitale. Il est possible, pour l'AP-HP ainsi que ses partenaires universitaires et de recherche, d'annoncer la création de trois campus hospitalo-universitaires du Grand Paris :

- le projet Campus Mondor vise à accroître l'attractivité de l'hôpital Mondor en tant que plateforme intégrée de soins, d'enseignement et de recherche ;
- le projet Campus Sciences et Santé, pilier du contrat de développement territorial de la Vallée scientifique de la Bièvre, regroupe Gustave Roussy-Cancer Campus, le groupe hospitalier Paris Sud et l'université Paris Sud, afin d'accroître l'attractivité des sites hospitaliers et créer un campus universitaire à forte visibilité autour du cancer, de la santé publique et de l'innovation thérapeutique ;
- le projet du nouvel Hôpital Nord, consiste à construire un nouvel hôpital, regroupant les hôpitaux Bichat et Beaujon et

adossé à un campus d'enseignement et de recherche.

Objectif 6 – Dynamiser la formation initiale et continue pour maintenir une formation de haut niveau

Face à l'augmentation du *numerus clausus*, l'institution va devoir s'investir dans les domaines de la formation par simulation, le développement de terrains de stage et l'accueil pour optimiser l'acquisition, le maintien, le développement et la valorisation des compétences.

Pour s'adapter à l'évolution des prises en charges et à la multiplicité des métiers, l'institution construira des parcours qualifiants intégrant, dès la formation initiale, des ouvertures sur les nouveaux métiers. Enfin, l'universitarisation des professions de santé paramédicales se poursuivra dans le cadre du LMD (licence, master, doctorat) avec la création de masters spécifiques.

► **3^e ORIENTATION – SOUTENIR L'INNOVATION**

Objectif 7 – Accompagner et structurer le développement de la médecine personnalisée et de l'hôpital numérique

Le concept de médecine personnalisée, déjà ancien, devrait probablement connaître des évolutions consécutives de la révolution technologique en cours, notamment dans le domaine de la génétique. Ce concept sous-tend la notion de thérapeutique adaptée au patient.





© Wavebreakmedia/Micro

Cette évolution va s'appuyer sur les plateformes de biologie de l'AP-HP qui représentent 20% de l'activité des plateformes labellisées en France notamment pour caractériser les cancers. Cependant, il conviendra de structurer l'activité (réflexion à mener sur la création de centres lourds dédiés, regroupant les activités de séquençage ou sur la dissémination de l'activité dans tous les GH permise par la réduction rapide du coût des technologies ou encore d'alliances avec des partenaires privés qui se sont massivement investis dans le séquençage haut débit) car le développement accéléré des techniques à haut débit a un coût et une telle masse de données nécessite un mode de gestion adapté.

De même le développement de la médecine personnalisée va entraîner le développement de traitements ciblés : l'AGEPS devra s'adapter pour être moteur de cette évolution thérapeutique.

Objectif 8 – Soutenir les initiatives innovantes permettant la création d'entreprises

L'AP-HP se situe désormais en tête des CHU européens pour la protection et la valorisation des innovations. La dynamique de création d'entreprises innovantes dans le domaine de la santé, manifestée par la signature d'accords de partenariats avec les incubateurs et pépinières parisiennes, peut être soutenue : en effet, mixer les

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

Pour aller plus avant dans la promotion de l'innovation au sein de l'institution, l'AP-HP prendra plusieurs initiatives telles que la mise en place d'un fonds de financement de projets et d'entreprises innovantes, pour aider à l'amorçage chaque année de plusieurs projets innovants, ou encore la création d'un laboratoire d'innovation publique (« FALAB »), permettant de rendre possible l'invention en ouvrant à toute personne l'accès à des outils de fabrication numérique.

Objectif 9 – Participer à la mise en place d'une plateforme SI multi-territoriale en Île-de-France

L'AP-HP accompagnera et soutiendra l'expérimentation des Hôpitaux Universitaires Paris Sud, retenu à la suite de l'appel d'offres du programme « Territoires de soins numériques », dont l'objectif est de permettre, sur le plan organisationnel, des parcours de soins entre les professionnels de santé du territoire en numérisant les processus de coopération et, sur le plan technologique, de faciliter le partage d'informations et l'interprétation automatique de données patient (domotique, dispositifs communicants). Cette expérimentation

constitue le premier pas vers la mise en place d'une véritable plate-forme territoriale sur le territoire francilien au développement duquel l'AP-HP participe, pour rendre effectifs puis efficaces les parcours de soins ouverts sur la ville.

Objectif 10 – Adopter une stratégie en matière d'équipement innovant

L'innovation en matière biomédicale est importante et constante, et l'AP-HP ne peut prendre de retard, au risque sinon de perdre en termes de bénéfice pour le patient et d'attractivité, pour ces derniers comme pour les personnels médicaux. Pour autant, l'AP-HP doit être moteur dans la phase d'évaluation des innovations, comme celle des robots. Cette évaluation devra être systématisée, permettant ainsi de construire un positionnement clair de l'institution.

Les orientations définies au sein de l'axe 2 du projet de plan stratégique 2015-2019 de l'AP-HP ont ainsi largement pris en compte les travaux effectués par le groupe de travail « recherche ». Ce groupe de travail, qui a rassemblé des représentants de l'AP-HP ainsi que des personnalités issues du monde académique (universités, organismes de recherche) et des industries de santé, a été animé par le Pr. Marc HUMBERT, Vice-président « recherche » du Directoire de l'AP-HP et Président du comité de la recherche en matière biomédicale et de santé publique (CRMBSP), entre octobre et décembre 2013.

Sur la base des orientations définies par le groupe de travail « recherche », un document de travail a été élaboré. Ce document, qui a été examiné par le CRMBSP et adressé à chacun des sept comités locaux de la recherche biomédicale et en santé, présente un ensemble de propositions, concernant :

- ▶ la stratégie et les axes de recherche ;
- ▶ le financement de la recherche ;
- ▶ la gouvernance et l'organisation de la recherche ;
- ▶ les partenariats académiques ;
- ▶ l'évaluation de l'activité de recherche ;
- ▶ les partenariats industriels et le transfert de technologie (valorisation).

Le plan stratégique 2015-2019 de l'AP-HP devrait faire l'objet d'une délibération des différentes instances de l'établissement au cours du mois de juillet prochain. ■



UN PREMIER BILAN POSITIF DU VOLET « RECHERCHE ET INNOVATION » DU PLAN STRATÉGIQUE DE L'AP-HP 2010-2014

Le volet « recherche et innovation » du plan stratégique 2010-2014 de l'AP-HP avait été élaboré sous l'égide du comité de la recherche en matière biomédicale et de santé publique (CRMBSP) du mois de janvier 2009 au mois de janvier 2010, et avait été adopté par les membres de ce comité le 14 janvier 2010.

À l'issue d'un vaste processus de concertation, un colloque avait été organisé le 2 février 2010 pour présenter les orientations du volet « recherche et innovation » aux représentants de la communauté hospitalo-universitaire francilienne.

Le volet « recherche et innovation » 2010-2014 s'articule autour de 4 axes, 14 objectifs et 40 actions.

Le premier bilan qui a été réalisé apparaît très positif puisque 3 actions sur 4 sont d'ores et déjà réalisées, parmi lesquelles :

- ▶ le lancement de 2 appels à projets DHU et la labellisation de 16 DHU ;
- ▶ le développement des projets européens (de 36 projets en 2010 à 68 en 2013 :

l'objectif de doubler en 2014 le nombre de projets financé par les fonds européens sera tenu) et des projets internationaux (la création d'un pôle « promotion internationale » au sein du DRCD a permis de faire progresser le nombre de projets internationaux conduit par notre institution : de 57 en 2010 à 108 en 2013) ;

- ▶ l'affirmation du rôle du CRMBSP et la mise en place de 7 comités locaux de la recherche biomédicale et en santé, correspondant aux 7 périmètres hospitalo-universitaires franciliens ;
- ▶ la création d'une URC par GH et la définition des missions respectives du DRCD siège (Saint-Louis) et des URC ;
- ▶ la clarification des missions et la structuration de l'organisation administrative des GH en matière de recherche ;
- ▶ l'amélioration des règles de gestion des personnels spécifiquement dédiés aux métiers de la recherche ;
- ▶ la transformation de la DIRC (Délégation Interrégionale à la Recherche Clinique) en GIRCI (Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation), permettant de favoriser la coopération entre

les établissements de santé de la région Île-de-France en matière de recherche ;

- ▶ la mise en place d'un guichet des essais à promotion académique, permettant, à l'image du guichet des essais industriels, d'optimiser la gestion des essais réalisés par des partenaires académiques au sein de l'AP-HP (autres hôpitaux, organismes de recherche, groupes coopérateurs) ;
- ▶ la mise en place, au sein de notre institution, d'un centre « Cochrane », d'un centre de pharmaco-épidémiologie et d'un centre d'évaluation du dispositif médical (CEDM) ;
- ▶ le renouvellement des accords-cadres avec le CNRS, l'INRA, le CEA et l'Institut Pasteur, et la signature d'un accord-cadre avec l'École Polytechnique et l'École Nationale Supérieure des Arts et Métiers...

Ces actions ont été menées alors que l'activité du DRCD a poursuivi sa progression : le nombre de projets de recherche conduit par notre institution est passé de 790 en 2010 à 917 en 2013 (projets à promotion AP-HP). ■

SIGNATURE D'UN ACCORD CADRE ENTRE L'AP-HP ET L'INSTITUT PASTEUR

Lauren DEMERVILLE, Pôle Affaires Juridiques, Anne-Marie BRISAC, chargée de mission Partenariats Institutionnels - DRCD

La collaboration entre l'AP-HP et l'Institut Pasteur existe depuis de nombreuses années. Elle repose sur la complémentarité des moyens et des compétences de l'AP-HP et de l'Institut Pasteur et notamment sur les perspectives pour les soins et la recherche à l'AP-HP d'une coopération privilégiée avec l'Institut Pasteur dans le cadre de la prévention et la lutte contre les maladies infectieuses par la vaccinologie et la recherche biologique.

Cette collaboration a généré, depuis plus de vingt ans, de nombreux brevets en co-propriété et plus d'une quarantaine de contrats de recherche entre les services de l'AP-HP et les unités de l'Institut Pasteur. Elle a, de plus, conduit, depuis 2005, à la mise en place d'un Centre d'Investigation Clinique en Vaccinologie Cochin-Pasteur pour la réalisation d'essais vaccinaux et à la mise en place du Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur.

Afin de formaliser un partenariat déjà existant, l'AP-HP et l'Institut Pasteur ont signé, en 2009, un premier accord-cadre de partenariat scientifique pour une durée de quatre ans, qui est arrivé à échéance le 30 juin 2013. Cet accord-cadre a certes facilité les relations entre les deux institutions mais certaines difficultés, concernant notamment les délais de négociation des conventions, ont parfois nui au bon développement d'une recherche partenariale.

