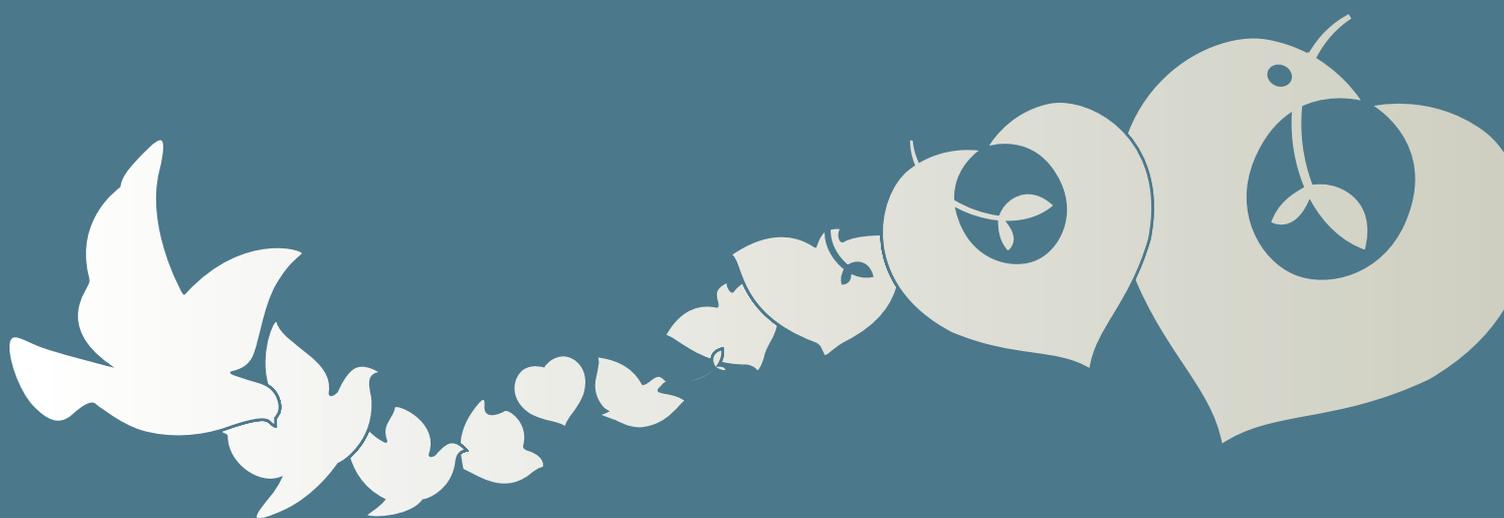


DRCD

DÉPARTEMENT  
DE LA RECHERCHE CLINIQUE  
ET DU DÉVELOPPEMENT

GIRCI

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



# RAPPORT D'ACTIVITÉ 2012

ASSISTANCE  
PUBLIQUE



HÔPITAUX  
DE PARIS

Aujourd'hui, plus que jamais, les enjeux de « l'économie de la connaissance » ouvrent pour l'AP-HP des défis nouveaux qu'elle doit être en mesure de relever, en participant, aux côtés des universités et des organismes de recherche, au développement d'une recherche de niveau international et en se donnant les moyens de bâtir des passerelles avec le monde industriel. Pour faire face à ces défis, l'AP-HP possède un atout considérable : son exceptionnel potentiel de recherche. L'AP-HP, lieu de l'innovation médicale par excellence, dispose en effet d'équipes cliniques capables d'inscrire leurs activités de soin dans une perspective de recherche. Leader de la promotion d'essais cliniques en France, premier centre de recherche clinique en Europe, l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris occupe ainsi une place centrale dans le dispositif national de la recherche biomédicale.

Dans ce cadre, le Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD) exerce une fonction stratégique, permettant à notre institution de développer une recherche clinique et translationnelle de qualité, couvrant toutes les disciplines et spécialités médicales.

Durant l'année 2012, le DRCD aura particulièrement orienté son action sur le renforcement des relations entre l'hôpital, l'université et les organismes de recherche avec la labellisation de 8 premiers Départements Hospitalo-universitaires (DHU) en début d'année et la sélection de 8 nouveaux lors du second appel à projets. Parallèlement, il aura consolidé nos liens avec les établissements de santé de la région via la constitution du Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation (GIRCI) d'Ile-de-France. Il se sera aussi attaché à optimiser nos partenariats industriels, notamment en proposant un nouveau dispositif contractuel (convention de surcoûts intégrant la prestation d'investigation clinique) afin de faciliter la mise en place des essais clinique à promotion industrielle.

Le potentiel de recherche unique au monde dont nous disposons contribue de manière essentielle à l'attractivité du territoire et au développement économique de la région francilienne. Il démontre, s'il en était encore besoin, le caractère incontournable de notre institution, dont l'unicité est si précieuse pour le système sanitaire de notre territoire et pour la recherche médicale française.

**Mireille FAUGERE**  
Directrice Générale

La recherche biomédicale et en santé apparaît comme une condition essentielle d'accès au progrès médical et à l'amélioration de la qualité de la prise en charge des patients.

Les missions du Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD) sont au cœur du potentiel de recherche de notre institution. Il convient évidemment de préserver et de développer ce potentiel qui fait toute l'originalité, toute la force de l'AP-HP.

Le DRCD de l'AP-HP participe au Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation (GIRCI) d'Ile-de-France qui inclut 18 établissements de santé - dont les 6 établissements siège d'une Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) - et assume différentes missions dont l'animation de la recherche clinique à promotion institutionnelle pour l'ensemble des établissements de santé de la région, en particulier pour les établissements qui n'ont pas mis en œuvre de structure de promotion. Le DRCD apporte ainsi son soutien à l'organisation de la recherche clinique interrégionale et au renforcement des compétences des personnels dédiés. Mobiliser les équipes médicales et soignantes autour de l'enjeu prioritaire de la recherche, c'est mobiliser l'esprit d'invention, favoriser une démarche rigoureuse, former à l'esprit critique ; c'est aussi diffuser, à tous les niveaux, un état d'esprit tourné vers l'innovation.

L'AP-HP et l'ensemble des établissements de santé d'Ile-de-France doivent donc continuer à inventer et à imaginer la médecine de demain. L'AP-HP, si elle veut continuer à être l'institution publique que nous sommes fiers de servir, à la pointe du progrès médical, doit être ouverte à tous : une institution indispensable dans la période que nous vivons

**Pr. Jean-François DHAINAUT**  
Président du GIRCI d'Ile-de-France

Direction Médico-Administrative

**Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD)**

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

Hôpital Saint-Louis

Carré Historique - porte 23 • 1, Avenue Claude Vellefaux 75010 PARIS

Accueil téléphonique direction : 01 44 84 17 70

La recherche constitue une mission de service public des établissements de santé<sup>1</sup>.

La réalisation de nombreux projets de recherche permet d'assurer la spécificité et l'originalité de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris au sein du paysage sanitaire de notre pays. Le développement de la recherche biomédicale et en santé apparaît ainsi comme un enjeu majeur du plan stratégique 2010 – 2014 de l'AP-HP.

Le Département de la Recherche Clinique et du Développement, rattaché à la Direction Médico-Administrative, est chargé de piloter les projets de recherche développés par l'AP-HP et de suivre l'ensemble des activités de recherche se déroulant au sein de l'institution :

- plus de 3 100 projets de recherche en cours, tous promoteurs confondus ;
- plus de 900 projets de recherche développés par l'AP-HP, qui en assure la promotion et la gestion ;
- plus de 18 000 patients inclus dans les projets de recherche interventionnelle promus ou gérés par l'AP-HP.

Le DRCD contribue à la définition de la politique de recherche de l'institution. Il met en particulier en œuvre l'ensemble des règles de promotion et de gestion de la recherche clinique au sein de l'AP-HP. Il contrôle la réalisation des projets de recherche de l'institution, par l'intermédiaire des 12 Unités de Recherche Clinique (URC), antennes locales du département situées au sein des 12 Groupes Hospitaliers de l'AP-HP. Deux structures à caractère transversal, rattachées au DRCD ou fonctionnant en lien avec ce département, sont également impliquées : l'URC médico-économique et le Département d'Essais Cliniques (DEC) de l'AGEPS. En outre, le DRCD met en œuvre une politique de valorisation de la recherche, par l'intermédiaire de son Office du Transfert de Technologie et des Partenariats Industriels (OTT&PI).

Avec plus de 8 300 publications scientifiques en 2012, l'AP-HP représente plus de 40% des publications de l'ensemble des établissements hospitalo-universitaires de France.

Par ailleurs, à l'occasion de la célébration des 20 ans du PHRC, 20 projets ont été primés par un jury composé par la DGOS, 14 d'entre eux étaient des projets à promotion AP-HP.

L'action du DRCD a largement contribué à faire apparaître l'AP-HP comme une institution reconnue au plan international dans le domaine de la recherche biomédicale et en santé.

**Christophe MISSE**

Directeur du Département de la Recherche Clinique et du Développement – AP-HP  
Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation d'Ile-de-France

1. article L. 6112-1 du code de la santé publique ; article L. 112-2 du code de la recherche.

# Sommaire

Organigrammes .....	2
---------------------	---

## **DRCD – SIÈGE / GIRCI .....** **3**

Pôle appels à projets .....	4
Pôle promotion .....	7
Pôle promotion internationale .....	14
Pôle vigilance .....	17
Pôle qualité - gestion des risques .....	20
Pôle partenariats institutionnels .....	24
Guichet des essais à promotion académique .....	29
Guichet des essais à promotion industrielle .....	33
Point de Contact Interrégional CeNGEPS .....	37
Office du transfert de technologie et des partenariats industriels (OTT&PI) .....	40
Pôle innovation et veille technologique (PIVT– CEDIT) .....	46
Pôle affaires juridiques .....	48
Pôle affaires européennes .....	50
Pôle recherche cancer .....	53
Pôle indicateurs - MERRI - outils de pilotage stratégique .....	56
Cellule expertise bibliométrique .....	61
Cellule communication .....	64
Pôle système d'information de la recherche .....	66
Pôle gestion .....	70

## **DRCD – URC (UNITÉ DE RECHERCHE CLINIQUE) .....** **77**

URC Hôpitaux universitaires Paris Centre (Cochin - Hôtel-Dieu - Broca) .....	78
URC Hôpital universitaire Necker - Enfants malades .....	82
URC Hôpitaux universitaires Henri Mondor (Henri Mondor - Emile Roux - Dupuytren - Georges Clemenceau) .....	85
URC Hôpitaux universitaires La Pitié-Salpêtrière - Charles Foix .....	89
URC Hôpitaux universitaires Est parisien (Saint-Antoine - Tenon - Armand Trousseau - Rothschild) .....	94
URC Hôpitaux universitaires Paris Nord Val de Seine (Bichat - Beaujon - Bretonneau - Louis Mourier - Charles Richet) .....	99
URC Hôpitaux universitaires Saint-Louis - Lariboisière-Fernand Widal .....	103
URC Hôpitaux universitaires Paris Ouest (HEGP - Corentin Celton - Vaugirard) .....	107
URC Hôpitaux universitaires Paris Ile-de-France Ouest (Ambroise Paré - Raymond Poincaré-Berck - Sainte-Périne) .....	111
URC Hôpitaux universitaires Paris Sud (Antoine Béclère - Bicêtre - Paul Brousse) .....	115
URC Hôpital universitaire Robert Debré .....	118
URC Hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis (Avicenne - Jean Verdier - René Muret) .....	121
URC en économie de la santé d'Ile-de-France .....	124
URC Département Essais Cliniques de l'AGEPS (DEC) .....	127

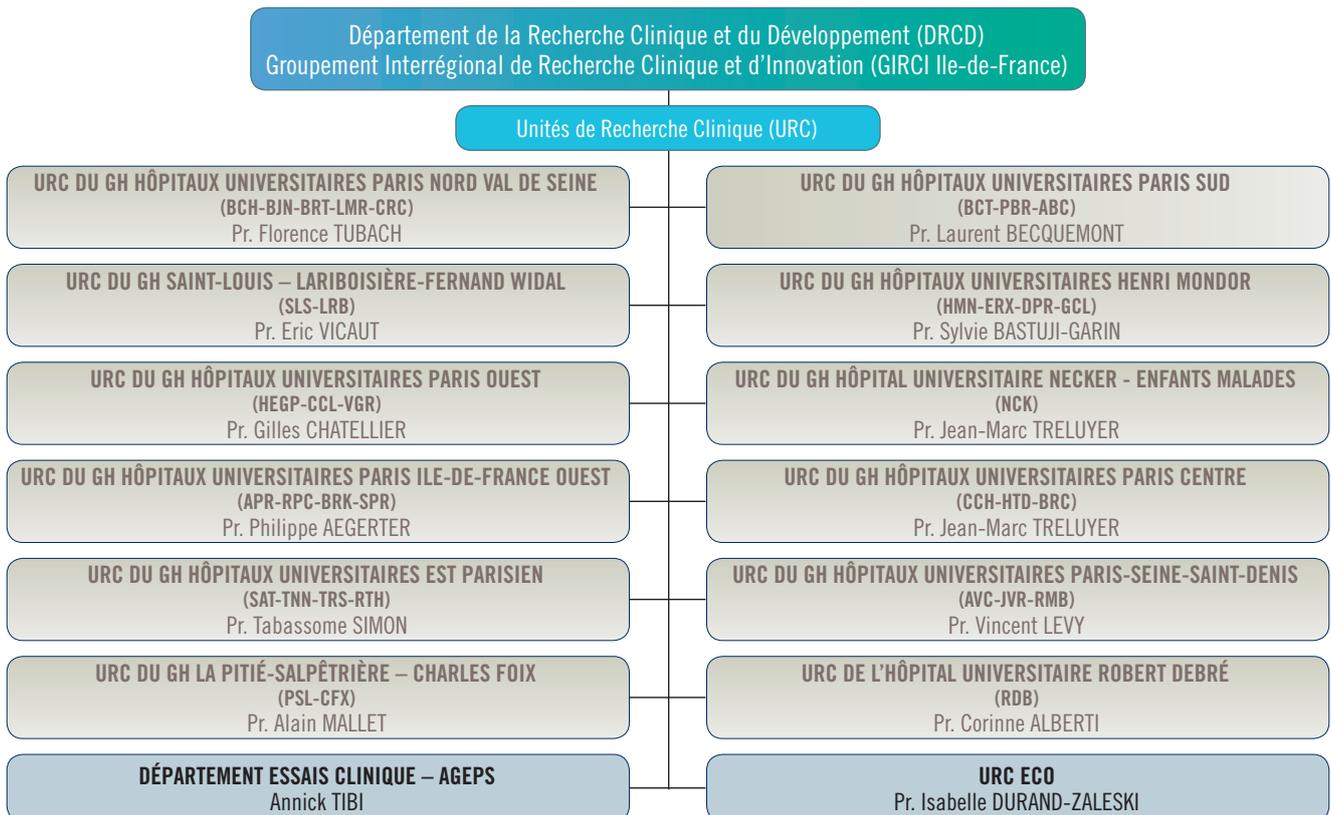
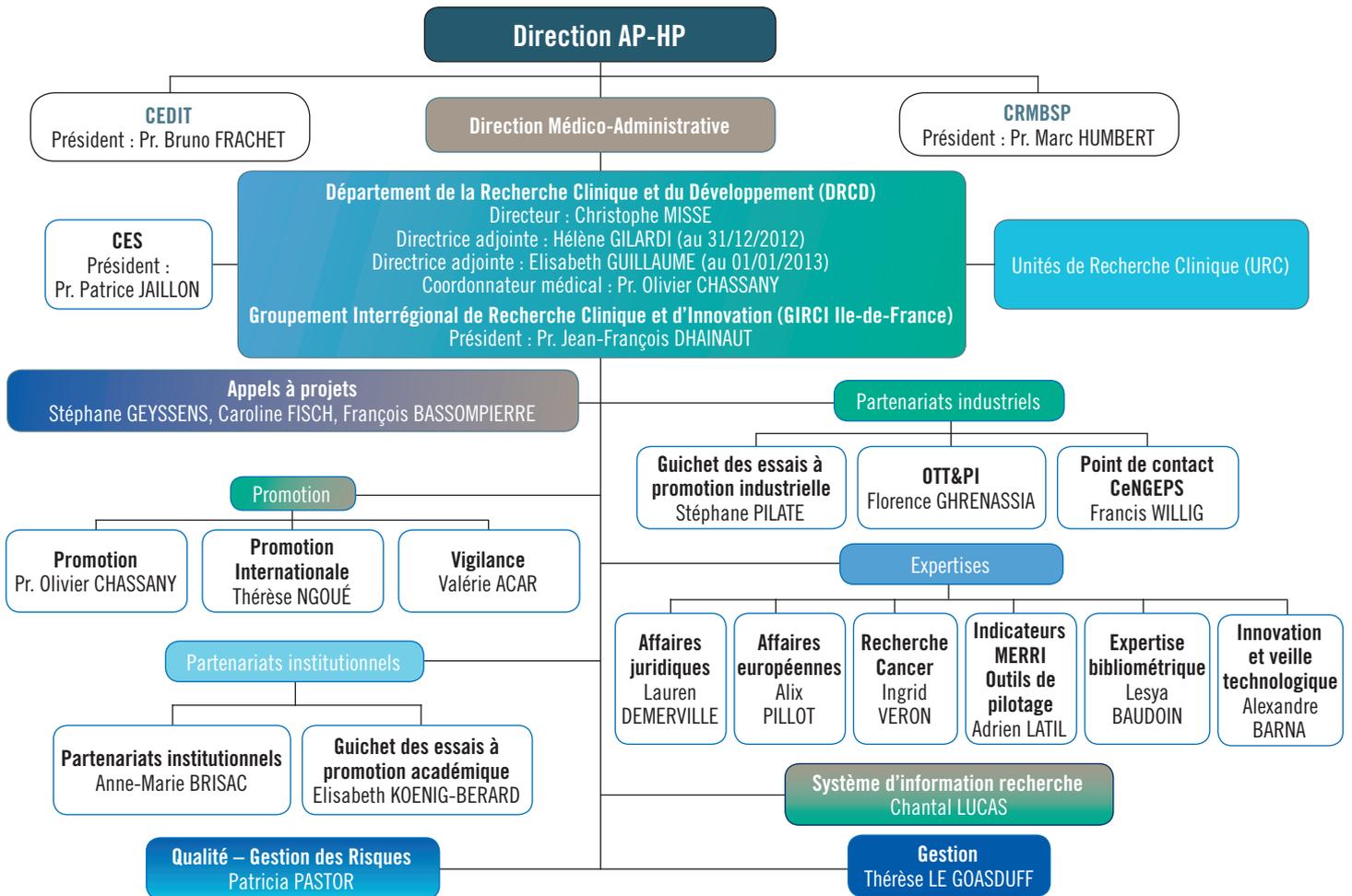
## **AUTRES STRUCTURES DANS LE PÉRIMÈTRE DU DRCD ..** **133**