Les travaux menés conjointement¹ pour l'élaboration d'un nouvel accord-cadre, fortement soutenus dès son arrivée, par le Pr. BRECHOT, nouveau Directeur Général de l'Institut Pasteur, ont été l'occasion de réaffirmer l'importance de ce partenariat en rappelant les ambitions communes des deux institutions pour le développement de la recherche, et d'identifier les points qu'il convenait d'améliorer pour fluidifier les échanges entre les deux institutions.

Dans ce contexte, les différents types de partenariat ont été précisés et des modèles de contrat, négociés pour chacune des situations

identifiées, ont été annexés à l'accord-cadre pour être utilisés en l'état et ne plus donner lieu à discussion. Les aspects de responsabilités respectives, de propriété et d'exploitation des résultats sont ainsi arrêtés une fois pour toutes. Ces conventions concernent notamment :

- ▶ les MTA « Material Transfer Agreement », qui encadrent les modalités de transfert d'échantillons biologiques humains ou non et les données cliniques éventuellement associées ;
- ▶ les contrats de collaboration, qui précisent les modalités de collaboration entre les parties et prédefinisent les règles de répartition de la propriété intellectuelle ;
- ▶ les contrats de recherche clinique, qui s'appliquent lorsque l'un ou l'autre des partenaires est promoteur et précisent notamment, les surcoûts hospitaliers.



Cette démarche, qui devrait accélérer le processus de contractualisation facilitera la réalisation des projets et les relations entre équipes.

En outre, elle contribuera grandement à améliorer l'attractivité de l'AP-HP et de l'Institut Pasteur dans un contexte où la contractualisation est souvent perçue comme un handicap.

Ce nouvel accord-cadre, plus ambitieux que le précédent, permet donc à l'AP-HP et à l'Institut Pasteur de renforcer leur coopération dans les domaines du soin, de la recherche clinique et de la recherche épidémiologique, relevant conjointement de leurs missions respectives, plus spécialement dans les recherches sur les maladies infectieuses, les neurosciences, le cancer, la recherche en épidémiologie, la vaccinologie

et autres biothérapies. Il facilitera notamment l'intégration des activités de recherche dans les différents sites hospitaliers de l'AP-HP, en particulier à l'hôpital Necker, ainsi qu'une politique homogène de valorisation de la recherche.

Cet accord-cadre précise, outre les domaines d'intervention, les modalités de concertation et de suivi de la collaboration, fixe le cadre juridique et administratif dans lequel s'intègrent les actions spécifiques développées en commun, et définit les procédures de valorisation, de protection et d'exploitation des résultats issus de cette collaboration.

Les modalités de la coopération entre l'AP-HP et l'Institut Pasteur prendront des formes diverses, par l'organisation conjointe d'appels à projets, la réalisation d'essais vaccinaux et d'essais cliniques, l'échange régulier d'informations sur les activités de recherche, la mise en commun de moyens techniques et l'échange croisé de personnels. Une convention particulière concernant les Postes d'accueil est ainsi annexée à l'accord-cadre et précise les modalités de cet appel à candidatures, lancé pour la première fois en 2012, par les deux institutions et appelé à se développer dès cette année. Actuellement, cinq lauréats hospitaliers effectuent un temps recherche au sein des laboratoires de l'Institut Pasteur.

Une réflexion commune pourrait, à terme, conduire à la création d'unités mixtes de recherche dans des domaines présentant un intérêt commun.

Un comité de coordination et un comité de valorisation, composés à part égales de représentants de l'AP-HP et de l'Institut Pasteur, assureront la mise en place et le suivi des actions communes décrites précédemment.

Au-delà de la formalisation des relations, cet accord-cadre est le reflet de la volonté ambitieuse des deux institutions d'instituer un partenariat privilégié : il a été signé par les deux Directions Générales le 4 avril dernier. ■

¹ Pour le DRCD : OTT&PI, Pôle Partenariats Institutionnels, Pôle Affaires Juridiques



LA PROPOSITION DE RÈGLEMENT EUROPÉEN RELATIF AUX ESSAIS CLINIQUES DE MÉDICAMENTS À USAGE HUMAIN¹

Lauren DEMERVILLE, Responsable Pôle Affaires Juridiques - DRCD

Ce règlement européen va 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.

Cette révision de la directive de 2001 prend 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.

Après avoir été voté le 2 avril 2014 en première lecture par le Parlement européen, le règlement a été définitivement adopté par le Conseil de l'Union Européenne le 14 avril 2014. Celui-ci doit encore être publié au Journal Officiel de l'Union européenne⁴.

Les principales modifications introduites sont les suivantes :

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.

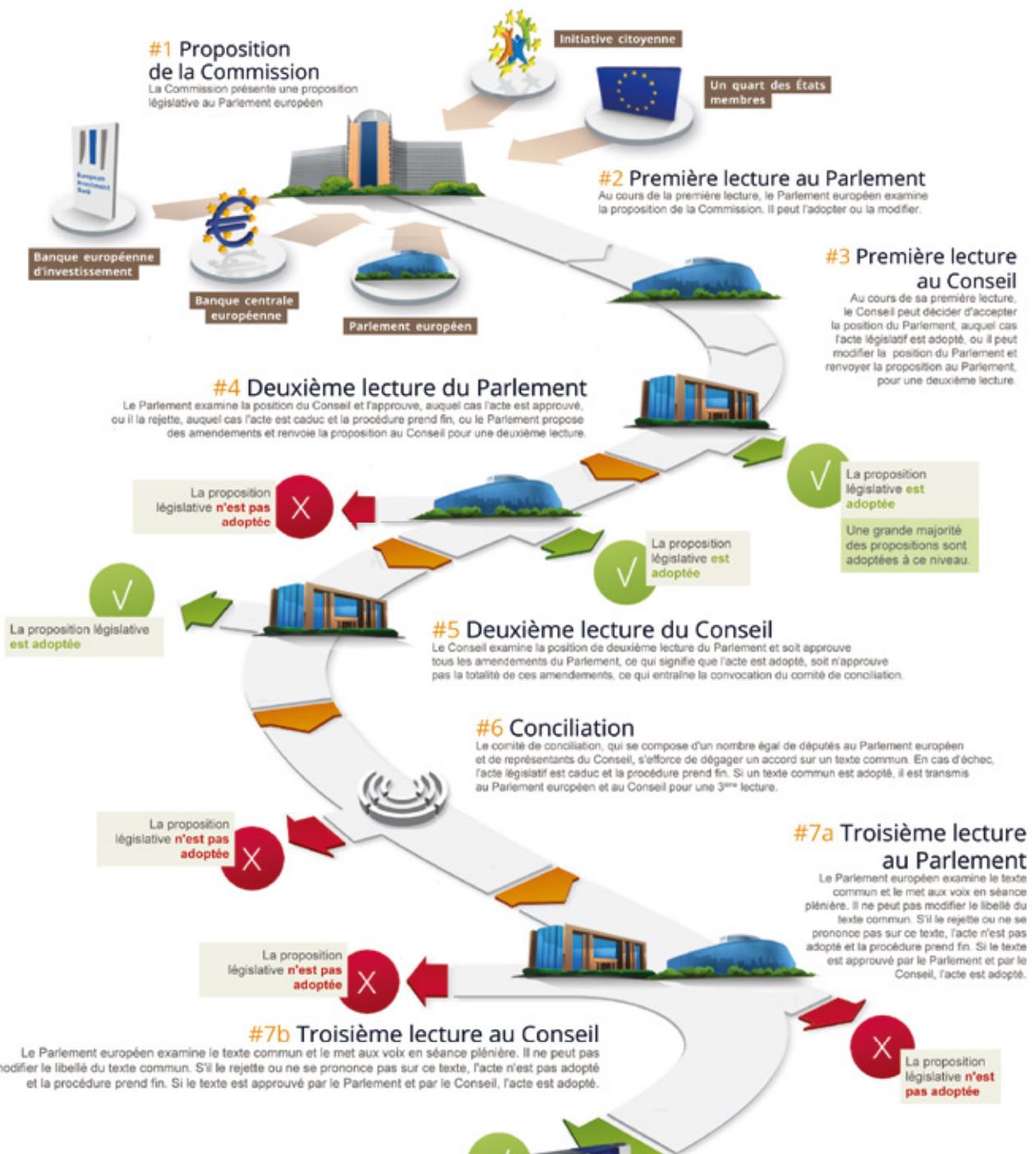
1. Règlement Européen relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE – 2012/0192

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. Cf page suivante : le schéma illustrant la procédure législative communautaire ordinaire

Procédure législative ordinaire



Proposition adoptée

Une fois que le Parlement européen et le Conseil ont approuvé le texte final d'une proposition législative, celle-ci est signée conjointement par les Présidents et les Secrétaire généraux des deux institutions. Une fois signé, le texte est publié au Journal officiel.

- Les règlements sont directement contraignants sur tout le territoire de l'UE à compter de la date indiquée au Journal officiel.
- Les directives prévoient des résultats à atteindre dans l'ensemble des États membres mais laissent aux gouvernements nationaux le soin de déterminer comment adapter leurs législations pour atteindre ces objectifs. Chaque directive précise la date pour laquelle les législations nationales doivent être adaptées.
- Les décisions s'appliquent dans des cas précis ; elles concernent des autorités et des personnes particulières et sont tout à fait contraignantes.

Proposition rejetée

Si une proposition législative est rejetée à un stade quelconque de la procédure, ou si le Parlement et le Conseil ne peuvent dégager un compromis, la proposition n'est pas adoptée et la procédure prend fin. Une nouvelle procédure ne peut être engagée que sur une nouvelle proposition de la Commission.

Le règlement européen ne concerne que les essais cliniques ; les études non interventionnelles étant régies par un autre texte européen⁵.

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, à l'exclusion des placebos, sont autorisés ;
 - selon le protocole, les médicaments expérimentaux sont utilisés conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché ou l'utilisation des médicaments expérimentaux est fondée sur des données probantes et étayée par des publications scientifiques concernant la sécurité et l'efficacité de ces médicaments expérimentaux 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. Le règlement établit une nouvelle procédure d'autorisation des essais cliniques de médicaments à usage humain.

L'évaluation serait divisée en deux parties :

- ▶ la première, d'ordre scientifique, serait évaluée de façon coordonnée par les États membres dans lequel l'essai est envisagé ;
- ▶ 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.

4. Le 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.

5. Pour répondre aux difficultés rencontrées par certains promoteurs, notamment institutionnels, dans le cadre d'essais

multinationaux, le règlement instaure d'un mécanisme de « copromotion » par dérogation à l'exigence de promoteur unique.

Au-delà des modifications mentionnées ci-dessus, le Parlement a souhaité réaffirmer la primauté des droits, de la dignité, du bien être des participants, et la nécessité de toujours faire prévaloir l'intérêt des participants sur tout autre intérêt.

Une attention particulière a également été portée à la transparence des résultats des essais cliniques, notamment à destination des personnes qualifiées de « profane ». L'accès aux résultats des essais cliniques devrait être permis par la base de données de l'Union, sous un format permettant aisément la recherche d'informations.

Le Parlement a aussi souhaité que tous les dossiers de demande d'autorisation d'essai clinique soient déposés via un portail unique, que les essais cliniques soient conduits dans un seul ou plusieurs États membres. Ce portail devrait être mis en place et géré par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Le caractère opérationnel de ce portail unique conditionne l'entrée en vigueur du règlement européen, attendue pour le milieu de l'année 2016. ■

⁵ Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.



INTÉRÊT DE LA ROBOTIQUE CHIRURGICALE DA VINCI EN PÉDIATRIE

Pr. Loïc GUILLEVIN, Président du CEDIT (Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques), Secrétariat scientifique du CEDIT

La diffusion des robots chirurgicaux dans les pays développés se fait aujourd'hui à un rythme soutenu. L'AP-HP, en tant que centre d'excellence pour les soins, la recherche et la formation des futurs chirurgiens, se doit d'étudier ce nouveau développement des techniques chirurgicales.

Dans ce cadre, le secrétariat scientifique du CEDIT a réalisé un état des lieux et une évaluation de la valeur de cette technique dans son utilisation pédiatrique, prenant en considération les aspects pertinents pour l'institution (aspects techniques, médicaux, médico-économiques, organisationnels, etc.). Cette évaluation, détaillée dans le présent article, conclut que l'utilisation du robot en pédiatrie est encore peu validée scientifiquement, avec peu de preuves médicales et médico-économiques. Son acquisition à l'AP-HP est une opportunité pour participer au développement et à la validation scientifique de cette technologie de santé.

Le secrétariat scientifique du CEDIT a réalisé une synthèse des éléments disponibles fin 2013 sur l'intérêt de l'utilisation du robot chirurgical *da Vinci* en pédiatrie, technique qui s'étend en France et dans l'ensemble des pays développés.

Du point de vue **technique**, les robots chirurgicaux permettent une réalisation « plus aisée » d'un geste laparoscopique, en simplifiant le geste chirurgical et en apportant une qualité de visualisation (stéréoscopique)

supérieure à celle des endoscopes chirurgicaux actuels. Leur utilisation suppose des moyens techniques et la satisfaction de contraintes souvent présents d'emblée dans les blocs opératoires récents. L'implantation d'un robot chirurgical suppose aussi une formation spécifique de l'équipe chirurgicale (deux chirurgiens seniors, panseuse, instrumentiste et aides-soignants) et le franchissement d'une courbe d'apprentissage dont l'expérience, évaluée chez l'adulte, a montré qu'elle pouvait être longue. Les robots

disponibles, développés pour la chirurgie d'adulte, présentent quelques inadaptations à la chirurgie de l'enfant : si des instruments de petit diamètre ont été développés, ils n'offrent pas encore les mêmes avantages que les instruments standards.

L'évaluation des **résultats cliniques** de la chirurgie robotique pédiatrique n'a dépassé le stade de la faisabilité que dans quelques indications de chirurgie viscérale (digestive et urologique), et a été comparée

à la chirurgie à ciel ouvert¹, pratique plus répandue que la coelioscopie en Amérique du Nord, d'où émane la majorité des publications.

La littérature disponible a un niveau de preuve faible. Elle suggère, sans démonstration rigoureuse, que la chirurgie robotique nécessite des temps opératoires plus longs que la chirurgie à ciel ouvert, mais qu'elle pourrait permettre un raccourcissement des durées de séjour postopératoire (de l'ordre de la journée). Une diminution de la douleur postopératoire est suggérée par quelques études. Les résultats annoncés ne permettent pas de supposer que la sécurité ou la qualité des résultats chirurgicaux soit améliorée. De même, les quelques données disponibles ne permettent pas de mettre en évidence de différences entre les résultats de la chirurgie robotique et de la chirurgie laparoscopique.

La littérature est pauvre en termes **médico-économiques**. Les surcoûts sont mal établis mais probablement importants, que

l'on compare la chirurgie robotisée à la chirurgie à ciel ouvert ou à la chirurgie laparoscopique. La réduction des durées de séjour induite par la chirurgie robotisée par rapport à la chirurgie à ciel ouvert, évoquée dans certaines études, pourrait réduire ces surcoûts. Toutes choses égales par ailleurs, la seule manière de diminuer le coût unitaire d'une intervention robotisée est de diminuer son coût fixe, en augmentant l'activité chirurgicale totale.

D'un point de vue **organisationnel**, l'utilisation du robot devrait être planifiée et répartie entre les équipes utilisatrices. Le partage du robot entre deux ou plusieurs sites permettrait un accès plus large des praticiens de l'AP-HP à cet équipement, mais ralentirait l'apprentissage de chacune des équipes, sauf à augmenter les plages horaires d'utilisation du robot (avec des conséquences au-delà des blocs opératoires). Il est important également d'estimer le bassin de population pouvant avoir accès à la chirurgie robotisée.

Notre analyse des données disponibles n'a pas mis en évidence de spécificité de la robotique chirurgicale pédiatrique sur le plan **juridique ou réglementaire**.

Il découle de la présente analyse que les informations disponibles sur les résultats médicaux et médicoéconomiques de la chirurgie robotisée en pédiatrie sont incertaines. L'implantation d'un premier robot dans un hôpital pédiatrique répond à une logique de progrès, d'apprentissage technique, et vraisemblablement de développement de recherches académiques. Cette implantation devrait être accompagnée d'un projet prospectif **d'évaluation comparative** des diverses techniques chirurgicales, à court et à moyen terme, afin d'acquérir les connaissances nécessaires à l'amélioration de cette technique prometteuse. ■

¹ Il faut noter que la chirurgie à ciel ouvert a conservé en chirurgie pédiatrique des indications de gestes devenus laparoscopique chez l'adulte, la petitesse du champ opératoire rendant certains abordages laparoscopiques difficiles ou impossibles.

Géronod'iF

UN PROJET FÉDÉRATEUR POUR L'ÎLE-DE-FRANCE

Jean-Baptiste HAGENMULLER, Pr. Olivier HANON et le groupe préfigurateur de Géronod'iF

► L'ÎLE-DE-FRANCE : ATOUTS ET ENJEUX

Alors que d'autres régions se sont organisées depuis déjà plusieurs années¹, l'Île-de-France n'avait pas, jusqu'en 2013, mis en place un cadre régional de coopération en gériatrie et gérontologie. Même si des initiatives pour renforcer les collaborations régionales existent, le constat de ces dernières années est une contradiction entre l'importance des équipes et des moyens en Île-de-France et leur visibilité insuffisante, due principalement à une réelle dispersion.

Le recensement des structures et des projets, en cours, montre, sans aucune ambiguïté, le rôle prééminent que la région peut tenir au niveau national en matière de gériatrie et de gérontologie. Pour autant, ces forces paraissent plus éparpillées qu'en synergie. Or, il est acquis que la compétition, notamment en matière de recherche, se conçoit désormais à un niveau qui dépasse les frontières nationales. Aujourd'hui, l'horizon est, a minima, européen, et la dispersion de talents et de moyens au sein d'une région aussi importante que l'Île-de-France, fait courir le risque d'un réel décrochage à court terme dans la recherche de l'excellence.

Cette réalité, bien connue des acteurs régionaux, est apparue particulièrement évidente lors d'un séminaire organisé par la Mutualité Française, le 4 septembre 2013. Cette dernière, qui participe activement à certaines initiatives régionales, a souhaité apporter un appui aux démarches en cours en rassemblant toutes les régions, quel que soit leur niveau respectif d'avancement. De la confrontation entre les métropoles régionales ayant déjà structuré une organisation², et celles qui y travaillent depuis plus ou moins longtemps³, il est ressorti trois évidences :



© spotmatkphoto

► **La région francilienne dispose d'atouts uniques** que lui confèrent sa taille, l'ancienneté, le nombre et l'excellence de ses équipes. Quel que soit le domaine abordé, il s'y trouve des chercheurs, des cliniciens, des soignants, des professionnels et des structures, des industriels... figurant au meilleur niveau dans leur domaine et s'impliquant dans toutes les formes d'innovation.

► Cette accumulation d'atouts est une force indéniable. Mais, la mobilisation efficace des autres régions, rend absolument nécessaire de ne plus prendre de retard.

Il y a urgence à fédérer les forces franciliennes pour rester au niveau auquel pourront seuls prétendre les représentants de vastes régions, elles-mêmes bien organisées et ayant déjà su passer des accords avec d'autres acteurs français et européens.

► Le temps où les différentes équipes pouvaient **se vivre en compétition** est donc dépassé, alors que l'enjeu est désormais beaucoup plus vaste : **affirmer le rôle prééminent que l'Île-de-France peut tenir** au niveau national, voire européen, en rassemblant toutes ses compétences,

via une démarche réellement fédératrice qui permet d'apporter une plus-value incontestable et un réel effet de levier.

► GÉRONOD'IF : RASSEMBLER LES ACTEURS AUTOUR DE PRIORITÉS PARTAGÉES

C'est en réponse à ces enjeux, que l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) a entrepris, depuis l'été 2013, de fédérer les acteurs régionaux qui le souhaitent dans le projet **Géronod'iF**⁴, pôle régional d'excellence en gériatrie et gérontologie, autour de trois enjeux mobilisateurs :

- le repérage précoce et la prise en charge de la **fragilité** des personnes âgées ;
- la prévention des **pathologies du vieillissement** et de la perte d'autonomie ;
- la réduction de la **dépendance iatrogénique** ou nosocomiale.

1. Notamment, en Midi-Pyrénées où le Gérontopôle a bénéficié d'une labellisation ministérielle en 2007, qui reste unique en France.

2. Toulouse, Nantes, Dijon-Besançon ;

3. Montpellier, Saint-Etienne, Lyon, Marseille, Nice...

4. La marque Géronod'iF a été déposée auprès de l'INPI en mars 2014.

Sous l'impulsion conjointe de la direction générale et de la présidence de la CME, et avec l'appui des autorités ministérielles, un groupe préfigurateur a engagé le travail nécessaire pour définir ce qui pourrait apporter un tel dispositif. Afin de prévenir le double risque d'un manque de synergie entre ses membres et d'une difficulté à fédérer réellement les partenaires de divers horizons, les animateurs de la démarche, issus de l'AP-HP, ont, d'emblée, retenus quatre prérequis essentiels :

- ▶ Appuyée sur les enjeux de **la recherche** (fondamentale, clinique et des sciences humaines et sociales) et de **la valorisation** industrielle, la démarche est fortement structurée autour de la dimension hospitalo-universitaire, mais elle est aussi très largement ouverte au-delà.
- ▶ **Les sept UFR de médecine** de la région sont évidemment impliqués dans le projet, par la présence de leurs membres dans le groupe préfigurateur ou les groupes thématiques.
- ▶ **Les autres partenaires** qui se sont montrés intéressés, dès les premiers contacts, sont intégrés dans la démarche, au moment et sous la forme qu'ils ont choisis.
- ▶ Afin d'élargir au-delà de l'AP-HP la mobilisation sur ce projet, des représentants régionaux de deux **fédérations hospitalières** participent au groupe préfigurateur : FHF⁵ et FEHAP⁶.