Centre Cochrane .....	134
Centre d'évaluation du dispositif médical (CEDM) .....	135
Centre de pharmaco-épidémiologie .....	136

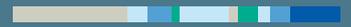
## **ANNEXES .....** **138**

Comité de la recherche en matière biomédicale et de santé publique (CRMBSP) .....	139
Comités locaux de la recherche biomédicale et en santé (CLRBS) .....	140
Départements hospitalo-universitaires (DHU) .....	142
Coordonnées des URC .....	144
Abréviations .....	146
Cartographie .....	147
Chiffres clefs .....	148

# Organigrammes

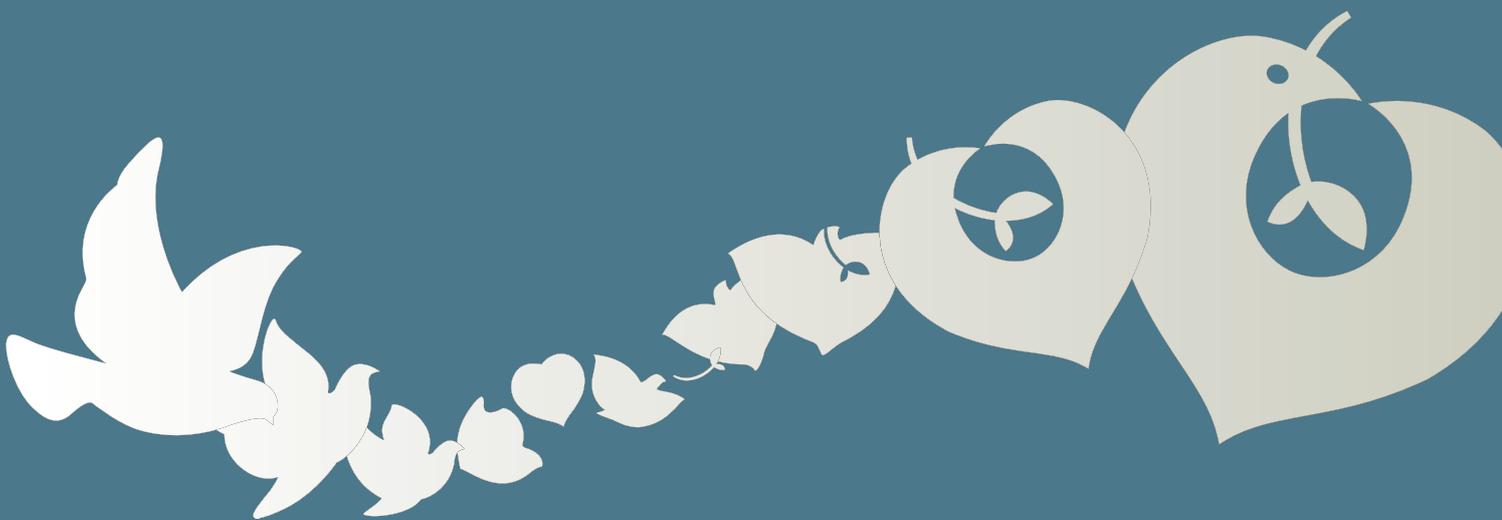


PREMIÈRE PARTIE



# Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD-Siège)

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



# Pôle Appels à projets

**Responsables :** Stéphane GEYSSENS, Caroline FISCH, François BASSOMPIERRE  
**Localisation :** Hôpital Saint-Louis

## Missions

- > **Assurer la diffusion des appels à projets**, selon les calendriers définis par les organismes financeurs et les partenaires institutionnels, auprès des investigateurs du GIRCI d'Ile-de-France et de l'AP-HP. Il s'agit tout particulièrement des appels à projets de recherche ministériels (PHRC, PSTIC, PREPS, PHRI, CHRT DGOS/INCa et DGOS/Inserm). Transmettre les dossiers soumis par les investigateurs de l'AP-HP et des centres hospitaliers d'Ile-de-France aux différents organismes concernés avec, le cas échéant, les avis scientifiques afférents de la commission d'expertise scientifique (CES) de l'AP-HP. Communiquer les résultats aux investigateurs de l'AP-HP et des établissements de santé relevant du GIRCI Ile-de-France.
- > **Gérer le PHRC Interrégional** : évaluation scientifique de chaque dossier soumis par deux experts extérieurs et par deux rapporteurs (membres de la CES du GIRCI Ile-de-France) ; sélection des projets par la CES en séance plénière ; transmission des résultats aux investigateurs de l'AP-HP et des établissements de santé relevant du GIRCI Ile-de-France.
- > **Gérer les appels à projets et les appels à candidatures internes** : contrat de recherche clinique (CRC), appel à projets conjoint AP-HP - Institut Pasteur, postes d'accueil CNRS – CEA – Institut Pasteur – AP-HP, recherche infirmière.
- > **Gérer la Commission d'expertise scientifique (CES)** du GIRCI Ile-de-France : renouvellement par tiers de ses membres parmi les propositions faites par les présidents des Comités consultatifs médicaux (CCM) des groupes hospitaliers, par les doyens des facultés de médecine et par les présidents des collégiales.
- > **Gérer le réseau des experts** : mise à jour des données relatives aux spécialités et à la disponibilité des experts et développement du réseau des experts. Le réseau est constitué d'environ 3 000 évaluateurs (dont 55 % sont situés hors Ile-de-France).
- > **Assurer une fonction de veille** sur les appels à projets à financements externes.
- > **Assurer la mise en ligne sur le site internet du DRCD** de tous les documents relatifs aux appels à projets et à candidatures (calendrier, dossiers de candidature, résultats).

## Présentation

### La répartition des missions est assurée comme suit au sein du pôle :

- > Stéphane GEYSSENS : coordination du pôle Appels à projets, Programme de soutien aux innovations coûteuses ou non (PSTIC), Programme de recherche sur la performance du système des soins (PREPS), Contrat de recherche clinique (CRC), Programme de recherche scientifique sur la sécurité d'emploi des produits de santé (ANSM), Programme de recherche translationnelle en santé (PRTS-ANR/DGOS), mise à jour du site internet ;
- > Caroline FISCH : Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) national et interrégional, gestion de la CES ;
- > François BASSOMPIERRE : Contrats hospitaliers de recherche translationnelle (CHRT), postes d'accueils, appels à candidatures internes, Programme hospitalier de recherche infirmière et paramédicale (PHRI).
- > Marie-Agnès LEFEVRE et Sandrine MINZONI : assistantes.

## FAITS MARQUANTS EN 2012

- > Implication majeure du pôle dans la gestion de l'appel à projets Départements Hospitalo-Universitaires (DHU).
- > L'Ecole polytechnique et l'Ecole nationale supérieure des arts et métiers (ENSAM) se sont associées au dispositif des postes d'accueil CEA/Institut Pasteur. Leurs unités de recherche pourront donc être laboratoires d'accueil en 2013.
- > Dématérialisation complète du processus de gestion des appels à projets (PHRC Interrégional, CRC), notamment pour l'expertise des dossiers ainsi que l'envoi des résultats et des évaluations aux investigateurs.
- > Validation des projets de recherche, en lien avec le pôle Gestion, et transmission sur la plateforme INNOVARC - mise en place par la DGOS et dédiée aux appels à projets ministériels - des dossiers soumis par les investigateurs de l'AP-HP (en lien avec les URC) et par les investigateurs des établissements de santé membres du GIRCI.
- > Établissement du règlement intérieur de la CES du GIRCI Ile-de-France, signé par chacun des membres de la commission.

- > Lancement d'un appel à projets visant à évaluer la place des médecines complémentaires dans les maladies chroniques, conformément au volet « Recherche et innovation » du Plan stratégique AP-HP 2010 – 2014.
- > Lancement d'un appel à candidatures en recherche sages femmes. Il s'adresse aux sages-femmes de l'AP-HP, tous grades confondus, titulaires d'un master 2, souhaitant effectuer un doctorat périnatalité et santé de la femme.

## DOSSIERS PRIORITAIRES EN 2013

- > Dégager des synergies entre les DHU nouvellement créés et les différents appels à projets et à candidatures.
- > Établir des collaborations structurantes avec les DRCI nouvellement créés en Ile-de-France afin de renforcer l'action interrégionale du pôle.
- > Postes d'accueil CNRS/Institut Pasteur/CEA/Ecole polytechnique/École nationale supérieure d'arts et métiers : une journée permettant de présenter un bilan de cet appel à candidatures sera organisée par le DRCD. Cette journée sera présidée par le Pr. Bruno RIOU.

- > Mettre en place, avec le président de la CES, le processus de présélection sur lettre d'intention pour les projets soumis dans le cadre du PHRC Interrégional 2013.
- > Renforcer le dispositif de détection des conflits d'intérêts relatifs à l'évaluation des projets.
- > Poursuivre la dématérialisation de la gestion des appels à projets et à candidatures et l'optimisation des outils informatiques en lien avec le pôle Système d'information de la recherche (SIR).
- > Optimiser le processus d'évaluation des appels à projets et à candidatures en créant, en lien avec le pôle SIR, un annuaire informatisé des experts et optimiser l'outil de gestion des appels à projets.
- > Constituer et participer à une commission d'évaluation budgétaire du GIRCI d'Ile-de-France qui procédera à la mise en œuvre d'outils permettant le montage budgétaire des projets et l'évaluation des demandes budgétaires des projets interclassés comme éligibles par la CES.
- > Optimiser et standardiser la gestion documentaire du pôle Appels à projets, en lien avec le pôle Qualité – Gestion des Risques.

## CHIFFRES CLEFS 2012

### ÉVOLUTION DU NOMBRE DE PROJETS DÉPOSÉS ET RETENUS AU COURS DES SEPT DERNIÈRES ANNÉES

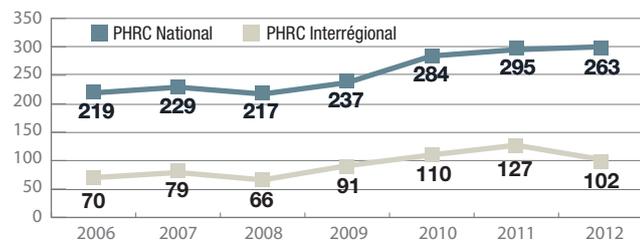
#### Evolution du nombre de projets déposés dans le cadre des appels à projets suivants :

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
PHRC National*	219	229	217	237	284	295	263
PHRC Régional	70	79	66	91	110	127	102
PSTIC**	14	10	13	6	4	6	3
PREQHOS/PREPS	n/d	n/d	n/d	19	7	10	34
PHRIP	n/a	n/a	n/a	n/a	33	38	41
CRC	83	57	88	n/a	119	108	124

\* pour les PHRC Cancer : après sélection par l'Institut national du cancer (INCa) sur lettres d'intention.

\*\* après présélection des propositions d'innovation hors cancer par le jury interne de l'AP-HP. Uniquement les projets pour lesquels l'AP-HP est coordonnatrice.

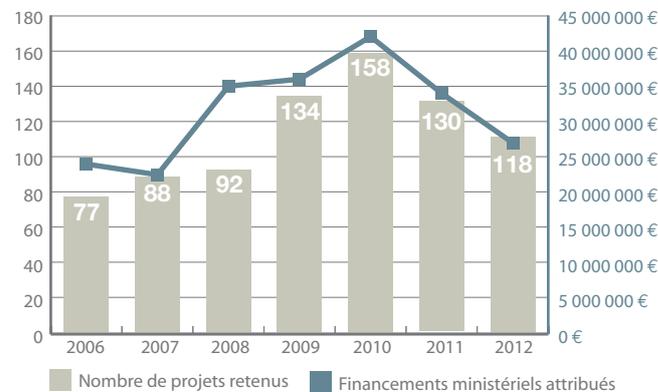
#### Evolution du nombre de PHRC déposés



Appels à projets 2012	Thématiques	Projets déposés GIRCI Ile-de-France	Projets retenus GIRCI Ile-de-France	Financements
PHRC national (hors cancer)	Nutrition et obésité, maladie d'Alzheimer et vieillissement, santé mentale/ autisme/prévention suicide / addiction, pédiatrie, maladies chroniques, maladies rares, fin de vie et soins palliatifs, Accident Vasculaire Cérébral, médecine générale et spécialisée en ville, handicap et réadaptation fonctionnelle, résistances aux antibiotiques, axe libre	236	45	15 418 k€
PHRC national (Cancer)	Cancer	AP-HP : 27 Hors AP-HP : n/d	24	8 775 k€
PHRC interrégional	Gériatrie, pédiatrie et adolescence, handicap, dispositif médical, initiation à la recherche clinique, recherche sur la recherche, recherche sur le fonctionnement des services de santé, axe libre	102	32	4 400 k€
PHRIP		41	4	310 k€
PSTIC	Cancer et hors cancer	3	0	0
PREPS	Qualité des soins, impact des réformes sur l'organisation de l'offre de soins, innovations organisationnelles, systèmes d'information et organisation des soins, recherche sur la recherche	34	7	1 266 k€
Programme de recherche clinique translationnelle	DGOS - Inserm		8	1 344 k€
	DGOS - INCa	n/d	AP-HP : 7 Hors AP-HP : 8	1 121 k€ n/d

L'évaluation scientifique des dossiers déposés dans le cadre du PHRC Interrégional 2012 a nécessité de contacter **412 experts** au total afin d'obtenir **194 expertises dans un délai de 14 semaines**, transmises aux 2 membres de la CES qui ont adressé chacun leur avis de synthèse de rapporteur au pôle Appels à projets, **soit 204 avis**, avant la réunion plénière de la CES pour le classement des dossiers soumis.

#### Evolution du nombre de projets AP-HP retenus parmi les appels à projets à financement ministériel



#### Evolution du nombre total de projets AP-HP retenus

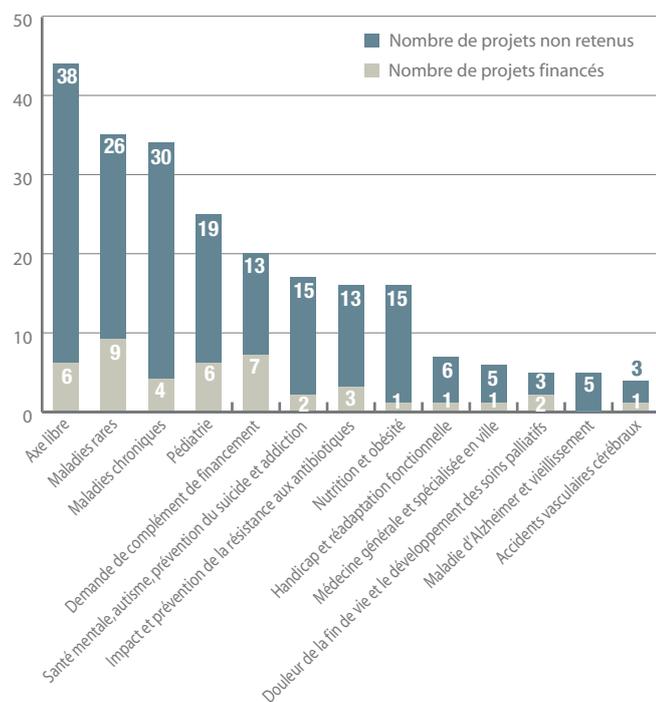


## RÉSULTATS AUX CANDIDATURES ET APPELS À PROJETS 2012

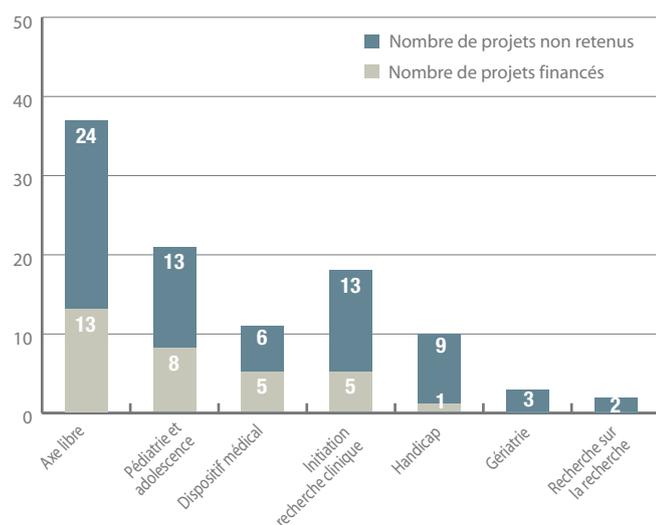
### 1 - Résultats aux appels à projets ministériels 2012 :

Dans le cadre des appels à projets ministériels 2012, **135** projets de recherche émanant des établissements relevant du GIRCI d'Ile-de-France, dont **118** projets promus ou gérés par l'AP-HP, sont financés pour un montant de plus de **32,6 millions d'euros**.