Cette démarche a fait l'objet, en début d'année, d'une présentation et d'un accueil très positif à la Commission Médicale d'Établissement (CME) de l'AP-HP⁷ puis au Comité de la Recherche en Matière Biomédicale et de Santé Publique (CRMBSP) qui rassemble notamment l'AP-HP, les universités et l'INSERM⁸.

Depuis lors, deux démarches opérationnelles sont en cours pour donner à ce projet une traduction concrète dans les meilleurs délais :

D'une part, six groupes thématiques, coordonnés par le groupe préfigurateur, travaillent depuis février et jusqu'à l'été, pour identifier dans leurs domaines respectifs des axes prioritaires : **Quels sont les besoins aujourd'hui non ou mal couverts auxquels GéronD'IF pourra utilement apporter une réponse fédérative et concrète ?** En s'appuyant sur un recensement de l'existant, ces groupes ont pour

mission de prioriser les objectifs à brève échéance ou à plus long terme :

- ▶ le domaine structurant de **la recherche** fondamentale et clinique, en gériatrie et gérontologie et disciplines liées mais aussi en sciences humaines et sociales ;
- ▶ **la valorisation** de l'innovation dans la prise en charge des personnes âgées, en mettant en lien chercheurs, industriels et acteurs sanitaires et médico-sociaux ;
- ▶ **l'enseignement** et la formation médicale et non médicale au profit des professionnels en établissements sanitaires, médicaux-sociaux ou au domicile ;
- ▶ le recensement, l'évaluation et la diffusion **des organisations innovantes** pour de meilleurs parcours de santé des personnes âgées (prévention, prise en charge...) ;
- ▶ la préoccupation partagée de **l'éthique** dans les travaux en cours à travers un groupe dédié dont les membres participent aussi aux autres travaux ;
- ▶ la définition de **la structure** la plus adaptée aux objectifs de GéronD'IF et à la diversité de ses partenaires.

D'autre part, des contacts sont pris systématiquement avec les représentants nationaux ou régionaux des institutions des domaines de la recherche et de l'enseignement et des organes représentatifs du monde sanitaire et médico-social, pour leur présenter la démarche, recueillir leurs avis et leur proposer de s'associer à ces travaux⁹.

À ce jour, tous les contacts pris ont été très favorables et se traduisent d'ores et déjà par une participation croissante des partenaires dans les groupes thématiques. Au-delà, ces interlocuteurs se rejoignent sur quatre points essentiels :

- ▶ ils confirment **l'intérêt des axes prioritaires** retenus par le projet GéronD'IF, soulignant notamment qu'ils doivent être conçus en veillant à leur articulation : recherche *et* enseignement, recherche *et* valorisation, organisations innovantes *et* formation, etc. ;
- ▶ ils soulignent la pertinence de ne retenir comme objectifs que ceux qui aujourd'hui ne bénéficient pas d'une réponse organisée et suffisante : il convient de **combler des manques** et non de se substituer à des acteurs déjà existants ;
- ▶ ils reconnaissent à la démarche, une plus-value essentielle : **la volonté et la pratique fédératives**, ouvertes à des partenariats multiples et diversifiés,

constituent à la fois un vrai gage de réussite et une invitation à rejoindre le mouvement ;

- ▶ ils sont prêts à envisager un soutien institutionnel, dont la forme sera variable selon les acteurs, en recherchant à travers leur participation à GéronD'IF, **un levier efficace** à l'atteinte de leurs propres objectifs.
- Après l'achèvement des travaux des six groupes thématiques, une note de synthèse finale rédigée par le groupe préfigurateur à l'été 2014, proposera à l'AP-HP et à ses partenaires un projet global identifiant :
- ▶ les objectifs prioritaires auxquels GéronD'IF propose de répondre ;
 - ▶ la structure permettant de s'organiser dans ce but ;
 - ▶ la gouvernance destinée à rassembler les partenaires décidés à s'associer dans ce projet fédératif.

Chaque institution sera alors appelée à se prononcer à l'automne sur la forme et l'étendue de sa participation dans l'organisation pérenne, de telle sorte que celle-ci soit effective au 1^{er} janvier 2015 et permette aux acteurs prêts à se mobiliser, de le faire rapidement sur des projets concrets. ■

Le Groupe Préfigurateur de GéronD'IF¹⁰

⁵. Hôpitaux et établissements médico-sociaux publics

⁶. Hôpitaux et établissements médico-sociaux privés non-lucratifs

⁷. 14 janvier 2014

⁸. 31 janvier 2014

⁹. FNMF, ARS-IdF, INSERM, Pôle Medican, Alliance Aviesan, FNMF, CNAV, Fondation Mederic-Alzheimer, conseil régional d'Île-de-France... [liste non exhaustive]

¹⁰. Dr J.-P. Aquino, Dr J.-J. Arvieu, Pr. J.-Y. Artigou, Pr. B. Dubois, Dr J.-P. David, J.-B. Hagenmüller, Pr. O. Hanon, Dr E. Karoubi, Pr. J. Mariani, Dr M.-F. Maugourd, Pr. L. Teillet

La publication du semestre :

DOXYPRIONS - TRAITEMENT DE LA MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB : UN PREMIER ESSAI CONTRÔLÉ FRANCO-ITALIEN¹

Dr Jean-Philippe BRANDEL, hôpital de la Pitié-Salpêtrière

La maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) est la forme la plus fréquente des maladies à prions chez l'homme.

Une fois les premiers symptômes apparus, l'évolution est rapide et conduit au décès sans qu'aucun traitement ne puisse être proposé. La rareté (1 à 2 nouveaux cas par million d'habitants), la distribution et l'évolution subaiguë de la maladie ont longtemps limité la mise en place d'essais contrôlés. Des résultats expérimentaux, obtenus *in vitro* et *in vivo*, ont suggéré un effet anti-prion de la doxycycline²⁻⁵. Son efficacité vis-à-vis de la propagation dans des neurones en cultures de l'agent responsable de la MCJ a été récemment démontrée⁶. En s'appuyant sur les résultats concordants et prometteurs d'essais ouverts menés en Italie et en Allemagne suggérant qu'un traitement quotidien par 100 mg de doxycycline doublait pratiquement la survie des patients traités comparée à celle de cohortes historiques, un essai contrôlé versus placebo a été mené de manière coordonnée en France et en Italie. Les résultats de cet essai ont été publiés dans le numéro de février 2014 de la revue *Lancet Neurology*¹.

Cette étude a été menée en France de janvier 2009 à janvier 2012. Elle a été financée par un PHRC et coordonnée par la cellule nationale de référence des MCJ (AP-HP) et l'équipe Maladies à Prions - Maladie d'Alzheimer de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (Inserm - Université Pierre et Marie Curie - CNRS) avec la collaboration de l'Unité de Recherche Clinique (URC) du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière et du Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD) de l'AP-HP. La partie italienne de l'étude a été menée par l'Institut Neurologique Carlo BESTA de Milan (Professeur Fabrizio TAGLIAVINI). En France, afin de pouvoir proposer à tout patient suspect et quel que soit son lieu de

prise en charge une inclusion dans l'essai avec un délai raisonnable, compte-tenu de la vitesse d'évolution de la maladie, un dispositif original de recrutement et d'ouverture en urgence de centres investigateurs a été mis en place. En deux ans, grâce au soutien actif de l'URC (Unité de Recherche Clinique) de la Salpêtrière et du DRCD (Département de la Recherche Clinique et du Développement), ce dispositif a permis de recruter 71 patients dans 49 centres investigateurs dont 27 ont été ouverts en urgence.

Il s'agit du premier essai international et du plus large essai contrôlé jamais réalisé dans cette maladie.

La première analyse intermédiaire n'a pas montré d'effet significatif du traitement sur la survie des patients et a conclu à l'inutilité de poursuivre plus avant cet essai. Cette absence d'effet a été confirmée par l'analyse finale menée sur l'ensemble des patients inclus en France et en Italie.

Les résultats de la mesure de la concentration de doxycycline, réalisée pour la première fois dans le cerveau de patients traités, suggèrent que, compte-tenu des concentrations efficaces observées *in vitro* vis-à-vis des prions humains, l'administration d'une dose journalière plus élevée pourrait être bénéfique.

Malgré ce résultat négatif, cette étude apporte des enseignements majeurs pour l'évaluation des futurs traitements qui pourront être proposés dans la MCJ :

- ▶ des essais contrôlés versus placebo sont réalisables dans cette maladie,
- ▶ ils sont indispensables car les essais ouverts sont entachés d'un biais de recrutement important,
- ▶ la construction d'essais multinationaux est requise pour permettre le recrutement d'un nombre suffisant de patients dans cette maladie rare et rapidement mortelle. Elle devra prendre en compte

les spécificités de la surveillance et de l'organisation de la prise en charge de ces patients propres à chaque pays,

- ▶ la procédure originale de recrutement des patients et d'ouverture des centres investigateurs au fil de l'eau avec des procédures administratives accélérées mise en place en France pourrait servir d'exemple,
- ▶ les critères d'inclusion et notamment la prise en compte du stade évolutif des patients au moment de l'inclusion sont des éléments importants pour l'interprétation des résultats.

En s'appuyant sur cette première expérience et selon l'évolution des données scientifiques, la mise en place d'essais internationaux, en particulier européens, semble hautement souhaitable pour avancer dans la thérapeutique de ces maladies effroyables. ■

REFERENCES

1. HAIK S*, MARCON G*, MALLET A, TETTAMANTI M, WELARATNE A, GIACCONE G, AZIMI S, PIETRINI V, FABREGUETTES JR, IMPERIALE D, CESARO P, BUFFA C, AUCAN C, LUCCA U, PECKEU L, SUARDI S, TRANCHANT C, ZERR I, HOULLIER C, REDAELLI V, VESPIGNANI H, CAMPANELLA A, SELLAL F, KRASNIANSKI A, SEILHEAN D, HEINEMANN U, SEDEL F, CANOVI M, GOBBI M, DI FEDE G, LAPLANCHE JL, POCCHIARI M, SALMONA M, FORLONI G, BRANDEL JP, TAGLIAVINI F. * AND ‡: THESE AUTHORS CONTRIBUTED EQUALLY. DOXYCYCLINE IN CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE: A PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL. *LANCET NEUROL*. 2014;13:150-158.
2. TAGLIAVINI F, FORLONI G, COLOMBO L, ROSSI G, GIROLA L, CANCELANI B, ANGERETTI N, GIAMPAOLO L, PERESSINI E, AWAN T, DE GIOIA L, RAGG E, BUGIANI O, SALMONA M. TETRACYCLINE AFFECTS ABNORMAL PROPERTIES OF SYNTHETIC PRP PEPTIDES AND PRP/SCI IN VITRO. *J MOL BIOL* 2000; 300:1309-1322.
3. FORLONI G, IUSSICH S, AWAN T, COLOMBO L, ANGERETTI N, GIROLA L, BERTANI I, POLI G, CARAMELLI M, GRAZIA BRUZZONE M, FARINA L, LIMIDO L, ROSSI G, GIACCONE G, IRONSIDE JW, BUGIANI O, SALMONA M, TAGLIAVINI F. TETRACYCLINES AFFECT PRION INFECTIVITY. *PROC NATL ACAD SCI USA* 2002; 99:10849-10854.
4. DE LUIGI A, COLOMBO L, DIOMEDE L, CAPOBIANCO R, MANGIERI M, MICCOLO C, LIMIDO L, FORLONI G, TAGLIAVINI F, SALMONA M. THE EFFICACY OF TETRACYCLINES IN PERIPHERAL AND INTRACEREBRAL PRION INFECTION. *PLOS ONE* 2008; 3:E1888.
5. FORLONI G, SALMONA M, MARCON G, TAGLIAVINI F. TETRACYCLINES AND PRION INFECTIVITY. *INFECT DISORD DRUG TARGETS*, 2009; 9:23-30.
6. HANNAOUI S, GOUGEROT A, PRIVAT N, LEVAVASSEUR E, BIZAT N, HAUW JJ, BRANDEL JP, HAIK S. CYCLINE EFFICACY ON THE PROPAGATION OF HUMAN PRIONS IN PRIMARY CULTURED NEURONS IS STRAIN-SPECIFIC. *J INFECT DIS*. 2014; 209:1144-1148.

CONTACT : JEAN-PHILIPPE BRANDEL / Cellule Nationale de référence des maladies de Creutzfeldt-Jakob

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière - 47-83 boulevard de l'Hôpital 75651 PARIS Cedex 13

Tél. : + 33 (0)1 42 16 26 26 / Fax : + 33 (0)1 42 16 26 25 / www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr

LA MISE EN PLACE D'UN OUTIL DE GESTION ÉLECTRONIQUE DE DOCUMENTS (GED) ET DE GESTION DE PROCESSUS MÉTIERS

Chantal LUCAS responsable du pôle Système d'Information, Patricia PASTOR responsable du pôle Qualité et Gestion des Risques - DRCD

Le Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD) a engagé une démarche de modernisation de son Système d'Information afin de prendre en compte les évolutions auxquelles il a été confronté ces dix dernières années :

- ▶ évolutions structurelles (création des Unités de Recherche Clinique pour déconcentrer une partie de son activité, suite à l'augmentation constante du nombre de projets de recherche au sein de l'AP-HP),
- ▶ évolutions institutionnelles (nécessité de s'intégrer au nouveau Système d'Information de l'AP-HP),
- ▶ évolutions contextuelles (renforcement constant de la réglementation sur la recherche clinique, modification des modalités de financement et de suivi des projets sélectionnés dans le cadre des appels à projets de la DGOS, etc.).

En parallèle, le DRCD s'est engagé dans une démarche de mise en place d'un Système de Management de la Qualité, avec un objectif de certification ISO 9001:2008, afin d'améliorer de façon continue le service apporté aux investigateurs de l'AP-HP, tout en garantissant les droits et la sécurité des patients, la qualité des données des recherches et en augmentant le niveau de performance.

Ces 2 démarches ont fait ressortir un besoin essentiel de mise en place d'une solution (aux fonctionnalités avancées et évolutives) de Gestion Électronique de Documents et de Gestion de Processus Métiers, partagée entre les différents acteurs de la promotion des projets de recherche clinique au sein de l'AP-HP (DRCD siège et URC).

▶ CONTEXTE ET ENJEUX

Le cœur de métier du DRCD a une forte composante de gestion documentaire (documents réglementaires externes, référentiels métiers, procédures qualité internes au DRCD, nombreux documents des recherches

de l'AP-HP, documents internes à chacun des secteurs d'activité du DRCD...) Cependant le Système d'Information du DRCD ne comportait pas, jusque-là, de solution répondant spécifiquement aux besoins des utilisateurs en la matière. Les documents étaient gérés à l'aide des outils bureautiques institutionnels standards (suite bureautique, messagerie électronique) et stockés soit sur des répertoires locaux (sans partage entre le Siège du DRCD et les URC), soit au niveau d'une application désormais obsolète (permettant essentiellement l'accès aux documents "qualité" du DRCD).

La déconcentration dans les URC d'une partie de l'activité du DRCD rendant le cycle de vie des documents particulièrement complexe, il est devenu nécessaire que le Système d'Information de la Recherche apporte non seulement une solution partagée de gestion documentaire, mais également qu'il soutienne les processus définis par le DRCD, afin de garantir l'uniformité du niveau du service rendu aux investigateurs. La mise en place d'une solution aux fonctionnalités avancées de Gestion Électronique de Documents et de Gestion de Processus Métiers a donc été retenue comme projet prioritaire, dans le schéma directeur de refonte du Système d'Information de la Recherche du DRCD.

Les enjeux de ce projet (particulièrement stratégique) sont nombreux, notamment :

- ▶ un soutien de la Démarche Qualité ;
- ▶ l'unicité du Système Documentaire du DRCD ;
- ▶ la maîtrise des flux documentaires ;
- ▶ l'homogénéité des pratiques au sein du DRCD ;
- ▶ une aide à la conformité aux contraintes législatives et réglementaires ;
- ▶ une amélioration de l'accès à l'information utile, pour tout le personnel DRCD, et en particulier pour les nouveaux arrivants ;

- ▶ une sécurisation du fonds documentaire du DRCD.
- ▶ une augmentation globale de l'efficacité du DRCD, en facilitant la production des documents de la recherche, et l'accès à tout moment au bon document, par les personnes autorisées.

L'objectif final est d'améliorer le service rendu aux investigateurs de l'AP-HP, tout en garantissant les droits et la sécurité des personnes participant aux recherches ainsi que la qualité des données de ces recherches.

▶ RAPPEL DE LA MÉTHODOLOGIE DE PROJET

Un Comité de Pilotage «Système d'Information de la Recherche et Organisation» permet d'animer de façon commune les 2 démarches.

Ce Comité, dirigé par Élisabeth GUILLAUME, Directrice adjointe du DRCD, est actuellement composé de :

- ▶ Philippe AEGERTER, responsable de l'URC des hôpitaux universitaires Paris Île-de-France Ouest ;
- ▶ Hélène AGOSTINI, responsable adjointe de l'URC Paris Sud ;
- ▶ Serge BUREAU, cadre en charge de la coordination et du suivi opérationnel du Pôle Promotion ;
- ▶ Chantal LUCAS, responsable du Pôle Système d'Information ;
- ▶ Patricia PASTOR, responsable du Pôle Qualité et Gestion des Risques.

La maîtrise d'ouvrage (MOA) du Projet GED est assurée :

- ▶ par le Pôle Qualité et Gestion des Risques pour le périmètre documentaire relatif à la Pyramide Qualité,
- ▶ par le Pôle Promotion pour le périmètre documentaire des recherches à promotion AP-HP, assisté

La mise en place d'un outil de GED : un accès facilité au système documentaire du DRCD

Le DRCD a défini dans un référentiel, son système documentaire schématisé sous forme d'une pyramide, qui contient tous les documents qualité nécessaires à la réalisation des recherches conformément aux dispositions législatives et réglementaires applicables. Ces documents à caractère opposable doivent être impérativement respectés par l'ensemble des collaborateurs du DRCD (Siège et URC). Il est donc essentiel que ceux-ci puissent en prendre connaissance et s'y référer aussi souvent que nécessaire de façon simple et rapide.

La solution ENNOV permet différents types d'accès à des documents (cf illustration ci-dessous) :

- ▶ Accès *via* un plan de classement défini dans un navigateur ;
- ▶ accès *via* une cartographie, permettant une approche plus graphique ;
- ▶ accès *via* une recherche multicritères sur des informations de la fiche signalétique des documents ;
- ▶ accès *via* une recherche d'un ou plusieurs mots présents dans le corps des documents.



- ▶ par le Pôle Système d'Information, qui est également en charge de la maîtrise d'œuvre (MOE).

Un Comité Projet a été constitué pour suivre les aspects opérationnels spécifiques à ce projet ; il est constitué de représentants du Pôle Promotion, du Pôle Qualité et Gestion des Risques et du Pôle Système d'Information.

Par ailleurs, une Équipe Projet, regroupant des représentants des différents métiers du

DRCD (Siège et URC) a été constituée afin de recueillir une expression globale des besoins et de permettre une validation de l'adéquation de la solution proposée aux acteurs métiers ainsi qu'une participation à la conduite du changement résultant de cette nouvelle solution (identification des risques et des axes d'amélioration, partage et valorisation des bonnes pratiques existant au sein de certains secteurs du DRCD, gestion des impacts liés aux changements de pratiques et d'outils, relais d'information auprès des utilisateurs).

Des groupes de travail ont permis de recenser les principaux documents qui constituent le fonds documentaire du DRCD, et de définir leurs caractéristiques et leurs règles de gestion.

▶ SOLUTION RÉFÉRENCÉE

À l'issue d'une procédure d'appel d'offres menée en lien avec la cellule ACHAT de l'AP-HP, c'est la solution de la société **eNNOV** qui a été retenue afin de répondre aux besoins exprimés par les utilisateurs du DRCD.

Celle-ci permet en effet de répondre aux fonctions avancées résultant de notre analyse de besoins, tout en ayant l'avantage d'être évolutive à travers une modification du paramétrage, et en laissant une certaine autonomie (aux utilisateurs autorisés) dans l'administration fonctionnelle.

Cette solution (très présente dans les entreprises pharmaceutiques et le monde de la santé en général) est également implantée à l'AGEPS, dans le cadre de sa gestion qualité, dans un contexte réglementaire très strict.

► GESTION ÉLECTRONIQUE DE DOCUMENTS

Afin de permettre aux utilisateurs du DRCD de s'approprier progressivement la solution de Gestion Électronique de Documents, il a été décidé de déployer de façon successive des périmètres documentaires distincts.