## PHRC National 2012 : répartition des projets déposés par thématique



## PHRC Interrégional 2012 : répartition des projets déposés par thématique



### 2 - Résultats aux appels à projets internes :

- > **Contrat de recherche clinique (CRC) :**  
124 projets soumis, 18 projets retenus, montant total du financement alloué : 1,5 M€.
- > **Appel à projets conjoints AP-HP/Institut Pasteur**  
11 projets soumis, 2 projets retenus, montant total du financement alloué : 400 000 €

### 3 - Résultats aux appels à candidatures « postes d'accueil » :

- > **Postes d'accueil CNRS/AP-HP 2012**  
10 candidats – 6 lauréats
- > **Postes d'accueil CEA/AP-HP 2012**  
5 candidats – 5 lauréats
- > **Postes d'accueil Recherche infirmière**  
7 candidats – 4 lauréats
- > **Postes d'accueil Institut Pasteur/AP-HP**  
3 candidats – 3 lauréats

Le nombre de lauréats aux postes d'accueil a considérablement augmenté, passant de 8 en 2009, 9 en 2010, 8 en 2011 à 15 en 2012.

## LISTE DES 51 MEMBRES DE LA COMMISSION D'EXPERTISE SCIENTIFIQUE (CES) DU GIRCI ILE-DE-FRANCE :

<b>Patrice Jaillon (Président)</b>	Pharmacologie	Saint-Antoine
<b>Bertran Auvert</b>	Méthodologie	Ambroise Paré
<b>Jean-Louis Beaudeau</b>	Biochimie	Necker-Enfants malades
<b>Frank Bellivier</b>	Psychiatrie	Fernand Widal
<b>Joël Belmin</b>	Gérontologie	Charles Foix
<b>Ellen Benhamou</b>	Santé Publique	Institut Gustave Roussy
<b>Anne Bergeron</b>	Pneumologie	Saint-Louis
<b>Pierre-Yves Boëlle</b>	Santé Publique	Saint-Antoine
<b>Marie-Christophe Boissier</b>	Rhumatologie	Avicenne
<b>Francis Bonnet</b>	Anesthésie	Tenon
<b>Sandrine Boutboul*</b>	Ophthalmologie	CHNO Quinze-Vingts
<b>Pierre Boutouyrie</b>	Pharmacologie	HEGP
<b>Gérard Bréart</b>	Epidémiologie	AERES
<b>Florence Canoui-Poitrine</b>	Santé Publique	Henri Mondor
<b>Martin Chalumeau, Bureau</b>	Pédiatrie	Necker-Enfants malades
<b>Christos Chouaid*</b>	Pneumologie	CHI de Créteil
<b>Sophie Christin-Maitre</b>	Endocrinologie	Saint-Antoine
<b>Emmanuelle Corruble</b>	Psychiatrie	Bicêtre
<b>Nicolas Danchin</b>	Cardiologie	HEGP
<b>Jean-Charles Duclos-Vallée</b>	Médecine Interne, Hépatologie	Paul Brousse
<b>Caroline Elie</b>	Méthodologie	Necker-Enfants malades
<b>Marc Fischler*</b>	Anesthésie	Hôpital Foch
<b>Vincent Gajdos</b>	Pédiatrie	Antoine Béclière
<b>Jean-François Gautier</b>	Endocrinologie-Métabolisme	Saint-Louis
<b>Nathalie Godart*</b>	Psychiatrie	Institut Mutualiste Montsouris
<b>Guy Gorochov</b>	Immunologie	La Pitié-Salpêtrière
<b>Laurent Gouya</b>	Génétique	Ambroise Paré
<b>Pascal Hilliquin*</b>	Rhumatologie	CH Sud Francilien
<b>Ljiljana Jovic</b>	Direction des Soins	ARS, Ministère
<b>Irène Kriegel*</b>	Anesthésie Réanimation	Institut Curie
<b>Claire Le Jeune</b>	Médecine Interne	Hôtel-Dieu
<b>Rachel Levy</b>	Biologie de la reproduction	Jean Verdier
<b>Sandrine Marlin</b>	Génétique	Armand Trousseau
<b>Sébastien Maury</b>	Hématologie Clinique	Henri Mondor
<b>Pierre-Louis Michel</b>	Cardiologie	Tenon
<b>Benoît Misset</b>	Réanimation Polyvalente	Hôpital Saint-Joseph
<b>Jean-François Morère</b>	Oncologie Médicale	Avicenne
<b>Olivier Naggara*</b>	Neuro-Imagerie	CHS Sainte-Anne
<b>Christine Passerieux*</b>	Psychiatrie Adulte	CH Versailles
<b>Philippe Rémy*</b>	Neurologie	Henri Mondor
<b>Jérôme Robert</b>	Microbiologie	La Pitié-Salpêtrière
<b>Nicolas Roche</b>	Pneumologie	Hôtel-Dieu
<b>Patrick Rozenberg</b>	Gynécologie-Obstétrique	Poissy-Saint-Germain
<b>Laurence Salomon*</b>	Santé Publique	Fondation Ophtalmologique Rothschild
<b>Bruno Stankoff</b>	Neurologie	Tenon
<b>Anne-Marie Taburet</b>	Pharmacie	Bicêtre
<b>Eric Therivet</b>	Néphrologie - Transplantation	HEGP
<b>Alain Verloes</b>	Génétique	Robert Debré
<b>Valérie Vilgrain</b>	Radiologie	Beaujon
<b>Corinne Vons</b>	Chirurgie	Antoine Béclière
<b>Michel Wolff</b>	Réanimation Médicale & Infectieuse	Bichat-Claude Bernard

\* Membres de la CES représentants des établissements du GIRCI Ile-de-France participant uniquement à l'évaluation des projets soumis dans le cadre du PHRC Interrégional.

NB : Le renouvellement de la CES a été réalisé au cours du second semestre portant son effectif à 51 membres au 19/11/12.

# Pôle Promotion

**Responsable** : Pr. Olivier CHASSANY

**Cadre en charge du management** : Cécile LUBRANO-BERTHELIER

**Localisation** : Hôpital Saint-Louis

## Missions

Les missions et l'expertise du pôle Promotion consistent en la mise en œuvre et le suivi des projets de recherche clinique dont l'AP-HP est promoteur ou gestionnaire. Sa mission première est de s'assurer du déroulement des études dans le respect des droits et de la sécurité des patients et dans le respect des textes réglementaires en vigueur. Ce travail se déroule en partenariat avec les unités de recherche clinique (URC) et les médecins investigateurs.

Les chefs de projets (CP), secondés par les chefs de projets assistants (CPA) sont en charge des aspects technico-réglementaires des projets lors de l'instruction de l'étude, du suivi de son déroulement et de la clôture de l'étude en s'assurant de la publication des résultats, notamment auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM).

Le portefeuille moyen d'un chef de projet est de 45 essais, dont des recherches interventionnelles (recherches biomédicales - médicaments, dispositifs médicaux, hors produits de santé - et soins courants) et des recherches non interventionnelles (collections biologiques, recherches observationnelles ou sur données).

Plus spécifiquement les missions des équipes projets du pôle Promotion sont :

- > la préparation des dossiers technico-réglementaires et notamment le contrôle de qualité et de cohérence du protocole et des documents associés, en collaboration avec les différents partenaires impliqués dans le projet (URC, investigateurs, DEC AGEPS, OTT&PI, industriels, partenaires académiques,...) ;
- > la demande d'autorisation auprès des différentes instances réglementaires telles que l'ANSM, les Comités de protection des personnes (CPP), la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). Ceci implique une soumission du dossier à chaque instance réglementaire mais aussi les réponses aux questions et remarques des autorités le plus souvent dans des délais très courts (parfois sous 48 heures) ;
- > les demandes de modifications substantielles (amendements au protocole ou à tout autre document de la recherche) ;
- > la rédaction des contrats (conventions centres, collaboration, prestation,...) en collaboration avec l'OTT&PI, le pôle Affaires juridiques, le pôle Gestion, les URC et les industriels ou autres partenaires académiques ;
- > les autorisations de démarrage des études après s'être assuré que l'ensemble des documents et circuits nécessaires à l'étude sont en place et opérationnels (CRF, randomisation, libération du budget, circuits des patients, des unités de traitement, des données,...) ;
- > le suivi du déroulement des études :
  - en termes d'inclusions : vérification du rythme des inclusions, analyse et proposition de solutions avec l'équipe terrain en cas de défaut d'inclusion, suivi des actions engagées (en collaboration avec l'URC et l'investigateur) ;
  - en termes de sécurité des patients (en collaboration avec le pôle Vigilance),
  - en termes financiers avec le respect du budget prévisionnel (collaboration avec le pôle Gestion) et un ajustement des dépenses en fonction des besoins.
- > la clôture des études à leur terme ou de façon anticipée et la récupération des documents de clôture (consentements le cas échéant, rapport final à envoyer à l'ANSM, publications,...). Cette étape peut prendre jusqu'à plusieurs années après la fin de l'étude ;
- > l'archivage des documents technico-réglementaires de la recherche.

De par les responsabilités qui incombent à l'AP-HP dans ces essais pour lesquels elle est Promoteur, le pôle Promotion est tout particulièrement attentif au respect de la sécurité des patients qui se prêtent à ces recherches. A ce titre, il travaille en collaboration étroite et constante avec le pôle Qualité – Gestion des risques et le pôle Vigilance. De plus, la constitution et la gestion des Comités de surveillance indépendants (CSI ou *DSMB : Data Safety Monitoring Board*) participent à cette veille du respect de la sécurité des patients. Ces comités permettent de réévaluer régulièrement, et en toute indépendance, la balance bénéfices/risques des études pour lesquelles le risque ajouté par la recherche a été identifié comme potentiellement élevé.

**De par son rôle, le pôle Promotion est à l'interface des différents services du DRCD, et en particulier les URC, les pôles Gestion, OTT&PI, Affaires juridiques, Vigilance, Qualité – Gestion des risques, Appels à projets, Système d'information, Promotion internationale.**

Le pôle Promotion est sous la responsabilité du Pr. Olivier CHASSANY.

La coordination et le suivi opérationnel sont assurés par Cécile LUBRANO-BERTHELIER, cadre en charge du management.

Le pôle promotion bénéficie d'un assistant de recherche clinique (ARC) en la personne de Christine MANDET et d'un secrétariat.

Mihaela MATEI, ingénieur d'étude en droit et éthique de la recherche biomédicale, a également apporté son expertise au protocole suivi par le pôle Promotion dans le cadre des travaux de recherche qu'elle a menés.

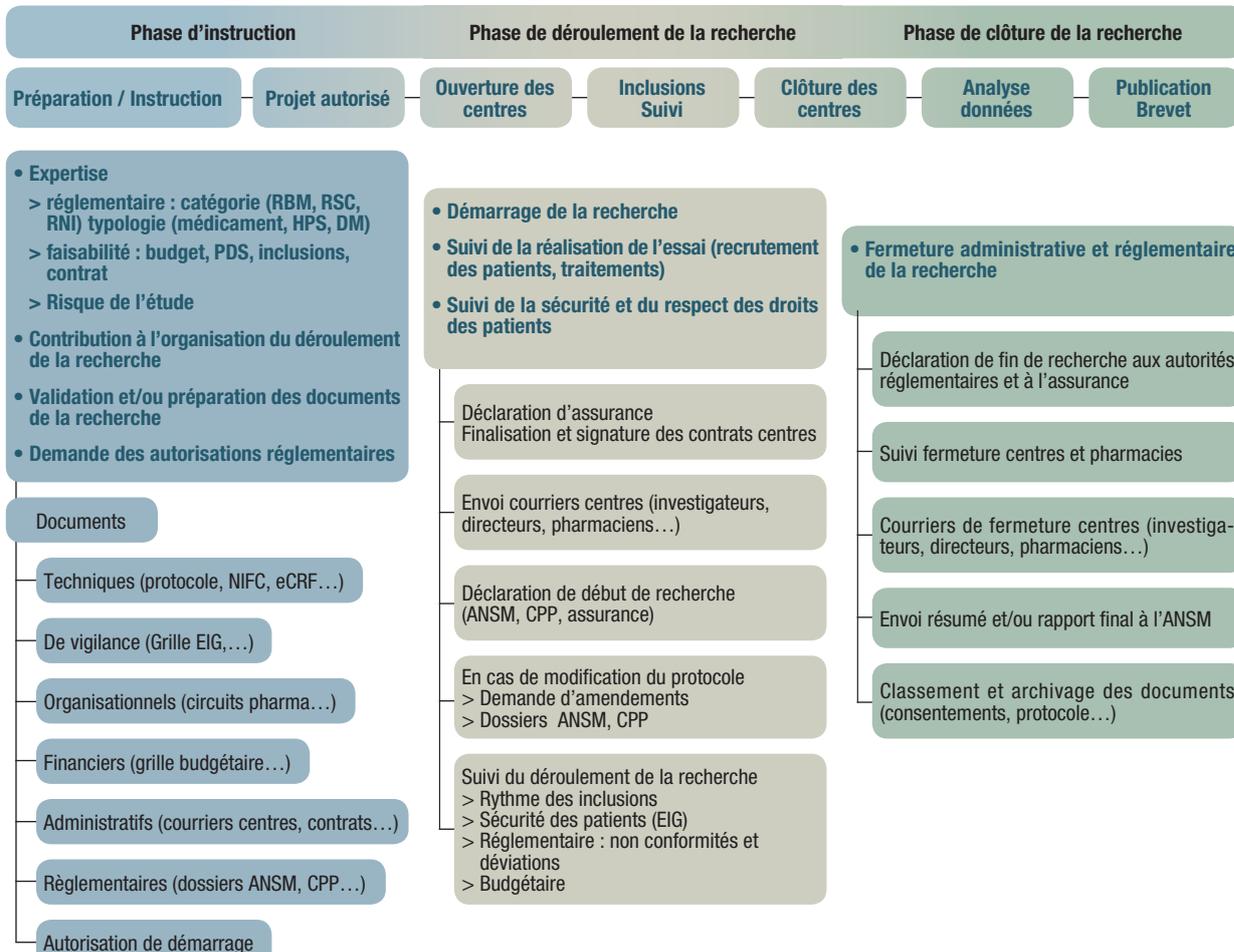
A la fin de l'année 2012, le pôle est constitué de **24 chefs de projets**, secondés de **11 chefs de projets assistants**, qui gèrent 901 études dont l'AP-HP est promoteur ou gestionnaire.

Depuis 2009, les chefs de projets et assistants chefs de projets sont organisés en groupe de thématiques des recherches. Depuis 2011, des portefeuilles pluri-thématiques ont été créés afin d'équilibrer la répartition des projets entre les différents portefeuilles.

Thématiques	Chefs de projets	Chefs de projets assistants
Neurosciences, Neurologie, Psychiatrie	Amel OUSLIMANI Elodie SOLER Yannick VACHER	Karine INAMO-SEYMOUR <i>Houria MEBAREK*</i>
Génétique, Développement	Christophe AUCAN Shohreh AZIMI	
Cancer	Isabelle BRINDEL <i>Zakia IDIR*</i> Damien VANHOYE Coralie VILLERET Wilfried GERHARD	Marc LEGRAND
Maladies infectieuses, Urgences, Réanimation	Cécile KEDZIA Salihia DJANE	Fadila AMERALI
Circulation, Métabolisme, Nutrition, Médecine interne	Myriem CARRIER Aurélie GUIMFACK Yannick VACHER Salihia DJANE	Nathalie GERVAIS Christine LANAU Karine INAMO-SEYMOUR <i>Houria MEBAREK*</i>
Immunologie, Hématologie, Pneumologie	Valérie MILLUL	Karine INAMO-SEYMOUR
Santé Publique	Agnès DORION	Emmanuelle LIEGEY
Technologie pour la Santé	Cécile HOFFART-JOURDAIN Moufida DABBECH Florence BAYARD-LENOIR	Annie BERGERA Karine GOUDE Akim SOUAG
Pluri-thématiques	Julie TEQUI-LEBRAS Pauline CAVELIER Ludovic DYEN Didier BOUTON Stéphanie LEHAIN-DIOSZEGHY	
Projets hors appels d'offres	Nassim BRAHMI	
Correspondant Système d'Information	Vincent AKIKI	

\* En italique les chefs de projets ou chefs de projets assistants ayant quitté le DRCD ou ayant bénéficié d'un congé prolongé en 2012.