Le premier périmètre, intitulé « **Documents Généraux, Qualité et Système d'information** », comprend :

- des documents généraux, utiles pour tous les collaborateurs du DRCD (Siège et URC) : organigrammes, annuaires, cartographies, rapports d'activité, comptes rendus de réunion, appels à projets, etc. ;
- la Pyramide Qualité du DRCD (textes applicables, veille juridique, référentiels d'activité, procédures, documents opérationnels, documents-types hors recherche) ;
- des documents relatifs au Système d'Information du DRCD : notes d'informations, guides utilisateurs, mémos, etc.

Suite à une phase «pilote» (novembre 2013 - janvier 2014) réalisée avec les 2 URC représentées au Comité de Pilotage «Système d'Information Recherche et Organisation», le déploiement généralisé de ce périmètre documentaire s'est effectué à partir de début mars 2014.

Cette première étape a permis aux utilisateurs de se familiariser avec la recherche et la consultation de documents figés partagés. Ceci concerne notamment ceux de la Pyramide Qualité applicable à tous les collaborateurs du DRCD, qui doivent (en conséquence) pouvoir en prendre connaissance et s'y référer à tout moment, de façon simple et rapide (voir encadré page 31).

Le deuxième périmètre, comprenant les nombreux **documents des recherches à promotion AP-HP**, permettra de gérer la production dynamique et collaborative de documents, en lien avec le Système d'Information de la Recherche du DRCD Siège afin de limiter les ressaisies d'information, et d'assurer une cohérence d'ensemble.

Une phase «pilote» est prévue durant l'été 2014, avec l'URC Paris Sud ; elle permettra notamment de valider le paramétrage destiné à faciliter et maîtriser les flux documentaires relatifs aux documents de la recherche à promotion AP-HP, particulièrement complexes du fait de la structure déconcentrée du DRCD.

Le déploiement généralisé de ce périmètre est destiné à répondre aux différents objectifs du projet définis précédemment, afin d'améliorer le service rendu aux investigateurs de l'AP-HP, tout en garantissant les droits et la sécurité des personnes participant aux recherches ainsi que la qualité des données de ces recherches.

► GESTION DE PROCESSUS MÉTIERS

Conformément au cahier des charges de l'appel d'offres mené par le DRCD, la solution eNNOV référencée intègre un module de Gestion de Processus Métiers, destiné à soutenir la démarche Qualité du DRCD, et à améliorer son efficacité.

Il a été décidé de développer en priorité un outil de **gestion des non-conformités**.

Celui-ci va permettre d'encadrer et d'homogénéiser les pratiques au sein du DRCD, de mieux partager entre les différents acteurs concernés l'information concernant les non-conformités et les éventuelles actions associées, d'améliorer le suivi de ces actions (visualisation par les différentes parties prenantes de l'avancement des actions définies) et de fournir des indicateurs en vue d'une amélioration continue du respect des dispositions applicables.

Une phase «pilote» de l'outil de gestion des non-conformités est prévue sur l'été 2014, au sein du DRCD Siège (saisie par les référents projets DRCD-Siège des non-conformités déclarées par les URC) et d'une URC pilote, avec un objectif de déploiement généralisé d'ici la fin de l'année.

► À VENIR

La solution de Gestion Électronique de Documents du DRCD devra à terme intégrer la globalité du fonds documentaire relatif à ses différents secteurs d'activité (Vigilance, Gestion, Projets de recherche à Promotion Industrielle, Projets de recherche à Promotion Académique, etc.), et permettre à chacun des acteurs concernés et autorisés à **accéder au bon document au bon moment**.

Une nouvelle fonctionnalité permettra de générer automatiquement des rapports qui pourront être intégrés au fonds documentaire du DRCD (exemple : fiche projet permettant de partager au sein du DRCD (Siège et URC) des informations relatives à un projet de recherche ; indicateurs d'activité de gestion documentaire, etc.).

Le module de Gestion de Processus Métiers peut permettre de soutenir un grand nombre de processus du DRCD, intégrant différentes étapes de saisie et de validation d'informations.

Il est d'ores et déjà envisagé de formaliser avec cet outil :

- La gestion des modalités de randomisation d'une recherche ;
- la gestion des demandes de mise en œuvre d'un eCRF ;
- la gestion des demandes d'évolution d'une application du Système d'Information de la Recherche.

De nombreux autres processus du DRCD pourraient faire l'objet d'une formalisation dans ce module eNNOV PROCESS, afin de mieux les maîtriser, et de garantir leur reproductibilité. Cette démarche nécessite cependant une remise à plat de ces processus, afin de les optimiser et de gagner en qualité, sécurité et en efficacité.

Une nouvelle version de la solution eNNOV est attendue pour le dernier trimestre 2014 ; celle-ci apportera une ergonomie beaucoup plus graphique et un moteur de recherche de documents se rapprochant des moteurs de recherche de l'Internet. De plus, elle permettra une intégration entre les modules eNNOV DOC et eNNOV PROCESS, ce qui facilitera encore plus l'utilisation de ces outils et l'accès aux informations recherchées par les différents collaborateurs du DRCD, afin de répondre aux obligations de cette structure en tant que promoteur, tout en apportant le meilleur service aux investigateurs de l'AP-HP. ■

LES HEALTH INNOVATIVE DAYS

Florence GHRENASSIA, responsable du pôle OTT&PI, Benoit LABARTHE chargé de mission OTT&PI - DRCD

Cap Digital et ses partenaires ont lancé un nouveau rendez-vous innovant et fédérateur des acteurs de la Santé : les Health Innovative Days (HID).



L'objectif de ces HID est d'accélérer la transformation du secteur Santé/Bien-être par l'innovation en valorisant les meilleures innovations du secteur auprès des acheteurs et en accélérant la collaboration entre start-ups, PME, grands groupes, établissements de santé et collectivités locales. L'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris est partenaire de cet événement.

Quatre sessions sont proposées en 2014 autour d'un fil conducteur «**Parcours de santé personnalisés et patient connecté**». À chaque session, un type d'innovation est abordé (innovation d'usage, organisationnelle, technologique, modèle économique). L'objectif est de démontrer que des produits et services e-Santé, développés par des entreprises françaises, existent déjà aujourd'hui.

Deux premières sessions ont déjà eu lieu avec beaucoup de succès.

► HID #1 INNOVATION D'USAGE OU ORGANISATIONNELLE

En partenariat avec Docapost, filiale du groupe La Poste, le 1^{er} rendez-vous des Health Innovative Days a eu lieu le 11 février au Palais Brongniart et était centré sur les innovations d'usages et organisationnelles. 4 produits ou services innovants, sélectionnés par un jury, ont été présentés et des experts de différents secteurs ont croisé leurs points de vue sur la e-santé.

- **Nutrition Gourmande Connectée**, porté par le groupe SEB : application mobile pour mieux cuisiner et améliorer son bien-être au quotidien.
- **Virtual Coro**, proposé par la société Trois Prime : application mobile qui permet aux médecins cardiologues interventionnels de communiquer efficacement avec le patient dans l'explication de ses problèmes
- **WeeCare**, proposé par la société Mobile Health : application mobile pour le bien-être des salariés en entreprise.

- **Withings Aura**, proposée par la société Withings : système intelligent pour suivre et améliorer son sommeil.

► HID #2 INNOVATIONS DANS LES MODÈLES ÉCONOMIQUES

Cet appel à démonstration s'adressait aux entreprises, start-up, laboratoires et écoles (design, ingénieurs, management) disposant d'un produit et/ou d'un service déjà sur le marché, et à même d'illustrer la thématique de la session.

Quatre projets ont été sélectionnés pour la session du 23 avril.

- **HtoH** : «Hospital to Home» est une solution e-Santé permettant d'améliorer le parcours de santé du patient de l'hôpital à son domicile portée par BePATIENT.
- **Téléconseil médical par téléphone et Internet** : MedecinDirect propose une offre complète de spécialistes accessibles d'un simple clic ou par téléphone,

7 jours sur 7. Le service est commercialisé en mutualisation (quelques euros par an et par bénéficiaire) ou sous forme d'honoraires.

- ▶ **T4P** : SRETT commercialise la solution T4P, qui permet de télésuivre les patients atteints d'apnée du sommeil (qui touche 2 à 5% de la population française) et traités par pression positive continue.
- ▶ **Surycat** : Optiflows propose dans son AppStore une application SaaS de rappel de rendez-vous patient pour les hôpitaux.

▶ **HID #3 INNOVATIONS POUR BIEN VIEILLIR**

La troisième session des Health Innovative Days sera consacrée aux innovations

technologiques permettant d'adapter l'organisation de notre société au vieillissement démographique.

Elle se déroulera le jeudi 12 juin matin au CNAM dans le cadre du festival mondial du numérique, Futur en Seine.

▶ **APINNOV #2014 : WORKSHOP « MÉDECINS ET PHARMACIENS CONNECTÉS »**

Dans la poursuite de ces présentations et afin de renforcer les liens entre les PME innovantes en services en santé, un Workshop « Médecins et Pharmaciens connectés » aura lieu à partir de 14h30 lors d'APinnov 2014. Organisé en partenariat avec les trois pôles franciliens, MEDICEN PARIS RÉGION, CAP DIGITAL et

SYSTEMATIC, il permettra aux médecins, pharmaciens et soignants de l'AP-HP de découvrir les outils innovants de la prise en charge et de la recherche connectée aux patients. Un large moment de networking permettra le montage de partenariats et de collaborations entre médecins et industriels. ■

CONTACTS : FLORENCE GHRENASSIA / florence.ghrenassia@drc.aphp.fr / sec.valorisation@drc.aphp.fr / Tél. : + 33 (0)1 44 84 17 71
BENOÎT LABARTHE / benoit.labarthe@drc.aphp.fr / Tél. : + 33 (0)1 44 84 17 18

APINNOV 2014, C'EST PARTI !

11^{es} rencontres d'affaires de l'AP-HP – 17 juin 2014

Après le succès de la dixième édition d'APinnov 2013 qui a rassemblé plus de 600 inscrits et 107 rendez-vous d'affaires au cours de la journée, l'innovation et l'entrepreneuriat seront au cœur des Rencontres d'Affaires de l'AP-HP organisées par l'Office du Transfert de Technologie et des Partenariats Industriels le 17 juin 2014 en partenariat avec la Chambre de Commerce et d'Industrie de Paris Île-de-France. APinnov 2014 est placée sous le Haut patronage du Ministère du Redressement Productif.

- ▶ **Les Rendez-vous d'affaires.** Tous les projets innovants sélectionnés, en recherche de partenaires industriels seront présentés lors des business meetings. Les porteurs de projets AP-HP présenteront leurs innovations individuellement aux industriels accompagnés par l'OTT&PI.
- ▶ **Les Tables rondes et le Village.** Les CHU sont un atout considérable en matière de production de données de santé et d'innovations, c'est leur valorisation intelligente qui devient un enjeu dans la compétitivité en santé. Des représentants

emblématiques, acteurs économiques et de recherche, et financeurs seront présents lors des tables rondes et sur le Village APinnov pour en débattre.