## Déroulement d'une recherche au pôle Promotion



## FAITS MARQUANTS EN 2012

### POURSUITE DE LA RÉUNION PRÉ-TRIPARTITE

La réunion dite « pré-tripartite » est dorénavant ancrée dans le processus d'expertise des équipes projets du DRCD. Cette réunion, interne au pôle Promotion, mais faisant participer de façon transversale d'autres secteurs du DRCD (AGEPS, OTT&PI, Gestion, Vigilance), intervient très précocement dans l'instruction des projets et permet une première analyse pouvant mettre en évidence de potentielles difficultés de qualification et faisabilité (budgétaire, contractuelle, pharmaceutique, logistique, de recrutement, etc.). Les conclusions de cette réunion sont adressées à l'investigateur et à l'URC concernés afin de les informer des éventuelles difficultés, de leur permettre de réagir rapidement en proposant des solutions adaptées et d'aider à l'organisation de la réunion tripartite (DRCD-URC/DRCD-Siège/ investigateur).

### PROGRAMME HOSPITALIER DE RECHERCHE INFIRMIÈRE ET PARAMÉDICALE (PHRIP)

**Quatre nouveaux projets** initiés par du personnel AP-HP ont été retenus au PHRIP 2012, ce qui monte à **14 le nombre de projets PHRIP promus ou gérés par le DRCD**. La réunion d'information a été reconduite cette année afin d'informer les récipiendaires sur les aspects pratiques de mise en œuvre de leurs projets. En effet, certains de ces projets relèvent – bien qu'il s'agisse de soins infirmiers – de recherches biomédicales, avec l'ensemble des obligations technico-réglementaires afférentes, du fait d'une randomisation ou d'une intervention comportant par exemple des médicaments ou une anesthésie.

### DISTINCTION DES ACTES DE SOIN ET DES ACTES DE RECHERCHE

Les équipes du pôle Promotion s'assurent que les protocoles contiennent systématiquement un chapitre et un tableau récapitulatif permettant de distinguer les actes spécifiques de la recherche de ceux pratiqués dans le soin. Ces notions sont **essentielle dès la rédaction du protocole et durant l'instruction des projets** :

**1- Distinction entre les actes réalisés dans le cadre des soins et ceux qui découlent de la recherche et qualification des projets.** Cette distinction est essentielle afin de pouvoir classer le projet en recherche interventionnelle (recherche biomédicale ou évaluant des soins courants) ou non-interventionnelle (observationnelle, collection biologique, recherche sur données). La qualification des recherches a des conséquences majeures en termes d'obligations réglementaires, de guichets de soumission, de monitoring, de budget, de rédaction des protocoles, de modalités d'information et de consentement des patients, etc. :

- pour les surcoûts (budget) ;
- pour les documents de la recherche (protocole, note d'information, document additionnel au CPP) ;
- pour le consentement (signé avant tout acte ajouté par la recherche) ;
- pour définir le risque ajouté par la recherche pour les participants.

**2- Définition des risques potentiels provenant de la recherche pour les participants.** La détermination et la précision des risques ajoutés par la recherche sont nécessaires pour :

- définir le niveau de monitoring (A, B, C, D) et le budget nécessaire à sa réalisation ;
- envisager la constitution ou non d'un Comité de surveillance indépendant (CSI) ;
- définir la stratégie d'ouverture des centres ;
- rédiger la grille de vigilance ;
- rédiger avec cohérence les documents de la recherche (protocole, note d'information, document additionnel au CPP).

Cette appréciation du risque induit par la recherche est d'autant plus d'actualité, que, d'une part, la loi « Jardé » (Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine) est basée sur ce principe et permet de distinguer les essais interventionnels à risque minime, et que, d'autre part, le point majeur de la révision de la directive européenne porte sur cette même approche (*risk-based approach*).

### OBTENTION DE L'AGRÈMENT DE TERRAIN DE STAGE D'INTERNAT EN SANTÉ PUBLIQUE

Depuis 2010, le DRCD a obtenu de l'Agence régionale de santé (ARS) l'agrément pour être terrain de stage pour les internes en santé publique (Pr. Sylvie BASTUJI-GARIN, coordinatrice du DES de santé publique). En effet, le DRCD est un terrain de stage particulièrement adapté à tout interne en formation, pour avoir une vue d'ensemble de tous les aspects de la gestion de la recherche clinique qui relèvent de la responsabilité d'un promoteur institutionnel depuis l'instruction, la mise en œuvre et le suivi des projets de recherche clinique. Trois internes se sont donc succédés depuis cet agrément et ont travaillé notamment sur la faisabilité des études, le fonctionnement des comités de surveillance indépendants et la vigilance des essais à faible risque ajouté par la recherche.

### ACTIONS DE FORMATION ET D'ENSEIGNEMENT

Le pôle Promotion (chefs de projets, chefs de projets assistant, coordonnateur) est régulièrement impliqué dans de nombreuses actions de formation interne et externe :

- Ateliers de recherches cliniques (formation interne au DRCD, participation à 7 modules sur 12) ;
- Diplômes universitaires d'enseignement de la recherche : DIU-FIEC ; DIU-FARC ; DIU Chef de projets ; lecture critique d'articles ; recherche sur la personne et éthique appliquée de l'Institut Pasteur ;
- Ecole des hautes études en santé publique (EHESP) ;
- Interventions dans différentes formations de l'AP-HP : séminaire d'accueil des PU-PH nouvellement nommés ; Ecole de management pour les médecins des hôpitaux (EMAMH) ; Centre de formation aux techniques administratives (CFTA),...

### ARCHIVAGE

Depuis 2011, l'archivage des documents a été repris par le service central des archives de l'AP-HP et une phase pilote a été conduite au pôle Promotion pour tester et valider le circuit d'archivage et les documents types (check-list, bordereaux de recensement) associés à la procédure d'archivage.

En 2012, la campagne d'archivage a permis :

- au pôle Promotion, d'archiver 183 recherches envoyées dans 64 conteneurs ;
- à quatre URC (Cochin, Saint-Antoine, Mondor, Bicêtre), d'externaliser le passif de leurs archives et de bénéficier de l'archivage jusque là appliqué uniquement au DRCD-Siège. Ceci leur a permis d'archiver 56 recherches envoyées dans 105 conteneurs.

La procédure et les documents associés seront transmis aux URC et à l'AGEPS dans le cadre d'une concertation avant signature et entrée en vigueur pour la prochaine campagne d'archivage de l'été 2013. Ceci devrait permettre aux chefs de projets DRCD-Siège et aux référents projets DRCD-URC de classer et archiver de façon simultanée et complémentaire les documents générés dans un projet de recherche.

### Révision de la législation relative à la recherche clinique : le rôle du pôle Promotion

- Contribution à la révision de la législation relative aux recherches impliquant la personne humaine (Proposition de loi « Jardé »)

L'expertise du Pôle promotion a été essentielle tout au long du parcours parlementaire de la loi « Jardé ». Elle a été mise à profit pendant la phase de concertation (interaction avec la CPI, auditions par les parlementaires, entretiens à la DGS, action au sein du cabinet du ministre de la santé, etc.) ainsi que pendant la phase de rédaction finale de ce texte par Olivier Jardé.

Ainsi, nous avons proposé de nombreux amendements qui tenaient compte des difficultés spécifiques à la recherche académique telles que l'inscription des protocoles dans la typologie de la recherche créée par la loi de 2004, le recueil du consentement du deuxième titulaire

### DÉMARCHE QUALITÉ, ANALYSE DES PROCESSUS ET MISE EN PLACE DE LA GESTION ÉLECTRONIQUE DE DOCUMENTS

L'ensemble du pôle Promotion est particulièrement impliqué dans la démarche de qualité et la refonte du Système d'information Recherche (SIR) qui visent à harmoniser et améliorer les pratiques au sein de l'ensemble du DRCD (Siège et URC). Ainsi, les CP et CPA sont amenés à participer et apporter leur expertise « métier » dans les différentes phases de cette réorganisation en contribuant à de nombreux groupes de travail et notamment dans la mise en place d'une gestion électronique de documents (GED) dont le déploiement et la phase de mise en œuvre pour un périmètre pilote ont débuté début 2013. Ces missions transversales, qui s'adjoignent à leurs missions de CP ou CPA, se révèlent riches en échanges constructifs et positifs avec les collaborateurs réguliers des équipes projets.

### INFORMATION POUR LES INVESTIGATEURS DE PHRC

Après une interruption en 2012, notamment en raison du calendrier tardif de la circulaire ministérielle du PHRC, les réunions d'information pour les investigateurs lauréats d'un PHRC seront reconduites et ainsi proposées et recommandées aux investigateurs dont le projet a été retenu au PHRC 2013 (national ou interrégional). L'objectif de ces réunions est d'informer les investigateurs sur les points clefs et les délais de l'instruction, le rôle du promoteur mais aussi leurs responsabilités en tant qu'investigateurs. Il sera notamment fait un rappel sur les obligations légales et les sanctions pénales encourues par un investigateur ne respectant pas la législation en vigueur mais aussi sur la valorisation de leurs recherches et sur les nouvelles conditions de versement des tranches de financement des projets, versement conditionnel à l'avancée des recherches.

### CLÔTURE DES ÉTUDES ET ARCHIVAGE

Nous poursuivons cette année l'effort entrepris pour clôturer les études pour lesquelles le suivi des patients et le monitoring sont terminés mais dont certains documents réglementaires ou administratifs n'ont pas été transmis au pôle Promotion. Ce travail nécessite la collaboration de l'ensemble des structures du DRCD (Siège et URC) mais aussi des investigateurs. En effet pour pouvoir clôturer et archiver les études terminées, il est nécessaire de récupérer le rapport final et/ou la publication princeps, les documents de clôture des sites investigateurs, l'ensemble des consentements. L'archivage des études sera poursuivi cette année pour le DRCD-Siège et étendu aux URC souhaitant externaliser leurs archives. La campagne d'archivage a généralement lieu au mois d'août.

### ARRÊT DES ÉTUDES EN DÉFAUT D'INCLUSION

Nombre d'études sont en défaut d'inclusion, c'est-à-dire qu'elles présentent un retard conséquent sur le nombre prévisionnel de patients devant participer à la recherche. Les causes de ces retards sont analysées conjointement avec l'investigateur-coordonnateur et les URC afin d'engager des actions correctrices. Des objectifs en termes de nombre de patients inclus sont fixés dans des délais compatibles avec la recherche, délais au-delà desquels la recherche sera poursuivie ou arrêtée en fonction de l'effet généré par les solutions ainsi mises en place.

de l'autorité parentale dans le cadre des recherches en pédiatrie, l'information individuelle et le recueil du consentement dans le cadre des recherches en épidémiologie interventionnelle, l'infaisabilité des protocoles en situation d'urgence vitale immédiate, l'hétérogénéité des avis des CPP, etc. Ces propositions ont été pour la plupart adoptées.

Ainsi la loi Jardé, promulguée en mars 2012, revient sur la typologie de la recherche. Elle identifie trois catégories de recherches selon le niveau de risque et de contrainte encourus par la personne qui s'y prête :

- Catégorie 1 : Recherches interventionnelles qui comportent des risques et contraintes supérieurs aux risques et aux contraintes minimales. Elles correspondent aux recherches « biomédicales » actuelles. Les dispositions qui régissent ces recherches n'ont pratiquement pas été modifiées.
- Catégorie 2 : Recherches qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales et qui ne portent pas sur un médicament. Elles englobent, outre les recherches « portant sur les soins courants » actuelles, certaines recherches biomédicales à condition que le risque et la contrainte ajoutés par ces dernières soit minimales.
- Catégorie 3 : Recherches non interventionnelles.

S'agissant des règles d'information et de consentement en pédiatrie, la loi revient sur les conditions permettant l'inclusion d'un mineur avec le consentement du seul titulaire de l'autorité parentale présent en supprimant certaines conditions bloquantes. Toutefois, afin de garantir la protection des mineurs, la loi n'autorise cette dérogation qu'à la condition que le risque et la contrainte soient minimales.

S'agissant des recherches en épidémiologie interventionnelle, la loi prévoit des dispositions spécifiques pour ce type de recherche : dérogation au consentement et possibilité de prévoir dans le protocole l'information collective des personnes à condition que le risque et la contrainte encourus par celles-ci soient minimales.

La loi introduit une nouvelle situation : les recherches en situation d'urgence vitale immédiate, en autorisant le début de la recherche sans le consentement préalable de la famille ou de la personne de confiance, même si elles sont présentes.

La loi simplifie aussi les dispositions concernant les collections d'échantillons biologiques humains et la recherche en génétique.

Enfin, la loi crée une Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine chargée de la coordination, de l'harmonisation et de l'évaluation des pratiques des comités de protection des personnes. Dans l'attente de son décret d'application prévu pour 2013, la loi Jardé n'est pas en vigueur.

#### • Contribution à la révision des textes européens et internationaux

La coordination du pôle Promotion joue un rôle actif également dans le processus de révision législative de la directive relative aux essais cliniques de médicaments (directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001).

Elle est notamment impliquée dans les actions menées en ce sens au niveau européen (conférences, tables rondes, communications, etc.) et a répondu, en tant que membre de la CPI, à la consultation publique relative à la révision de la directive lancée par la Commission européenne en octobre 2009.

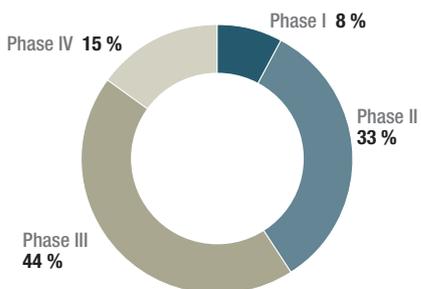
Elle participe également aux groupes de travail internationaux qui réfléchissent à l'élaboration de recommandations sur la conduite des essais selon une approche basée sur le risque et sur la révision de la législation en ce sens : *European Forum for good clinical practice* (EFGCP) et OCDE.

Dans ce contexte, l'accent est mis sur la valorisation de l'expérience du DRCD en matière d'approche basée sur le risque : la grille de classification des recherches biomédicales en fonction de 4 niveaux de risques appliquée par le DRCD depuis 2003 et le monitoring adapté au niveau de risque. Cette expérience a fait l'objet de plusieurs échanges et communications au niveau national et européen.

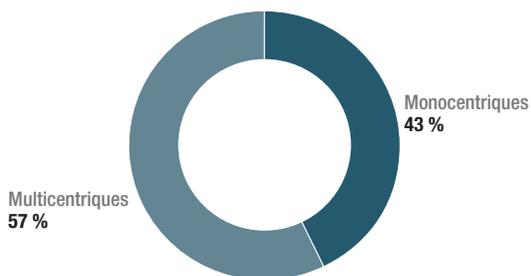
Nos propositions ont tenu compte de l'articulation possible entre la loi Jardé et le texte européen.



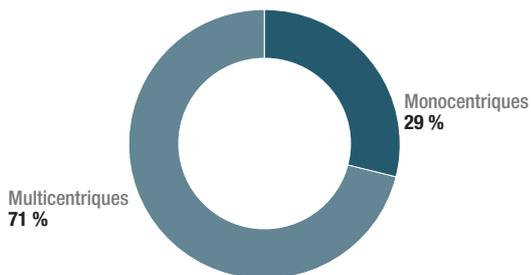
### Répartition des projets de recherche sur le médicament en cours en 2012 par phase de recherche



### Répartition des projets de recherche en cours en 2012 mono ou multicentriques

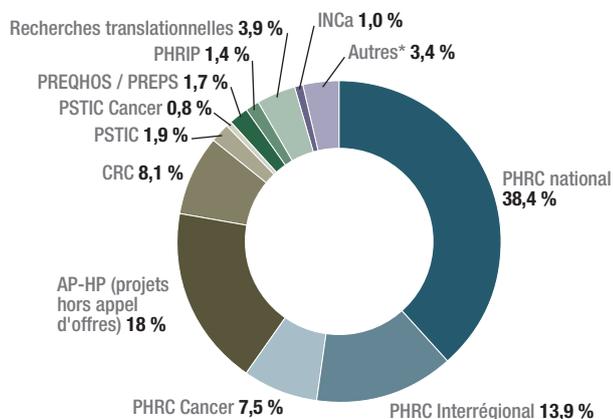


### Répartition des projets de recherche biomédicale (RBM) en cours en 2012 mono ou multicentriques



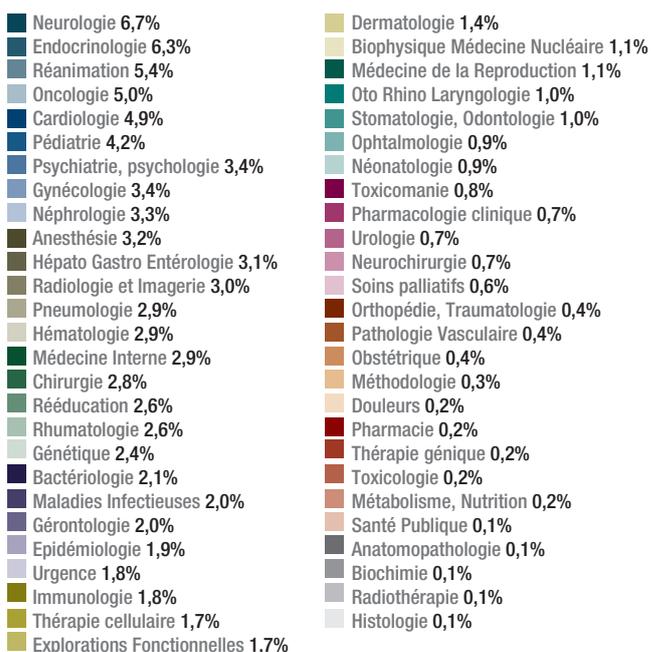
Une majorité des essais du DRCD sont des essais multicentriques, notamment les recherches biomédicales dont 71% comprennent plusieurs centres investigateurs.

### Répartition des projets de recherche en cours en 2012 par type de financement



\* Autres : Booster d'Innovation ; recherche sur la recherche ; Appel à projet « Soins Courants » ; Fonds d'amorçage de biothérapie ; GERMED,...

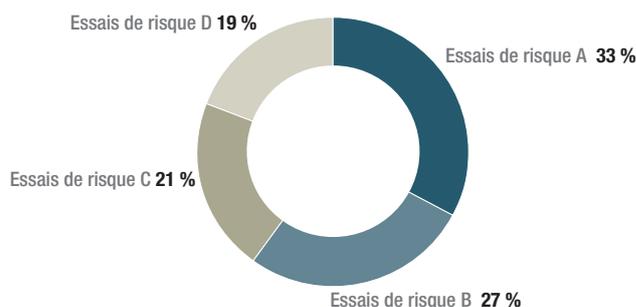
### Répartition des projets de recherche en cours en 2012 par thématique de recherche (1<sup>ère</sup> thématique affectée)



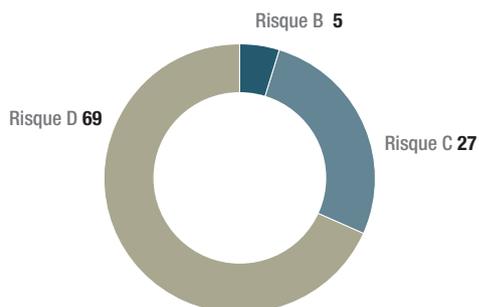
### Méthodologie des projets de recherche en cours en 2012 (recherches biomédicales et recherches en soins courants)

Contrôlée randomisée	264
Contrôlée randomisée avec placebo	74

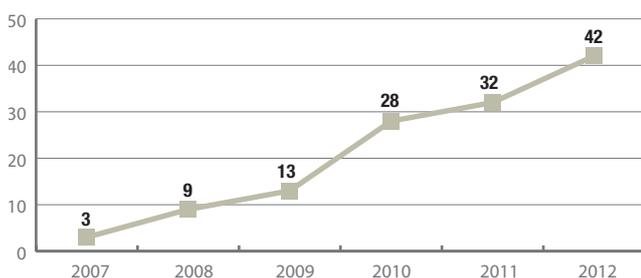
### Répartition des projets de recherche en cours en 2012 selon la classification du risque



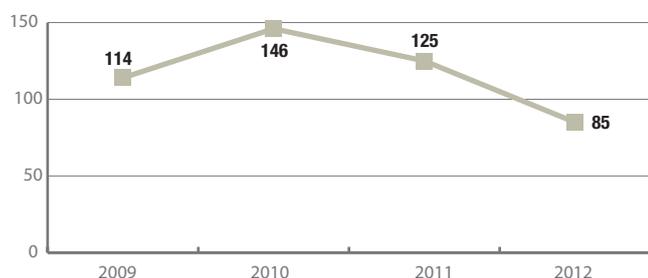
Nombre de projets de recherche biomédicale en cours en 2012 avec DSMB (Data Safety Monitoring Board : Comité de surveillance interdépendant [CSI])



### Evolution du nombre de réunions de DSMB



### Nombre d'essais clôturés



### Activité réglementaire

	Soumission 2012	Proportion d'études avec une MS
ANSM	73	29%
CPP	75	23%

En 2012, 73 et 75 études ont été soumises respectivement à l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) et aux Comités de protection des personnes (CPP). Parmi ces recherches, 29% (ANSM) et 23% (CPP) ont nécessité une demande de modification substantielle (MS) la même année auprès de l'autorité concernée.

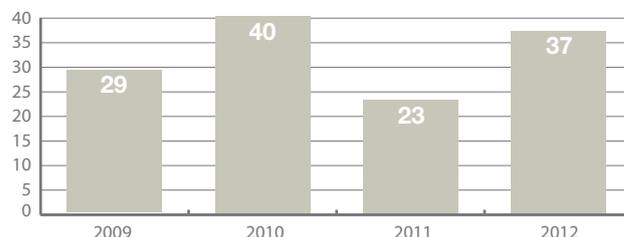
	Autorisation et avis en 2012	avec 1er inclus en 2012
ANSM + CPP	55	23

En 2012, 55 études ont été autorisées par les 2 autorités compétentes, dont 23 ont inclus le 1<sup>er</sup> patient la même année.

## PROJETS GIRCI ILE-DE-FRANCE

Le DRCD se porte promoteur ou gestionnaire des études financées par un PHRC interrégional des investigateurs de l'AP-HP mais aussi, dans le cadre du GIRCI, de certains investigateurs d'Ile-de-France hors AP-HP.

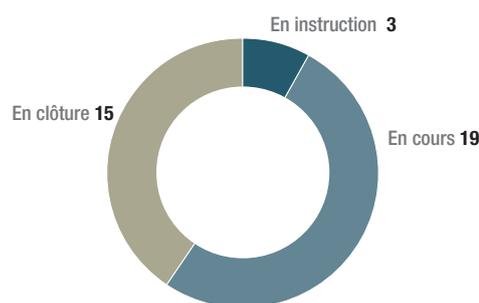
### Evolution du nombre de projets, à promotion ou gestion AP-HP, issus d'investigateurs des établissements d'Ile-de-France, hors AP-HP



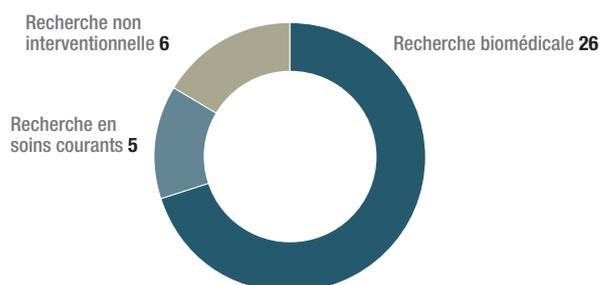
### Nombre d'essais par établissements impliqués en 2012

Etablissement	Total
CHI Poissy-Saint-Germain	9
CHI de Creteil	5
CH de Versailles	4
CHS Sainte-Anne - Paris	3
Institut Gustave Roussy - Villejuif	3
Institut Mutualiste Montsouris - Paris	3
CH d'Argenteuil	2
Hôpital Foch	2
CH Sud-Francilien - Corbeil - Essonnes	1
CH de Meaux	1
Centre René Huguenin - Saint-Cloud	1
CH de Saint-Denis	1
Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph - Paris	1
Maison Médicale Jeanne Garnier - Paris	1
<b>Total</b>	<b>37</b>

### Statut des projets



### Typologie des recherches



# Pôle Promotion internationale

**Responsable :** Thérèse NGOUÉ  
**Localisation :** Hôpital Saint-Louis

## Missions

- > Assurer l'interface entre l'AP-HP et les différentes organisations européennes et internationales : *European Science Foundation (ESF), European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN), National Institute of Health (NIH), Medical Research Council (MRC)*...
- > Assurer l'instruction administrative, technico-réglementaire, logistique et financière ainsi que le suivi de la vigilance et du contrôle qualité :
  - des projets internationaux dont l'AP-HP assure la promotion internationale ;
  - des projets issus des appels à projets européens, financés par les fonds de la Commission européenne (PCRD, DG Sanco...);
  - des projets internationaux multilatéraux dont l'AP-HP assure la promotion nationale.
- > Apporter une expertise technique sur chaque projet international, ceci en collaboration avec l'AGEPS, le pôle Vigilance et l'Office du transfert de technologie et des partenariats industriels (OTT&PI) du DRCD. Cette expertise permet de proposer la logistique la mieux adaptée aux circuits réglementaire, pharmaceutique et de vigilance dans les différents pays, de l'Union européenne ou hors de celle-ci.
- > Coordonner avec les interlocuteurs locaux de chaque pays, les soumissions des dossiers de demande d'autorisation d'essais cliniques (ainsi que les modifications substantielles) aux autorités compétentes et comités d'éthiques.
- > Veiller à l'application de la nouvelle directive européenne pour les soumissions dans les différents pays, de l'Union européenne ou hors de celle-ci.
- > Sélectionner et coordonner les activités des prestataires externes : *Clinical Research Organisation (CRO)* pharmaceutique, *CRO* pharmacovigilance, *CRO* internationales, assurances hors France...

## Présentation

Le pôle Promotion internationale du DRCD a été créé en juin 2009 afin de développer la dimension internationale de la recherche clinique à l'APHP.

Ce pôle est, en particulier, une aide aux investigateurs pour :

- mener leurs recherches à l'échelle internationale ;
- développer les échanges entre cliniciens ;
- réaliser des recherches sur les thématiques prioritaires et sur les maladies rares ;
- assurer à l'AP-HP une position de leader internationale comme promoteur institutionnel.

Le pôle Promotion internationale est sous la responsabilité de Thérèse NGOUE, Pharmacien, chargé de mission, dont le rôle est :

- de coordonner et d'organiser l'activité de l'équipe projet ;
- d'apporter des conseils et une expertise auprès des URC et des investigateurs dans le montage des protocoles européens et internationaux en ce qui concerne les circuits technico-réglementaire, pharmaceutique et de vigilance ;
- de collaborer avec le pôle Affaires européennes, l'AGEPS, l'OTT&PI et le pôle Vigilance afin de proposer sur chaque projet européen et international la logistique la mieux adaptée aux circuits réglementaire, pharmaceutique et de vigilance ;
- d'assurer l'encadrement de l'équipe projet qui est composée de :  
Philippe GALLULA, chef de projet ;  
Eunice NUBRET, chef de projet ;  
Maud JACUBERT, chef de projet ;  
Emmanuelle de MAGONDEAU, chef de projet assistant faisant fonction de chef de projet.

L'équipe projet assure la prise en charge des projets internationaux issus :

- soit des appels à projets ministériels : Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) national et interrégional, appels à projets INCa ;
- soit des appels à projets européens : Programme cadre de recherche et de développement (PCRD), programme de santé publique (DG Sanco...);
- mais également des demandes de promotion hors appels d'offres ayant leurs financements propres.

Les axes de recherche concernent toutes les thématiques cliniques confondues portant sur un produit de santé (médicament, dispositif médical) ou un produit apparenté (thérapie cellulaire, thérapie génique) ainsi que des recherches non interventionnelles (observationnelles avec ou sans collection biologique, sur données) dans le cadre d'investigations cliniques à l'échelle internationale.

L'instruction et le suivi d'un protocole à l'échelle internationale présente un certain nombre de contraintes et de spécificités, en particulier :

- **Financière** : une contrainte majeure de la promotion internationale est celle de son financement. En effet, la promotion internationale d'un protocole nécessite un budget plus conséquent par rapport à une promotion à l'échelle nationale. De plus, compte tenu de la complexité des circuits, le respect du code des marchés publics pour le promoteur institutionnel constitue une difficulté supplémentaire.
- **Technico-réglementaire** : les éléments constituant les dossiers de demande d'autorisation d'un protocole doivent être soumis aux autorités compétentes et comités d'éthique selon la réglementation de chaque pays. De plus, des contrats de collaboration avec les différents pays concernés et les prestataires de services sont également nécessaires.
- **Assurance** : l'assurance responsabilité civile du promoteur présente un coût élevé et plus particulièrement les frais d'assurance des patients hors de l'hexagone.
- **Pharmacovigilance** : il est nécessaire de déclarer à l'Agence européenne du médicament (EMA) les événements indésirables graves inattendus (EIGI = SUSAR) via son site Eudravigilance. Il en est de même pour la déclaration de ces SUSAR ainsi que l'envoi des rapports annuels de sécurité (RAS) aux autorités compétentes et comités d'éthique de chacun des pays participants. De plus, il est souhaitable d'uniformiser les circuits de pharmacovigilance et de centraliser tous les événements indésirables graves sur un site déterminé.
- **Pharmaceutique** : la distribution des produits pharmaceutiques est réalisée dans les pharmacies locales de chaque pays, soit directement par les laboratoires pharmaceutiques concernés, soit par des sociétés prestataires de services.
- **Qualité** : le respect des normes et des référentiels internationaux est particulièrement prégnant : *International Conference of Harmonization (ICH)*, Bonnes pratiques cliniques (BPC) et Bonnes pratiques de fabrication (BPF). Ceci afin d'optimiser la qualité et la reproductibilité des données dans tous les pays.
- **Linguistique** : l'ensemble des documents doit être rédigé en langue anglaise. La note d'information, le formulaire de consentement du patient et l'étiquetage des produits pharmaceutiques doivent eux être traduits dans les langues locales de chaque pays participant.

## FAITS MARQUANTS EN 2012

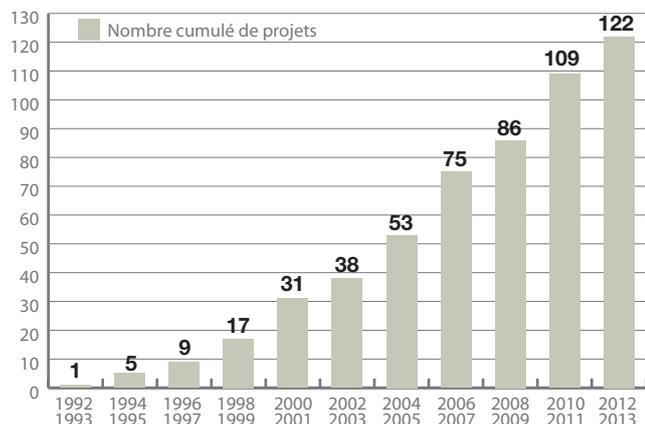
Réorganisation de l'activité de l'équipe projet : suppression du binôme CP/CPA (Chef de projet / Chef de projet assistant). La répartition de la totalité des projets s'effectue en attribuant des portefeuilles par domaine de compétences. Cette répartition permet d'optimiser les ressources du pôle et d'obtenir une meilleure fluidité au niveau du travail de l'équipe projet.

Prise de promotion par l'AP-HP de plusieurs protocoles financés dans le cadre du 7<sup>ème</sup> PCRD et coordonnés par l'Inserm.

Mise en place d'une réunion mensuelle entre le pôle Promotion internationale et le pôle Affaires européennes, afin de mieux coordonner le flux de projets issus des appels à projets européens.

A la demande de la Direction Générale, un état des lieux sur la recherche internationale au DRCD a été réalisé et confirme bien une montée en charge de protocoles internationaux gérés et/ou suivis au DRCD (Cf. graphique ci-dessous).

Evolution de la gestion de projets internationaux au DRCD (période 1992-2012)



Deux nouveaux Chefs de projets ont intégré le pôle Promotion internationale en remplacement de deux autres Chefs de projets qui ont rejoint d'autres institutions.

**PEITHO** : 1<sup>er</sup> PHRC national à visée internationale, promu par l'AP-HP et coordonné par le Pr. MEYER (HEGP), intégrant 12 pays européens. Le recrutement des patients a été atteint 1 000 patients inclus en 5 ans. Présentation au congrès européen de cardiologie.

**EURONET** : essai clinique coordonné par le Pr. LANDMAN-PARKER et pour lequel deux mesures d'urgence de sécurité concernant des faits nouveaux ont été mises en place selon la procédure de l'ANSM. Les faits nouveaux font suite aux conclusions d'une analyse intermédiaire montrant l'équivalence d'efficacité entre les deux bras de randomisation, d'où la décision du promoteur de supprimer le tirage au sort. La deuxième mesure concerne la modification du traitement des patients récemment inclus dans un des groupes (TG1) de l'essai.

Coopération avec la République populaire de Chine : le Pôle promotion internationale a apporté son expertise sur les protocoles internationaux dans le montage du protocole Huang-Kui.

## DOSSIERS PRIORITAIRES EN 2013

Coordonner le suivi administratif et technico-réglementaire, la logistique, la vigilance et le contrôle qualité des projets internationaux et européens promus ou gérés par l'AP-HP, en lien avec les URC : PEITHO, EPO-TBI, GLUCOHEP, ADJIUVO, €PERS, APL 2006, EURONET, H10, PT-1, EUROPAC, FETO-1, €NEUROSISS, €SAFE-T, €TRANSEURO observationnel, SEZARY...