- ▶ **Les Trophées APinnov** de l'Innovation 2014 primeront le « Brevet prometteur », la « Start up espoir » et « l'Interne innovant » parmi une sélection de brevets, d'entreprises innovantes issues de l'AP-HP et de jeunes médecins et pharmaciens innovants.
- ▶ **Les Workshops 2014.**
 - Workshop « **Biologie innovante** » avec les Centres d'Investigation Biologiques de l'AP-HP en partenariat avec Medicen ;
 - Workshop « **Médecins connectés** » en partenariat avec les pôles de compétitivité Cap Digital, Systematic et Medicen.

APinnov 2014 c'est le 17 juin 2014
Hôtel Potocki de la Chambre de Commerce de Paris
27, av de Friedland, Paris 8^e

LES NOUVELLES MODALITÉS DE FINANCEMENT DES APPELS À PROJETS MINISTÉRIELS



© beawolf

EXPLICATIONS ET IMPACTS

Serge BUREAU, responsable du pôle Promotion, Adrien LATIL, responsable du pôle Gestion - DRCD

► FINANCEMENT PAR TRANCHES CONDITIONNELLES DES APPELS À PROJETS MINISTÉRIELS

Depuis la circulaire N° DGOS/R1/2013/376 du 30 octobre 2013 relative à la campagne tarifaire 2013 des établissements de santé, la direction générale de l'offre de soins (DGOS) conditionne le financement des projets à leur niveau d'avancement. Ceci est applicable de façon rétroactive pour certains appels à projets (PHRC-N et PHRC-I de 2011 ; PHRC-N, PHRC-I, PREPS et PHRIIP de 2012), et pour l'ensemble des appels à projets ministériels à partir de 2013 (PHRC-N, PHRC-I, PRME, PREPS, PHRIIP, PRT ainsi que les PHRC-K, PRME-K et PRT-K en lien avec l'INCa).

Le déroulement d'un projet est désormais découpé en 5 phases associées à 5 tranches de financement (contre 4 voire 3 antérieurement selon le type de projet). Le versement de la tranche N+1 est de plus conditionné par la production des éléments qui finalisent la phase N. C'est au représentant légal de l'établissement de santé, du GCS, de la maison de santé ou du centre de santé coordonnateur du projet ou à son représentant dûment habilité de fournir ces éléments à la DGOS ou à l'INCa. Le versement effectif de la tranche de financement, sous réserve de la validation des éléments de suivi par la DGOS ou l'INCa, intervient

lors de la parution de la circulaire tarifaire suivante (il y a habituellement 3 circulaires par an : mars, octobre, décembre).

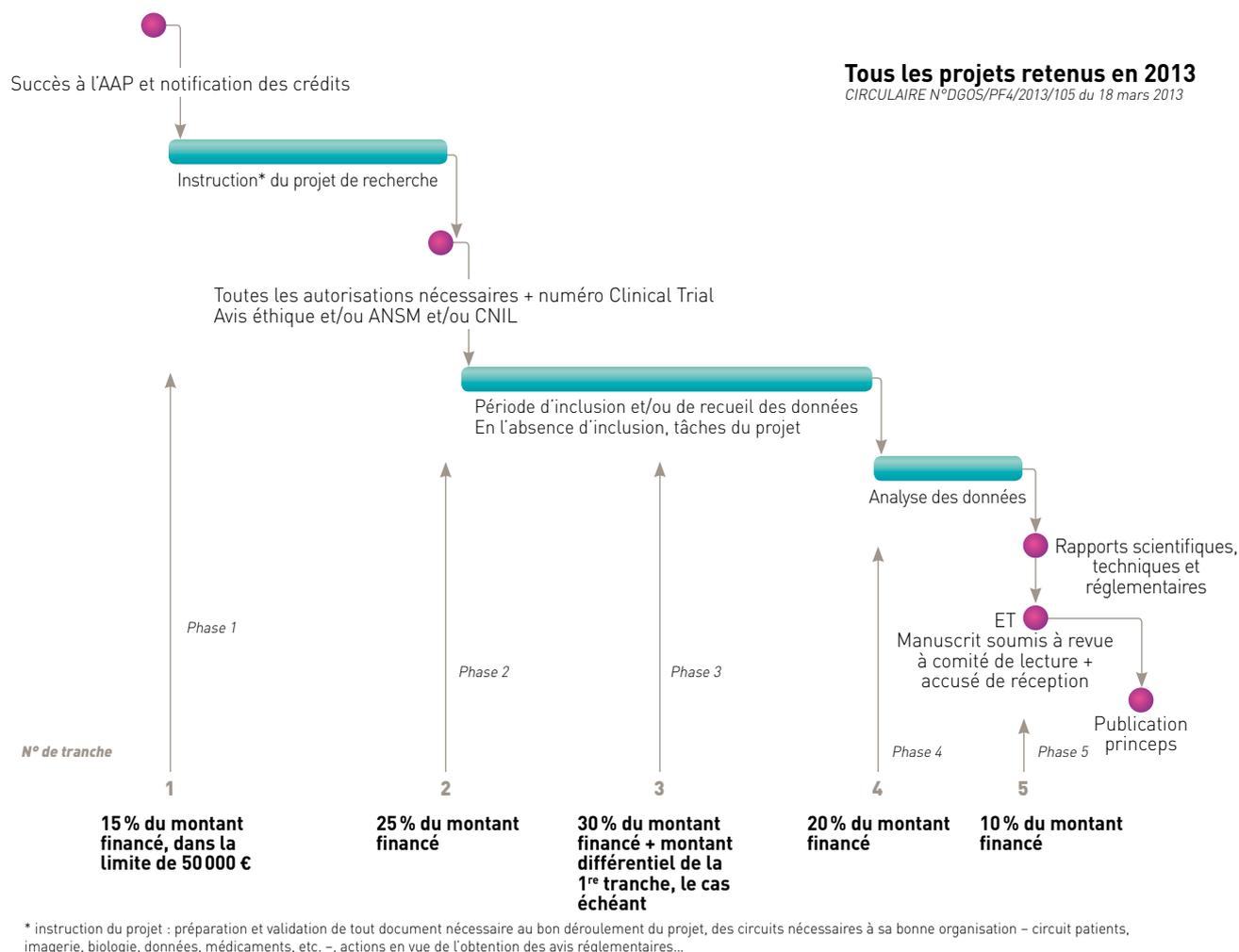
► CONSÉQUENCES DU CHANGEMENT DES MODALITÉS DE FINANCEMENT

1. Ces modalités de financement impliquent un suivi budgétaire en étroite corrélation avec l'avancement des études. Si l'étude n'avance pas suffisamment pour atteindre la phase suivante, les crédits ne sont pas versés.
2. Un manque de financement peut survenir, notamment pour les protocoles dont la période d'inclusion est particulièrement longue. En effet, pour obtenir la 3^e tranche de financement, les études doivent atteindre 50% des inclusions avec seulement 40% du budget total.
3. La contrainte du financement par tranches conditionnelles est à intégrer dès l'écriture du protocole initial. Il convient, par exemple, de décaler dans la mesure du possible, certaines actions après obtention de la 3^e ou 4^e tranche, notamment les recherches sur les prélèvements biologiques.
4. Antérieurement à ces nouvelles modalités de financement, certaines études avec une courbe d'inclusions inférieure

au niveau initialement prévu pouvaient être prolongées. Désormais, le financement par tranches conditionnelles ne le permet plus.

5. Il est particulièrement important de commencer rapidement les projets, de procéder à une ouverture rapide des centres et de maintenir un rythme d'inclusion élevé ce qui nécessite une implication accrue et constante des investigateurs coordonnateurs.
6. Si une étude avance plus rapidement que prévu, plusieurs tranches de financements peuvent être versées dans la même année. Ce cas de figure reste cependant exceptionnel.
7. La 5^e tranche est conditionnée à la production d'un manuscrit soumis à une revue à comité de lecture. Or nombre d'études n'atteignent pas cette étape. La recherche, de par son caractère intrinsèque, n'aboutit pas toujours aux résultats espérés. Toutes les études ne débouchent pas sur une publication. Le versement de la 5^e tranche fera donc parfois défaut.
8. Au niveau institutionnel, le changement des modalités de financement des projets ministériels a un impact immédiat de trésorerie conséquent. En passant de 4 tranches annuelles de

Schéma de déroulement et de financement des projets à dotations ministérielles



25% à 5 tranches conditionnelles dont la première à 15%, l'effet mécanique est une baisse des recettes. Cet effet a été amplifié par le non versement des crédits pour les études qui n'avaient pas atteint les objectifs conditionnant désormais le versement des tranches complémentaires.

► CAS POTENTIELLEMENT BLOQUANTS NON TRANCHÉS À CE JOUR PAR LA DGOS

1. Un certain nombre d'études impliquent dès leur initialisation une dépense très importante pouvant aller jusqu'à 50% du financement global. Les études où les principes actifs et les placebos doivent être achetés ou produits en masse en sont un exemple. Cette problématique est d'autant plus forte que les nouvelles modalités de financement prévoient une première tranche de seulement 15% du

budget total de l'étude, dans la limite de 50 000 euros maximum.

2. Un certain nombre d'études procèdent, pendant la phase d'inclusion ou de suivi, à une révision des objectifs statistiques, et en conséquence à une variation de leur nombre d'inclus nécessaires. Le versement des tranches de financement complémentaires reste cependant lié aux prévisions initiales d'inclusions. La diminution du nombre d'inclus statistiquement nécessaires à la validité de l'étude n'entraîne donc pas un versement anticipé des tranches conditionnelles.

► ADAPTATIONS AUX NOUVELLES MODALITÉS DE FINANCEMENT

Pour s'adapter à ce nouveau mode de financement, le DRCD et les URC ont mis

en place une politique de réduction du délai d'instruction des études. Plus de 50% des études sélectionnées aux appels à projets 2013 auront ainsi été déposées aux autorités compétentes avant l'été. Une politique d'accélération de libération des crédits a également été mise en place.

Par ailleurs, une procédure de remontée des données relatives à l'avancement des études, exigées par la DGOS ou l'INCa pour le versement des tranches de financement, a été mise en place dès connaissance de ces nouvelles modalités de suivi.