Prise en charge, sur le plan technico-réglementaire et logistique, de nouvelles études européennes et internationales : €TRANSEURO imagerie, €MICHELANGELO, CALL-FB, €DIABIL-2, €BAMI, €NANOATHERO, €STOP, €METACARDIS, PEXIVAS, €OPTIMISTIC, €SOPHIA, CRC TACTHPED, ADHERENCE-SLE ; GRAALL 2013, FETO-2,...

Sensibiliser tous les acteurs de la recherche de l'AP-HP aux contraintes liées à la conduite d'un essai à l'échelle internationale.

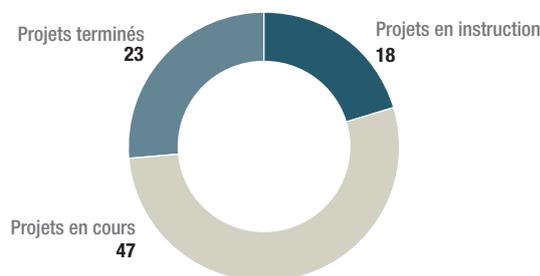
Assurer une vision exhaustive des protocoles internationaux de recherches conduits au sein de l'AP-HP.

Contribuer au développement des actions de coopération avec la République populaire de Chine et la Tunisie par le biais de la promotion internationale de protocoles de recherche.

Collaborer avec le pôle Affaires européennes, l'OTT&PI et le pôle Affaires juridiques dans le montage des futurs projets financés par la Commission européenne.

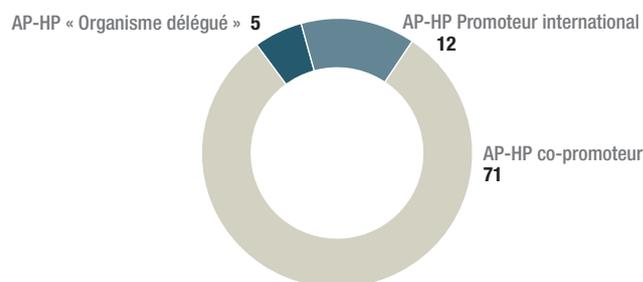
## CHIFFRES CLEFS 2012 :

> 88 PROTOCOLES INTERNATIONAUX ACTIFS AU DRCD EN 2012 DONT :



> STATUT DE L'AP-HP DANS LE CADRE DE CES PROTOCOLES INTERNATIONAUX :

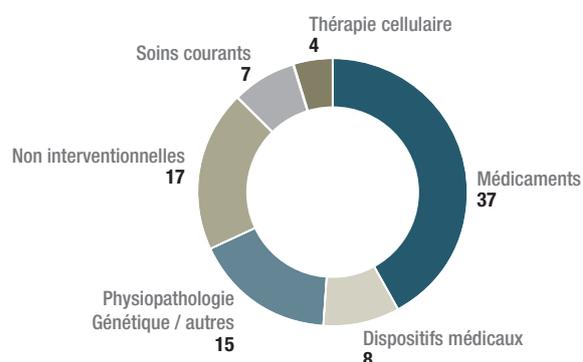
- **12 projets « AP- HP Promoteur international »** : dans ces projets, l'AP-HP est promoteur unique pour tous les pays concernés par la recherche ;
- **5 projets « AP- HP Organisme délégué »** : dans ces projets, la délégation porte sur des missions particulières pour les centres français (ex : réglementaire, assurance, recrutement des patients, suivi des inclusions, monitoring...) ;
- **71 projets « AP-HP Promoteur uniquement pour la France (Co-promotion) »** : dans ces projets, il y a un promoteur par pays d'une recherche se déroulant simultanément dans plusieurs pays.



> RÉPARTITION DES 88 PROTOCOLES INTERNATIONAUX SELON LES TYPES DE RECHERCHES :

- 64 Recherches biomédicales, dont :
  - 37 médicaments ;
  - 4 thérapies cellulaires ;
  - 8 dispositifs médicaux ;
  - 15 physiopathologie / génétique / autres.
- 17 Recherches non-interventionnelles ;
- 7 Recherches en soins courants.

88 projets internationaux suivis en 2012



## PROTOCOLES INTERNATIONAUX ET PAYS IMPLIQUÉS

### AP-HP PROMOTEUR INTERNATIONAL

	PEITHO	ATOLL	APL 2006	CALL-FB	GRAALL 2013	ARCADIA	MIG-HD	SHARE	STRASS	VPP	SENTIBRAS
Allemagne	X	X									
Autriche	X	X									
Belgique	X		X	X	X	X	X				
Espagne	X	X									
France	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Grèce	X										
Hongrie	X										
Italie	X										
Monaco									X	X	X
Pologne	X										
Portugal	X										
Roumanie	X										
Serbie	X										
Slovénie	X										
Suisse	X		X		X						
Mexique	X										
Israël	X										
Tunisie								X			
Etats-Unis		X									

### AP-HP COORDONNATEUR DE 3 PROJETS EUROPÉENS (7ÈME PCRD)

	SAGHE (Pr. Carel, H. Robert Debré)	FLIP (Dr Ratziu, H. Pitié-Salpêtrière)	DIABII-2 (Pr. KLATZMAN, H. La Pitié-Salpêtrière)
Allemagne	X		X
Autriche		X	
Belgique	X		
Danemark		X	
Espagne		X	
France	X	X	X
Pays-Bas	X	X	
Italie	X	X	
Suède	X		
Suisse	X	X	X
Royaume-Uni	X	X	X

# Pôle Vigilance

**Responsable :** Valérie ACAR  
**Adjointe :** Hélène BROCVIELLE  
**Localisation :** Hôpital Saint-Louis

## Missions

- > **Evaluer :**
  - tous les événements indésirables<sup>1</sup> graves rapportés par les investigateurs et survenant au cours des recherches biomédicales (RBM) promues par l'AP-HP (ce qui inclut l'évaluation de la gravité et du lien de causalité entre l'événement indésirable et la recherche) ;
  - le caractère inattendu des effets indésirables<sup>2</sup> graves (EIG).
- > **Déclarer, pour les essais portant sur un médicament, dans les délais réglementaires, les EIG inattendus :**
  - à Eudravigilance (base européenne de pharmacovigilance centralisant les observations d'EIG issues de la notification spontanée et les observations d'EIG inattendus provenant des essais cliniques interventionnels portant sur un médicament) ;
  - aux autorités compétentes des pays dans lesquels se déroule l'essai (ANSM pour la France) ainsi qu'aux comités de protection des personnes (CPP).
- > **Déclarer, dans les délais réglementaires, aux autorités compétentes ainsi qu'au CPP, pour les essais portant sur un dispositif médical (DM), les événements indésirables graves susceptibles d'être liés à un DM et/ou à son geste de mise en œuvre.**
- > **Déclarer, dans les délais réglementaires, aux autorités compétentes ainsi qu'au CPP, pour les recherches biomédicales hors produit de santé (HPS), les EIG inattendus.**
- > **Transmettre aux autorités compétentes, ainsi qu'aux investigateurs concernés, toute information susceptible d'affecter la sécurité des personnes se prêtant à une recherche.**
- > **Assurer la traçabilité des formulaires de notification d'événements indésirables graves reçus : réception, numérisation, enregistrement dans la base de données de vigilance (logiciel ES1-Safety Manager®), archivage.**
- > **Rédiger à l'attention des autorités compétentes et du CPP concerné, un rapport annuel de sécurité (RAS)<sup>3</sup> pour toute recherche biomédicale ou un DSUR<sup>4</sup> (Development Safety Update Report) pour les RBM portant sur un médicament.**
- > **Exercer une veille sur les alertes de vigilance effectuées par les autorités compétentes.**
- > **Répondre à toute question relative à la vigilance des essais cliniques.**
- > **Participer à la formation du personnel, à la démarche qualité du DRCD-siège et aux réseaux de vigilance.**
- > **Par délégation d'activités et dans le cadre du Groupement interrégional de recherche clinique et d'innovation (GIRCI) d'Ile-de-France, prendre en charge la vigilance de certains essais cliniques promus par les établissements membres du GIRCI.**

## Présentation

Le pôle Vigilance s'organise autour de trois secteurs d'activités :

- le premier est assuré par les gestionnaires d'études cliniques qui réceptionnent, numérisent, diffusent et archivent des formulaires de notification des événements indésirables graves ;
- le deuxième est dédié essentiellement à la saisie des événements indésirables graves dans la base de données de vigilance ;
- le troisième est axé sur l'évaluation des données de sécurité.

Le pôle Vigilance collabore tout particulièrement avec les pôles Promotion, Promotion internationale, Qualité - Gestion des Risques, Système d'information de la recherche et Affaires juridiques du DRCD-siège ainsi qu'avec les URC.

Au 31 décembre 2012, il est composé de 15 personnes.

- Le premier secteur d'activité comprend 2 personnes.
- Le deuxième comprend 6 gestionnaires de données de vigilance.
- Le troisième comprend 5 pharmaciens et 1 médecin.

1. Événement indésirable = toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche. Cet événement est qualifié de « grave » s'il entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap important ou durable, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale.

2. Effet indésirable = tout événement indésirable dû à la recherche.

3. Rapport annuel de sécurité = rapport rédigé annuellement et ayant pour objectif de décrire de façon concise toute information nouvelle de sécurité pertinente pour le (ou les) essai(s) clinique(s) concerné(s) et d'évaluer la sécurité des personnes qui se prêtent à ces essais.

4. DSUR = nouveau format standard des rapports annuels de développement et de sécurité des essais cliniques portant sur des médicaments dans les zones ICH (Europe, Etats-Unis et Japon).

## FAITS MARQUANTS EN 2012

Restructuration du pôle Vigilance et mise en place d'une politique de professionnalisation continue des équipes :

- élaboration de l'organigramme ;
- mise à jour des fiches de fonction ;
- regroupement des équipes sur un même lieu ;
- mise en place d'une continuité de service et d'une gestion de portefeuilles d'études par binôme évaluateur/gestionnaire de données de vigilance ;
- désignation de référents pour responsabiliser le personnel sur une thématique particulière (ex. : médicament de thérapie innovante, codage MedDRA, dispositifs médicaux, assurance-qualité, etc.) ;
- recrutements :
  - 1 gestionnaire d'études cliniques (remplacement) ;
  - 5 gestionnaires de données de vigilance (2 remplacements) ;
  - 5 évaluateurs dont 4 pharmaciens et 1 médecin (3 remplacements).
- rattachement et gestion du personnel médical à l'AGEPS - pôle établissement pharmaceutique avec une imputation budgétaire sur le budget du DRCD-siège.
- formations réalisées : MedDRA, logiciel de gestion des données de vigilance, certification Eudravigilance, recherche clinique.

Mise en place d'un archivage centralisé des formulaires de notification d'événements indésirables graves.

Participation d'un membre du pôle Vigilance aux réunions du Comité de surveillance indépendant (CSI) constitué pour une recherche donnée et mobilisé par le référent-projet du DRCD-siège.

Mise en place de la rédaction des DSUR.

Amélioration de la qualité des données de vigilance : revue de plus de 3000 formulaires de notification d'événements indésirables graves (imputabilité promoteur, codage MedDRA et narratifs standardisés) dans le cadre de publications scientifiques, de réunions des membres du CSI, ou encore de réconciliations de bases (clinique et vigilance).

Engagement de la démarche qualité :

- Trois procédures opératoires standardisées rédigées :
  - Circuit des formulaires de notification d'événements indésirables graves ;
  - Modalités d'évaluation du caractère attendu/inattendu des EIG ;
  - Convention de codage MedDRA.
- Neuf documents-types rédigés ou mis à jour :
  - Formulaires de notification d'événements indésirables graves adaptés à la qualification de la recherche (RBM Médicament, RBM DM et RBM HPS) ;
  - Imputabilité promoteur (RBM Médicament, RBM DM et RBM HPS) ;
  - Demande d'informations complémentaires et tableau de relance mensuelle ;
  - Message destiné à l'investigateur « Respect des délais réglementaires de notification par l'investigateur » ;
  - Paragraphes-types en anglais sur la vigilance.
- Adaptation des grilles de notification des événements indésirables graves au risque ajouté par la recherche.
- Standardisation des modalités de transmission des formulaires de notification des événements indésirables graves aux firmes pharmaceutiques et établissement de conventions-types en lien avec le pôle Affaires juridiques.
- Participation à une visite de conformité d'un centre investigateur.
- Standardisation et sécurisation de l'archivage.

Expression des besoins et rédaction d'un cahier des charges en vue d'acquies en 2013 un nouveau logiciel de gestion des données de vigilance adapté aux essais cliniques en partenariat avec le pôle Système d'information de la recherche.

Le réseau vigilance DRCD-URC s'est réuni 3 fois en 2012. Il a permis :

- de proposer un nouveau modèle-type de formulaires de notification d'événements indésirables graves adaptés à la qualification de la recherche ;
- de mettre en place un contrôle de cohérence par les URC des données issues du formulaire de notification des EIG (identification patient, centre, bras de randomisation) à réception de celui-ci par courriel ;
- d'améliorer la réponse par les investigateurs aux demandes d'informations complémentaires générées par le pôle Vigilance ;
- de faciliter la récupération des données de la recherche en vue de l'élaboration des RAS et des DSUR.

## DOSSIERS PRIORITAIRES EN 2013

Mise en place d'un nouveau circuit des formulaires de notification d'événements indésirables graves, avec réalisation dès réception, des activités de saisie, d'évaluation et de contrôle de cohérence en temps réel.

Poursuite de la démarche qualité :

1. Elaborer de nouvelles procédures et/ou améliorer les procédures existantes ;
2. Evaluer la connaissance en assurance qualité du personnel du pôle.

Mise en place d'un tableau de bord du pôle Vigilance permettant un suivi d'indicateurs d'activité détaillés et la réalisation de bilans d'activité mensuels.

Acquisition d'un logiciel de gestion des données de vigilance :

- permettant d'éditer les documents réglementaires (line listing, summary tabulation) nécessaires aux rapports annuels de sécurité ;
- permettant la télétransmission à l'agence européenne des médicaments (EMA) sous la forme de fichier XML des suspicions d'EIG inattendus pour les recherches biomédicales portant sur un médicament ;
- fiabilisant la saisie des données de vigilance (recherche automatisée de doublons, génération automatisée de narratifs) ;
- disposant d'alertes pour respecter les délais réglementaires de déclaration auprès des autorités compétentes.

## PROJETS ORIENTÉS GIRCI

Le pôle Vigilance participe au groupe de travail de réflexion sur la vigilance et la sécurité des essais (REVISE) de la Fédération hospitalière de France (FHF).

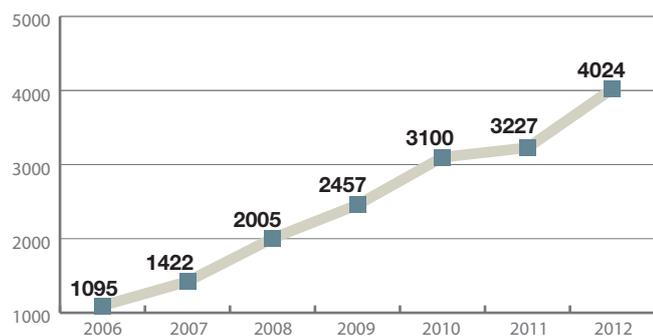
Le pôle Vigilance a pris en charge en 2012 la vigilance d'un essai clinique intitulé « SCOPE 1 » promu par le Centre Chirurgical Marie Lannelongue (Le Plessis-Robinson) et portant sur un dispositif médical.

Dans le cadre de la convention GIRCI, un évaluateur sera recruté au sein du pôle Vigilance en 2013. Il prendra en charge la vigilance de plusieurs essais cliniques promus par des établissements de santé d'Ile-de-France.

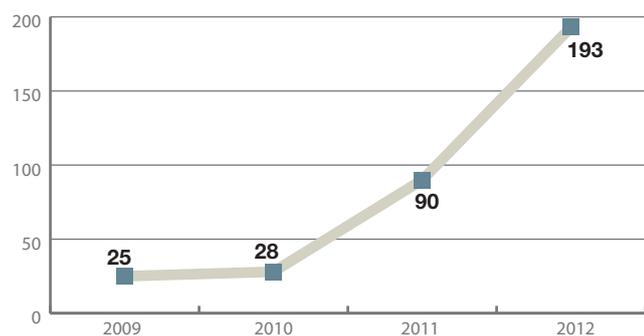
## CHIFFRES CLEFS

- **4 024** formulaires de notification d'événements indésirables graves évalués.
- **193** déclarations d'EIG transmises aux autorités de santé.
- **150** RAS rédigés et transmis aux autorités compétentes dont **7** DSUR.
- **1 075** alertes et autres informations relatives à la vigilance gérées.

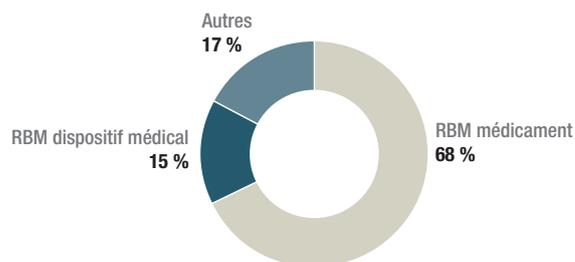
Nombre de formulaires de notification d'événements indésirables graves évalués par an au Pôle Vigilance



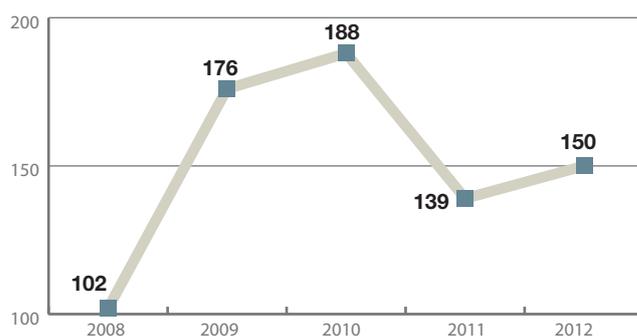
Nombre total de déclarations d'EIG transmises aux autorités compétentes



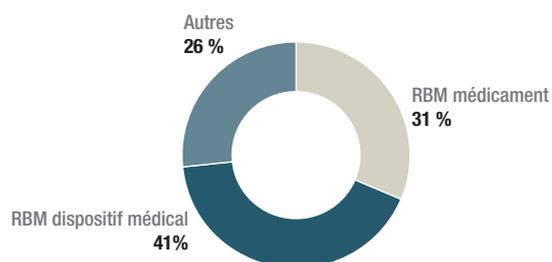
Répartition des formulaires de notification d'événements indésirables graves reçus en 2012 selon la qualification de la recherche



Nombre de rapports annuels de sécurité (RAS/DSUR) rédigés et envoyés par an aux autorités compétentes par le pôle Vigilance



Répartition des déclarations d'EIG transmises aux autorités compétentes en 2012 selon la qualification de la recherche



# Pôle Qualité

## Gestion des Risques

Responsable : Patricia PASTOR  
Localisation : Hôpital Saint-Louis

### Missions

#### Promouvoir une démarche qualité conforme à un système de management de la qualité de type ISO 9001

##### > Coordonner l'approche processus du DRCD :

- Périmètre : promouvoir ou gérer les recherches AP-HP.

##### > Gérer l'assurance qualité des recherches :

- Assurer la veille réglementaire ;
- Assurer une expertise recherche clinique, qualité et réglementaire des recherches promues ou gérées à l'AP-HP ;
- Maîtriser le système documentaire du DRCD :
  - Gérer le cycle de vie des documents qualité du DRCD :
    - Recueillir les besoins en document ;
    - Accompagner à l'élaboration ou la mise à jour des procédures et documents liés ;
    - Diffuser les documents (support papier et électronique) ;
    - Conservier et archiver les documents qualité du DRCD.
  - Gérer les outils qualité de la gestion documentaire (GRANIT, réseau informatique interne, les supports papier) ;
  - Assurer la maîtrise d'ouvrage du projet de gestion documentaire du DRCD.
- Assister, conseiller et former les équipes et les utilisateurs :
  - Animer le réseau des référents qualité ;
  - Animer le FORUM ;
  - Assurer des formations universitaires ;
  - Participer aux formations des personnels du DRCD.

##### > Contrôler la qualité des recherches :

- Contrôler la qualité des processus de randomisation et du maintien de l'insu dans les recherches ;
- Centraliser et mettre à disposition les notifications des autorisations de lieux des groupes hospitaliers de l'AP-HP ;
- Centraliser les engagements internes de conformité à la procédure CNIL MR001 (Méthodologie de référence) pour le traitement de données personnelles mis en œuvre dans le cadre de recherches biomédicales ;

##### > Mesurer, analyser et améliorer la qualité des recherches aux moyens des outils suivants :

- la déclaration des non-conformités ;
- les audits ;
- les contributions à l'évolution des référentiels applicables à la recherche institutionnelle : participations aux groupes de travail de l'ANSM, des DRCl, de la coordination des promoteurs institutionnels, de la CNIL ;
- les contributions à la gestion des réclamations des personnes se prêtant aux recherches de l'AP-HP en lien avec le pôle Affaires juridiques du DRCD et la Direction des affaires juridiques.

### Présentation

Les missions ont été réparties entre les membres de l'équipe de la façon suivante :

- Management du pôle (Patricia PASTOR) ;
- Coordination des audits et inspections, expertise en recherche clinique et validation des randomisations (Patricia PASTOR, recrutement en cours) ;
- Coordination de la démarche qualité ISO 9001, gestion du système documentaire qualité du DRCD et participation aux audits (Patricia PASTOR, Laurence DUBERT, recrutement en cours) ;
- Aide à la gestion du système documentaire (Chloé HERVY) ;
- Gestion des non conformités, aide à l'élaboration des procédures, expertise en qualité recherche (Patricia PASTOR, Marjorie DEZAUX) ;
- Gestion des dossiers de randomisation et de maintien de l'insu, intendance du pôle (Sandra TAVIAN).

Afin de remplir ses missions et d'assurer l'efficacité et l'efficacités de ses actions, le Pôle Qualité – Gestion des Risques (QGR) fonctionne en privilégiant les aspects collaboratifs et participatifs des membres de son équipe.

De part cette organisation, le pôle est en mesure d'apporter conseil et expertise aux différentes sollicitations émanant tant au niveau interne (DRCD-siège), externe (DRCD-URC et investigateurs de l'AP-HP), qu'au niveau Ile-de-France, voire interrégionale par le biais des correspondants qualité des GIRCI.

## FAITS MARQUANTS EN 2012

### > Poursuite de la démarche qualité et gestion des risques du DRCD

La démarche qualité initiée par le DRCD depuis plus de 2 ans vise à obtenir la certification ISO 9001 v 2008. Elle est principalement basée sur une approche processus et implique l'ensemble du personnel du DRCD.

La norme ISO 9001, intitulée « système de management de la qualité » définit des exigences organisationnelles permettant à un organisme d'accroître ses performances par la reproductibilité de la qualité de son (ses) produit(s) ou service(s), la satisfaction de ses clients et une dynamique interne d'amélioration continue.

Le pôle QGR contribue très fortement à ce projet par :

- l'animation de réunion de travail sur les processus métiers du DRCD ;
- la modélisation des processus métiers ;
- la garantie du respect des exigences légales et réglementaires en vigueur pour le nouveau système d'information de la recherche.

### > Participation au comité de direction du projet « Système d'information de la recherche et organisation (SIRO) »

La direction du DRCD, les URC, le pôle Promotion, le pôle Système d'information de la recherche (SIR) et le pôle QGR sont représentés dans ce comité de direction. L'objectif du projet SIRO est de mettre en place un nouveau système d'information de la recherche en s'appuyant sur la description des processus métiers.

### > Analyse des processus métiers du DRCD

Le pôle QGR a animé plusieurs groupes de travail constitués de représentants des différents métiers du DRCD afin de poursuivre l'analyse du processus cœur de métier « promouvoir ou gérer une recherche à l'AP-HP » (cf. cartographie des processus du DRCD ci-après).

Plusieurs sous processus métiers du processus « instruire un projet de recherche » ont été identifiés, analysés puis modélisés. Cette modélisation s'est concrétisée sur l'outil institutionnel MEGA mis à la disposition du pôle QGR. Afin de tester, avec les équipes métier, la pertinence de ce processus cible, deux phases pilotes ont été lancées : l'une en novembre 2011, l'autre en novembre 2012.

### > Gestion documentaire

#### • Gérer le cycle de vie des documents qualité du DRCD

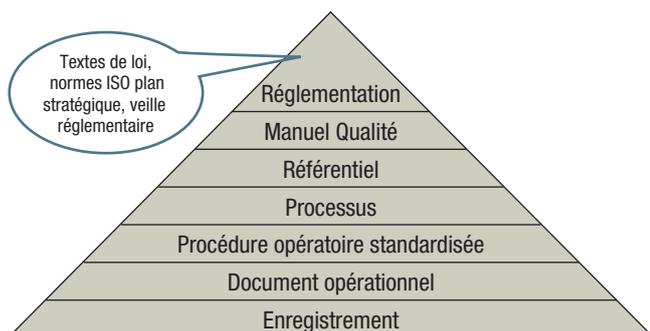
Pour répondre aux exigences de la norme ISO 9001, le pôle QGR assure une gestion documentaire des documents qualité du DRCD.

Il a la charge d'assurer la maîtrise de toutes les étapes du cycle de vie des documents (cf. schéma du cycle de vie ci-après).

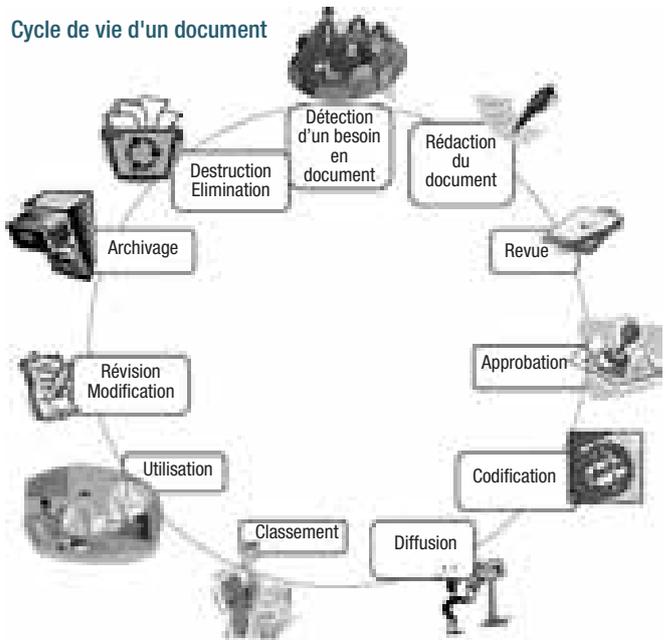
Concernant l'étape de diffusion des documents qualité, le pôle QGR assure une gestion électronique via l'outil GRANIT. Il s'agit d'un outil intranet mis à la disposition du pôle QGR depuis 2008 par le pôle Système d'information de la recherche (SIR) du DRCD. Il permet aux personnels du DRCD et du GIRCI d'avoir accès aux documents en vigueur.

Parallèlement à l'outil GRANIT, le pôle QGR renforce la diffusion des documents par voie électronique, via une diffusion papier sous forme de classeurs identifiés et mis à jour régulièrement par le pôle QGR.

### Illustration de l'architecture documentaire au DRCD



### Cycle de vie d'un document



#### • Maîtrise d'ouvrage pour l'acquisition d'un outil de gestion électronique des documents (GED)

Le pôle QGR est en charge de la maîtrise d'ouvrage pour l'acquisition d'un outil de GED. L'objectif étant de mettre à disposition du personnel du DRCD une solution conforme aux exigences réglementaires et normatives pour aider à la production des documents et en assurer le partage.

Le projet GED est suivi par les instances de pilotage suivantes :

- un comité de pilotage, constituée de la direction du DRCD, du pôle Promotion, du pôle SIR, du pôle Affaires juridiques, du pôle QGR et des représentants d'URC ;
- une structure de suivi opérationnel (constitué du pôle QGR, SIR et Promotion), assurant la maîtrise d'ouvrage et la maîtrise d'œuvre.

Plusieurs actions ont été menées :

- Recueil du besoin auprès des acteurs métier ;
- Rédaction du cahier des charges en lien avec la maîtrise d'œuvre (pôle QGR, pôle SIR) ;
- Participation à l'appel d'offre (en lien avec le pôle SIR) :
  - élaboration du cadre de réponse ;
  - choix du progiciel en lien avec la maîtrise d'œuvre (pôle SIR).
- Conduite du projet : suivi du déroulement du projet (selon les directives des instances de pilotage) ;
- Conception et réalisation d'outil pour :
  - recenser les documents de la recherche / documents qualité ;
  - établir les règles de gestion et de paramétrage des documents (circuit de validation, règles de diffusion...).
- Circulation et diffusion de l'information côté maîtrise d'ouvrage (pôle QGR) et représentant des utilisateurs ;
- Analyse de plus de 200 documents recensés ;
- Organisation, coordination et animation de groupes de travail composés des acteurs métiers de la recherche.

#### > Nomination d'un consultant métier du pôle Promotion

Un chef de projet du pôle Promotion a été nommé par la direction du DRCD en qualité de « consultant métier » à partir du 1<sup>er</sup> novembre 2012.

Il est l'interlocuteur privilégié du pôle QGR dans l'approche processus et la gestion documentaire pour le pôle Promotion.

#### > Réseau d'auditeurs internes du DRCD

Afin d'améliorer la qualité des recherches promues ou gérées par l'AP-HP, Le pôle QGR coordonne et anime un réseau d'auditeurs.

Suite à la validation d'un programme d'audit élaboré par le pôle QGR et validé par la direction du DRCD, 6 audits de centres ont été réalisés durant l'année 2012.

Plusieurs réunions ont été conduites afin d'apporter aux auditeurs l'aide et les conseils nécessaires à la réalisation de leurs audits.

Suite aux audits réalisés, des réunions d'échanges et de partages des informations ont permis d'identifier des points d'amélioration à mettre en place dans les activités recherche du promoteur AP-HP.

### > Veille réglementaire en recherche biomédicale

Le pôle QGR a renforcé sa mission de veille réglementaire en mettant au service du personnel du DRCD un bulletin mensuel intitulé « Veille juridique ». Ce bulletin est disponible sur GRANIT.

Les lecteurs y retrouvent les deux rubriques suivantes :

- « Pour information » : les éléments apportés n'ont pas d'impact sur les pratiques du DRCD. Il s'agit d'informations n'ayant pas de caractères opposables ;
- « A savoir » : les éléments présentés dans cette rubrique font l'objet d'une analyse d'impact lorsque cela s'avère nécessaire. Il s'agit le plus souvent d'exigences opposables et doivent être connus des personnes dont les activités sont concernées.

Pour réaliser ce bulletin, un comité « veille juridique » a été créé, constitué de l'ensemble du pôle QGR, de Lauren DEMERVILLE (pôle Affaires juridiques) et de Mihaela MATEI (conseil et expertise juridiques des protocoles de recherche).

### > Mise en place d'une démarche de déclarations de non-conformité

Dans le respect de la norme ISO 9001, le pôle QGR a mis en place une démarche de déclaration de non-conformité (NC), afin d'améliorer la qualité des recherches promues et gérées par l'AP-HP.

Deux types de formulaires de déclarations sont à disposition du personnel : déclaration de « NC recherche » et « NC organisationnelle ».

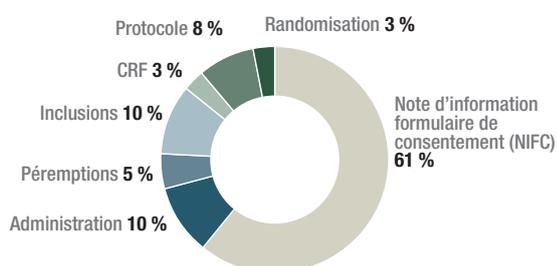
- « NC recherche » : non respect du protocole, des procédures opératoires standardisées, des bonnes pratiques cliniques ou des dispositions législatives et réglementaires en vigueur par un investigateur, ou un membre du personnel du promoteur ou toute autre personne impliquée dans la conduite de la recherche ;
- « NC organisationnelle » : non-respect d'une exigence organisationnelle ayant entraîné une perte d'efficacité dans la réalisation de l'activité concernée.

Les « NC recherches » doivent être déclarées en amont à la coordination médicale, les « NC organisationnelles » doivent être déclarées au pôle QGR.

L'ensemble des NC transmises au pôle QGR fait l'objet d'un traitement en concertation avec le qualitatif du pôle QGR et le responsable du processus concerné.

En 2012, 84 « NC recherches » et 15 « NC organisationnelles » ont été déclarées. 40 recherches ont été impactées.

### Répartition des non-conformités recherche



### > Appui à la formation du personnel de recherche

Le pôle QGR participe activement à la formation des personnels de recherche clinique à travers ses interventions :

- aux Ateliers de la recherche clinique (DRCD) ;
- au Centre de formation aux techniques administratives (CFTA) ;
- dans les formations universitaires : DIU Chef de projet, DIU FIEC, DIU Infirmière de recherche clinique.

Les thèmes abordés au cours de ces formations portent sur l'assurance qualité, le système qualité ISO 9001, les rôles et missions des acteurs de la recherche, la gestion de données, l'inspection, l'audit, la législation et réglementation française et européenne en vigueur.

### > Appui et assistance lors des inspections sur site investigateur de recherche AP-HP

Dans le cadre d'inspections de l'ANSM sur deux sites investigateur, le pôle QGR a accompagné les personnels des recherches concernées en proposant aide et conseil avant, pendant et après l'inspection.

### > Expertise et conseil en recherche clinique pour le personnel DRCD et GIRCI

Le pôle QGR se rend disponible au quotidien, en proposant à l'ensemble du personnel DRCD et GIRCI un service de conseil et d'expertise.