Enfin, une attention particulière est portée sur les rythmes d'inclusion afin d'alerter les investigateurs sur les risques de blocage de financement et donc du déroulement de leurs études. ■



POINT SUR LES APPELS À PROJETS H2020 POUR 2014 ET 2015

Patricia SCHOTT, chargée de mission pôle Affaires européennes - DRCD

Pour l'appel à projets 2014 du programme européen H2020, après évaluation des «fiches projets», le DRCD a sélectionné 7 projets de recherche clinique. Six ont déposés une lettre d'intention. Les résultats seront publiés au mois de mai. Les investigateurs dont la lettre d'intention a été sélectionnée devront déposer un dossier complet auprès de la CE (Commission européenne) le 19 août 2014. Un dossier complet a par ailleurs été déposé (sans lettre d'intention) le 15 avril 2014.

Afin de répondre au mieux aux appels à projets de la Commission Européenne, le DRCD et les investigateurs sont accompagnés par le cabinet ARTTIC.

Les 7 projets se répartissent sur 4 thématiques :

- ▶ **PHC 1-2014** : Understanding health, ageing and disease: determinants, risk factors and pathways
- ▶ **PHC 10-2014** : Development of new diagnostic tools and technologies: in vitro devices, assays and platforms
- ▶ **PHC 17-2014** : Comparing the effectiveness of existing healthcare interventions in the elderly
- ▶ **PHC 15-2014** : Clinical research on regenerative medicine.



© Wavebreakmedia/Microv

Le DRCD a lancé une nouvelle campagne pour les appels à projets 2015, comprenant 8 thématiques pour les dossiers envoyés sans lettre d'intention, et 10 thématiques concernant les projets avec lettre d'intention. Afin d'augmenter le nombre de réponse, le pôle Affaires européennes lancera la campagne avant fin avril. Comme pour les années précédentes, les investigateurs bénéficieront de l'accompagnement du cabinet ARTTIC pour le montage des projets et des dossiers candidats.

Les chercheurs souhaitant intégrer un projet en partenariat, doivent également envoyer une «fiche projet» afin de bénéficier de l'accompagnement du pôle dans la recherche de partenaires et du montage des dossiers administratifs et financiers. ■

Rappel du calendrier prévisionnel de dépôt des candidatures auprès de la CE

Appels à projets 2014 avec dépôt de lettre d'intention :

- ▶ **11 mars 2014** : 6 lettres d'intention déposées
- ▶ **début mai 2014** : retour de la CE sur les 6 LI déposées
- ▶ **19 août 2014** : dépôt des dossiers complets pour l'étape 2 des projets
- ▶ **Mi-octobre 2014** : retour de la CE pour les dossiers complets déposés.

Appels à projets 2014 (dossier complet) :

- ▶ 15 avril 2014 : dépôt d'une candidature.
- ▶ Mi-décembre 2014 : retour de la CE.

Appels à projets 2015 avec dépôt de lettre d'intention :

- ▶ **14 octobre 2014** : dépôt des lettres d'intention
- ▶ **Fin novembre 2014** : retour de la CE sur les LI déposées
- ▶ **24 février 2015** : dépôt des dossiers complets

Appels à projets 2015 en 1 étape (dossier complet) :

- ▶ 21 avril 2015 : dépôt des candidatures.

POUR PLUS D'INFORMATIONS : Site internet : <http://rechercheclinique.aphp.fr/-Appel-a-projets-Europe-.html?rubrique>
Site de la Commission européenne : <http://ec.europa.eu/research/participants/portal/page/home>

CONTACTS : PATRICIA SCHOTT / patricia.schott@drc.aphp.fr / Tél. : + 33 (0)1 40 27 46 13
ADRIANA VOICU / adriana.voicu@drc.aphp.fr / Tél. : + 33 (0)1 40 27 46 20



© Julián Rovagnati

LA BIOVIGILANCE DES RECHERCHES BIOMÉDICALES PORTANT SUR DES PRÉPARATIONS CELLULAIRES, DES ORGANES ET DES TISSUS :

UN ENJEU POUR LE PROMOTEUR AP-HP AFIN D'HARMONISER LES PRATIQUES ET D'OPTIMISER LA SÉCURITÉ SANITAIRE DE CES PRODUITS INNOVANTS, DANS LE BUT D'AMÉLIORER LA DÉTECTION DES RISQUES ET DES INCIDENTS CHEZ LES PATIENTS, DONNEURS VIVANTS OU RECEVEURS.

Marina NGUON, Évaluateur Pôle Vigilance, Damien VANHOYE, Référent Projet Pôle Promotion - DRCD

L'AP-HP est actuellement promoteur d'une quarantaine de recherches biomédicales (RBM) portant sur une préparation cellulaire, tissu ou organe. Ces produits biologiques d'origine humaine qui sont évalués dans ces recherches sont soumis à une double réglementation : la réglementation des recherches biomédicales et celle de la biovigilance.

► RÉGLEMENTATION DES RECHERCHES BIOMÉDICALES

Obligation du promoteur de déclarer, à compter de la prise de connaissance, aux autorités compétentes, **toute suspicion d'effet indésirable grave et inattendu (SUSAR)** et tout **incident grave** dans les délais suivants :

- Tissu/organe (Art. R1123-50 du CSP) : **sans délai**
- Préparation cellulaire (Article R1123-47 modifié par décret n°2012-597 du 27 avril 2012) :
 - **dans les 7 jours** en cas de décès ou mise en jeu du pronostic vital,
 - **dans les 15 jours** dans les autres cas.

► RÉGLEMENTATION DE LA BIOVIGILANCE

(ARTICLE R1211-30, CRÉÉ PAR DÉCRET N°2003-1206 DU 12 DÉCEMBRE 2003 - ART. 1 JORF 19 DÉCEMBRE 2003)

Obligation de signaler et de déclarer tout incident et tout effet indésirable susceptible d'être dû aux produits mentionnés à l'article R. 1211-29, qu'ils aient été ou non utilisés, ou aux activités concernant ces produits, à savoir leur prélèvement ou leur collecte, leur fabrication, leur préparation, leur transformation, leur conservation, leur transport, leur distribution, leur cession, leur importation, leur exportation, leur répartition, leur attribution, leur greffe ou leur administration.

► LE CORRESPONDANT LOCAL DE BIOVIGILANCE, UN ACTEUR CENTRAL

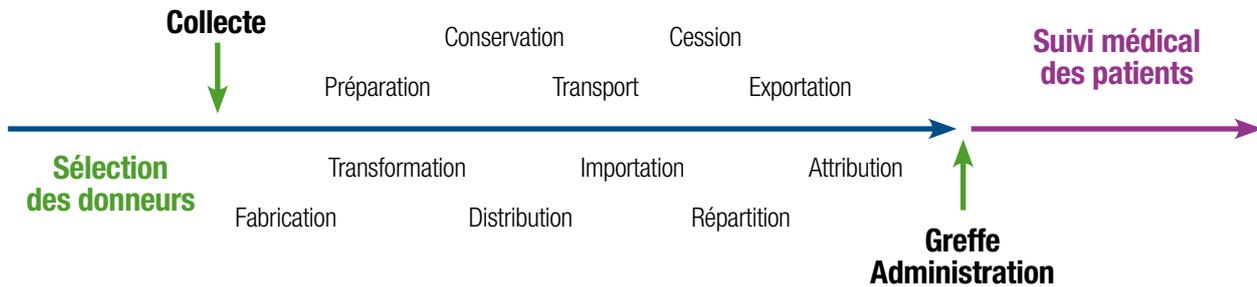
(ARTICLE R1211-42 DU CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE)

Le Correspondant Local de Biovigilance (CLB) est un acteur central du réseau national de biovigilance. Il est chargé de recueillir l'ensemble des informations portées à sa connaissance et relatives aux incidents et effets indésirables et de déclarer immédiatement à l'Agence

Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) tout incident ou tout effet indésirable grave.

► RÉFLEXION SUR UN CIRCUIT DE BIOVIGILANCE POUR LES RBM DONT L'AP-HP EST PROMOTEUR

Un groupe de travail a été mis en place depuis juillet 2013 au sein du Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD), dans lequel ont participé le pôle Vigilance, le pôle Promotion, le pôle Promotion internationale, les Unités de Recherche Clinique (Saint-Louis/Lariboisière/Fernand Widal, Paris Ouest, Henri Mondor), le pôle Système d'Information de la Recherche et le pôle Qualité et Gestion des Risques. Ce groupe de travail a pour objectif de mettre en place un circuit de biovigilance maîtrisé avec des documents-qualité et le développement des outils adaptés pour permettre une traçabilité sécurisée des produits biologiques expérimentaux sur toute la chaîne de greffe, depuis le prélèvement chez le donneur jusqu'à l'administration du greffon chez le receveur.



Source : site internet de l'ANSM <http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Biovigilance>

► AXES D'AMÉLIORATION PRÉVUS POUR SEPTEMBRE 2014



1. Effet indésirable grave : l'effet indésirable susceptible d'entraîner la mort ou de mettre la vie en danger, d'entraîner une invalidité ou une incapacité, ou de provoquer ou de prolonger une hospitalisation ou tout autre état morbide, ou susceptible de se reproduire chez un ou plusieurs patients, donneurs vivants ou receveurs.
2. Incident : l'incident lié aux activités mentionnées au 1° de l'article R. 1211-30, dû à un accident ou à une erreur, susceptible d'entraîner un effet indésirable chez le patient, le donneur vivant ou le receveur.

► DE NOUVELLES PERSPECTIVES RÉGLEMENTAIRES EN FRANCE SUR LES MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE

Un nouveau cadre réglementaire et législatif fixe des règles pour la fabrication et l'utilisation des médicaments de thérapie innovante (MTI) dont le développement dans les années à venir va s'accroître. Les MTI entrent

dans le cadre du règlement européen (CE) n°1394/2007. Le règlement prévoit une dérogation dite « exemption hospitalière » pour des MTI préparés spécifiquement pour un patient donné sur prescription médicale (MTI-PP). Le cadre réglementaire de la fabrication et de l'utilisation des MTI dans le cadre de l'exemption est confié aux autorités compétentes des États membres. Des dispositions ont été adoptées en France avec la loi du 22 mars 2011 complétée

par décret du 6 novembre 2012 et l'arrêté du 4 février 2013. Quatre types de MTI sont définis : les médicaments de thérapie génique, les médicaments de thérapie cellulaire somatique, les produits issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, les médicaments combinés de thérapie innovante.

Une réflexion sur la vigilance des MTI et MTI-PP évalués dans le cadre des RBM dont l'AP-HP est promoteur sera menée. ■

CONTACTS : DAMIEN VANHOYE / damien.vanhoye@drc.aphp.fr / Tél. : + 33 (0)1 44 84 17 93
MARINA NGUON / marina.nguon@drc.aphp.fr / Tél. : + 33 (0)1 40 27 55 15



Direction de l'Organisation Médicale
et des relations avec les Universités (DOMU)
**Département de la Recherche Clinique
et du Développement (DRCD)**
Groupement Interrégional de Recherche
Clinique et d'Innovation
(GIRCI d'Île-de-France)

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