Ces conseils portent notamment sur la réglementation à appliquer, les difficultés inhérentes aux notes d'information et aux formulaires de consentement, au monitoring, à la sécurité des personnes se prêtant aux recherches, à la gestion des données et aux autorisations de lieux.

### > Gestion et contrôle qualité des listes de randomisation

Le Pôle QGR contribue au bon déroulement du processus de randomisation des recherches AP-HP. Il assure le contrôle de cohérence entre la documentation fournie et les éléments de randomisation (liste de randomisation, liste de traitements et les documents associés).

En 2012, le pôle QGR a contrôlé et validé 57 processus de randomisation des projets de recherche AP-HP.

## DOSSIERS PRIORITAIRES EN 2013

### > Poursuite de l'approche processus

Plusieurs groupes de travail associant personnels des pôles Promotion et Gestion, des URC, du DEC-AGEPS devront poursuivre l'analyse des différents processus métiers du DRCD.

### > Gestion documentaire

- Déploiement de l'outil GED pour le périmètre qualité ;
- Aide et appui à l'élaboration des documents qualifiés (référentiels, procédures et documents liés).

### > Renforcement des audits

- Elaboration d'un programme d'audit pour l'année 2013 ;
- Audit des URC et des centres investigateur ;
- Animation renforcée du réseau des auditeurs ;
- Création d'une lettre d'information (retour des auditeurs) à destination du personnel du DRCD.

### > Renforcement de la gestion des non conformités recherches ou organisationnelles

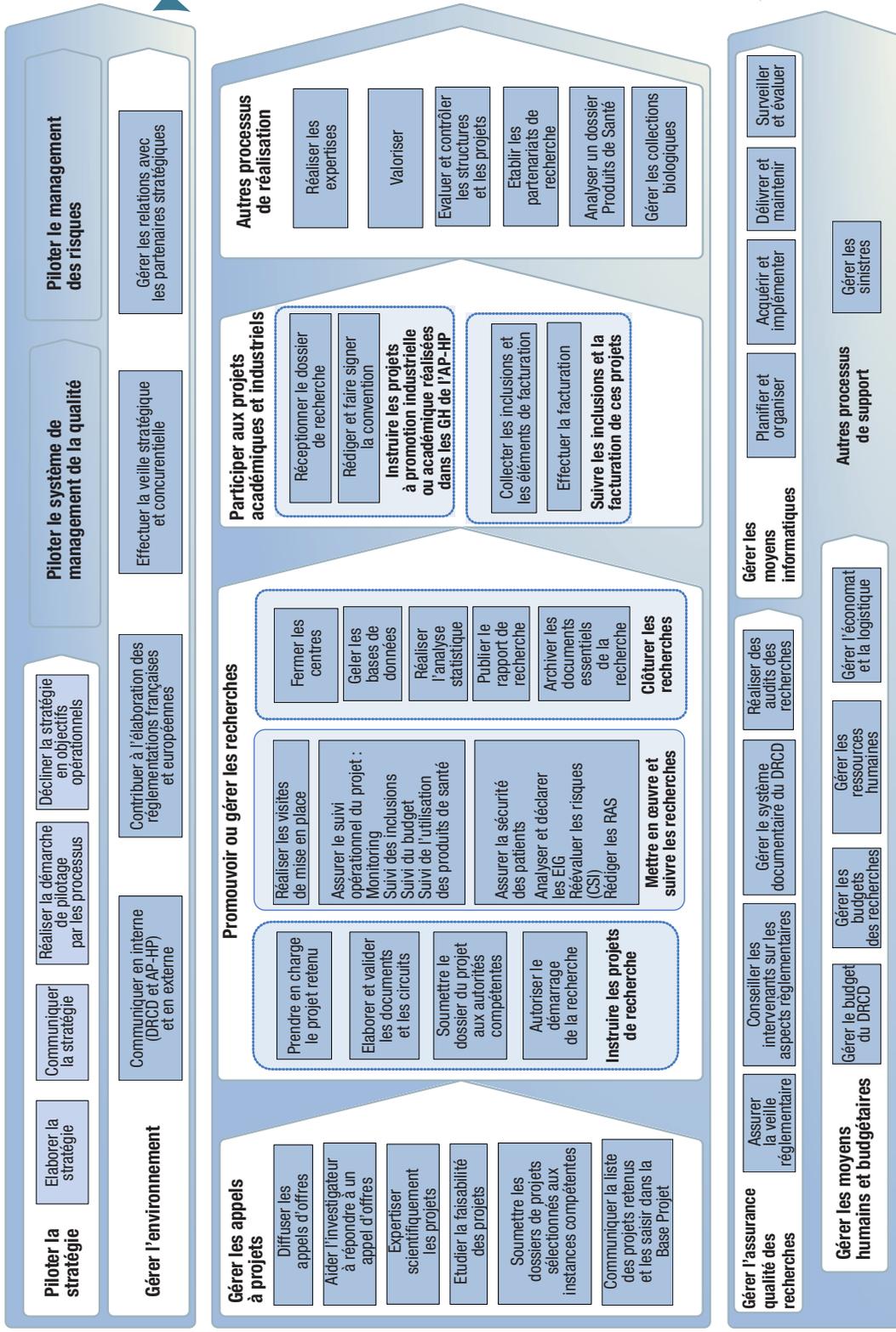
Actions de communication auprès du personnel du DRCD sur l'intérêt de déclarer les non-conformités. L'objectif de ces déclarations est d'améliorer les méthodes de travail, les échanges d'informations entre les différentes structures du DRCD.

### > Formation du personnel de recherche

## PROJETS ORIENTÉS GIRCI

- > Représenter le promoteur AP-HP et participer aux réunions des GIRCI sur la qualité de la promotion ;
- > Accès de compte utilisateur pour le forum à des personnels de recherche relevant du GIRCI Ile-de-France ;
- > Représenter le promoteur AP-HP et les missions du pôle QGR durant les journées de recherche clinique ARC-TEC au sein du GIRCI Ile-de-France ;
- > Représenter le promoteur AP-HP et les missions du pôle QGR aux journées de recherche clinique de certains GIRCI hors Ile-de-France.

**Direction**



Pilotage

Réalisation

Support

**EXIGENCES CLIENTS**

**SATISFACTION CLIENTS**

**Management qualité**

# Pôle Partenariats institutionnels

Responsable : Anne-Marie BRISAC

Localisation : Hôpital Saint-Louis

## Missions

> L'objectif de la politique de partenariat de l'AP-HP est de permettre le maintien, voire le renforcement des liens avec les grands acteurs de recherche en sciences de la vie et de la santé, rassemblés dans l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan) en particulier l'Inserm, le CNRS, le CEA, l'Inra et l'Institut Pasteur, certaines écoles d'ingénieurs (Ecole polytechnique, Ecole nationale supérieure d'arts et métiers [ENSAM],...) et les établissements de santé d'Ile-de-France afin de soutenir la recherche « translationnelle » (continuum entre la recherche cognitive et la recherche clinique) et la recherche clinique.

> Cette politique se concrétise par :

- la signature d'accords-cadres et de conventions particulières avec les organismes de recherche : ils formalisent notamment :
  - la participation de l'AP-HP à des structures fédératives de recherche telles que les centres d'investigation clinique (CIC), les instituts fédératifs de recherche (IFR), les domaines d'intérêt majeur (DIM) et autres groupements d'intérêt scientifique (GIS), les centres/réseaux thématiques de recherche et de soins (CTRS/RTRS) et autres fondations ;
  - la mise en place et le suivi de contrats d'interface et de postes d'accueil à destination des chercheurs et des hospitaliers ;
- le suivi, dans le cadre de la mise en œuvre du volet « Recherche et Innovation » du Plan Stratégique 2010 – 2014 de l'AP-HP, des structures d'investigation clinique, les CIC et les centres de recherche clinique (CRC) et de conservation des échantillons biologiques, en particulier les centres de ressources biologiques (CRB) ;
- le suivi des réunions du comité de la recherche en matière biomédicale et de santé publique (CRMBSP) ;
- le suivi des comités locaux de la recherche biomédicale et en santé (CLRBS) ;
- la coordination et l'animation du Groupement interrégional de recherche clinique et d'innovation (GIRCI) d'Ile-de-France.

## Présentation

Le pôle Partenariats institutionnels travaille en étroite collaboration avec l'ensemble des autres pôles du DRCD, avec le directeur du département des relations avec les universités, à la Direction médico-administrative (DMA) ainsi qu'avec les directeurs en charge de la recherche au sein des groupes hospitaliers.

La mise en place et le suivi des conventions mentionnées ci-dessus, nécessitent, en effet, des échanges d'informations et des réflexions communes avec le pôle « Gestion », le pôle « Affaires juridiques », le pôle « Appels à projets » et « l'Office du transfert de technologie et des partenariats industriels (OTT&PI) ».

Des contacts avec les autres pôles du DRCD sont également indispensables au suivi des partenariats, en particulier avec le pôle « Tableaux de bord, Indicateurs – MERRI – Outils de pilotage stratégique » pour la réflexion sur la répartition des crédits MERRI alloués par la DGOS aux structures labellisées (CIC, CRC et CRB).

## FAITS MARQUANTS EN 2012

### SUIVI DES RÉUNIONS DU COMITÉ DE LA RECHERCHE EN MATIÈRE BIOMÉDICALE ET DE SANTÉ PUBLIQUE (CRMBSP)

Par décret n° 2006-1355 du 7 novembre 2006, il a été institué un CRMBSP au sein de chaque centre hospitalier et universitaire. Ce comité constitue une instance privilégiée de concertation entre les établissements de santé, les universités et les organismes de recherche, en particulier l'Inserm, dans l'objectif de définir une stratégie commune en matière de recherche biomédicale et en santé. Il permet de promouvoir une vision partagée des enjeux de la recherche en Ile-de-France et a été, ces deux dernières années, une force de proposition essentielle pour la mise en place de projets communs, en particulier les Départements Hospitalo-Universitaires (DHU).

Ce comité comprend douze membres qualifiés dans le domaine de la recherche : quatre représentants de l'AP-HP, quatre représentants des universités franciliennes, quatre représentants des organismes de recherche associés aux missions de l'AP-HP.

La composition du CRMBSP a été renouvelée et un nouveau comité a été installé au cours de la réunion du 25 octobre 2012. (La liste des membres de ce comité figure en annexe page 139).

Le comité se réunit sur convocation de son président, le Pr. Marc HUMBERT, quatre fois par an. Le secrétariat du CRMBSP est assuré par le DRCD, ainsi que l'organisation des réunions, la diffusion des convocations et des ordres du jour, la rédaction et la diffusion des comptes-rendus des réunions.

## SUIVI DES RÉUNIONS DES COMITÉS LOCAUX DE LA RECHERCHE EN MATIÈRE BIOMÉDICALE ET DE SANTÉ (CLRBS)

Sur le modèle du CRMBSP et conformément aux orientations du volet « Recherche et innovation » du Plan stratégique 2010 – 2014 de l'AP-HP, des CLRBS ont été mis en place au cours de l'année 2011, au sein des 7 périmètres hospitalo-universitaires de l'AP-HP.

### Périmètres hospitalo-universitaires des CLRBS

Universités	Groupes Hospitaliers
Paris Descartes	Hôpitaux universitaires Paris Centre (CCH-HTD-BRC)*
	Hôpitaux universitaires Paris Ouest (HEGP-CCL-VGR)
	Hôpital universitaire Necker - Enfants malades (NCK)
Pierre et Marie Curie (UPMC)	Groupe hospitalier universitaire La Pitié-Salpêtrière - Charles Foix (PSL-CFX)*
	Hôpitaux universitaires Est parisien (SAT-TNN-TRS-RTH)
Paris Diderot	Hôpitaux universitaires Saint-Louis - Lariboisière-Fernand Widal (SLS-LRB)*
	Hôpitaux universitaires Paris Nord Val de Seine (BCH-BJN-BRT-LMR-CRC)
	Hôpital universitaire Robert Debré (RDB)
Paris-Sud	Hôpitaux universitaires Paris Sud (BCT-PBR-ABC)*
Paris-Est Créteil Val-de-Marne (UPEC)	Hôpitaux universitaires Henri Mondor (HMN-ERX-DPR-GCL)*
Paris 13 - Nord	Hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis (AVC-JVR-RMB)*
Versailles - Saint-Quentin-en-Yvelines	Hôpitaux universitaires Paris Ile-de-France Ouest (APR-RPC-BRK-SPR)*

\* GH en charge de la mise en place et du secrétariat des comités locaux de la recherche biomédicale et en santé

La composition des sept CLRBS est présentée en annexe (page 140).

Les CLRBS permettent de faire vivre le partenariat nécessaire, au sein du périmètre hospitalo-universitaire local, entre les groupes hospitaliers (GH) de l'AP-HP, les organismes de recherche et l'université. Ils participent à la définition de la politique de recherche des GH dont les orientations sont débattues, au niveau central, par le CRMBSP.

Les présidents des CLRBS siègent, à titre consultatif, au sein du CRMBSP. Avec la collaboration des directeurs en charge de la recherche dans les GH, le DRCO a suivi l'état d'avancement du dossier et la mise en place de ces comités. Destinataire des ordres du jour et des comptes-rendus des réunions, le DRCO assure le suivi de ces comités et le lien avec le CRMBSP.

Il ressort du bilan présenté à la fin de l'année 2012 par les présidents des comités locaux que ces comités sont effectivement, pour la grande majorité d'entre eux, un lieu de rencontre entre l'université, l'Inserm et l'AP-HP, parfois le seul, et qu'ils jouent un rôle structurant et facilitant, en permettant notamment les mouvements d'unités ou de chercheurs au sein du périmètre hospitalier.

La Commission médicale d'établissement locale est souvent intégrée au comité. Toutefois, il peut exister dans certaines universités des redondances entre le comité local et d'autres instances (conseils scientifiques,

comités de recherche locaux) : la position du CLRBS doit alors être affirmée.

L'ensemble des comités locaux s'est beaucoup investi dans la réponse aux appels à projets DHU en 2011 et 2012 ainsi que sur la suite à donner aux projets non retenus.

Les comités locaux seront renouvelés au cours de l'année 2013.

### MISE EN PLACE DES CENTRES DE RECHERCHE CLINIQUE (CRC)

En réponse à l'appel à projets lancé par les autorités ministérielles dans le cadre de la circulaire n° DGOS/PF4/2011/329 du 29 juillet 2011 relative à l'organisation de la recherche clinique et de l'innovation et au renforcement des structures de recherche clinique, 4 CRC ont été créés à l'AP-HP. Les CRC sont des plateformes pluri-thématiques d'aide à l'inclusion, à l'acquisition de données, à l'investigation pour les essais cliniques institutionnels ou industriels sous contrat, dont les équipes travaillent en étroite synergie avec les unités de recherche clinique des sites.

### Les Centres de recherche clinique (CRC) de l'AP-HP

CRC	Groupes Hospitaliers	Thématiques	Responsables
CRC Paris Sud	Hôpitaux Universitaires Paris-Sud (BCT-PBR-ABC)	Plurithématique	Bernard CHARPENTIER
CRC-Est	Hôpitaux Universitaires Est Parisien (SAT-TNN-TRS-RTH) et GH Diaconesses-Croix Saint Simon ( <i>hors AP-HP</i> )	Plurithématique	Tabassome SIMON
CRC du GH de Seine Saint Denis	Hôpitaux Universitaires Paris-Seine-Saint-Denis (AVC-JVR-RMB)	Plurithématique	Vincent LEVY
CRC Lariboisière 24/24	Hôpitaux Universitaires Saint-Louis - Lariboisière-Fernand Widal (SLR-LRB)	Dans le cadre de la médecine d'urgence	Eric VICAUT

Trois CRC s'inscrivent dans le cadre du volet « Recherche et innovation » du Plan stratégique 2010-2014 de l'AP-HP, qui prévoit que les GH qui ne disposent pas d'au moins un CIC puissent obtenir la création de CRC pour soutenir et développer la recherche clinique du GH. Ce sont les Hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis, les Hôpitaux universitaires Est parisien et les Hôpitaux universitaires Paris Sud.

Le CRC Lariboisière 24/24 a été créé pour répondre à la spécificité du site dont une part importante de l'activité clinique est réalisée dans le cadre de la médecine d'urgence. Ce CRC permet de collecter des données cliniques, para-cliniques et biologiques 24h sur 24 et 7 jours sur 7 dans ce cadre.

Une enveloppe budgétaire annuelle de l'ordre de 400 000 euros (428 000 euros en 2012) est allouée par la DGOS, pendant 5 ans, à chaque CRC labellisé. Cette enveloppe est gérée, au sein de l'AP-HP, par les GH.

### SUIVI DES CENTRES DE RESSOURCES BIOLOGIQUES (CRB)

La conservation et la préparation d'échantillons biologiques à des fins scientifiques doivent être réalisées dans des structures professionnalisées, mutualisées, assurant un haut niveau de sécurité et de qualité de l'activité.

Conformément aux orientations du volet « Recherche et innovation » du Plan stratégique 2010-2014, l'AP-HP encourage les GH à organiser le suivi des collections biologiques dans des structures bien identifiées,

pourvues de moyens, notamment en terme de personnels, leur permettant de répondre aux contraintes technico-réglementaires et à la demande de mise à disposition pour la recherche de ressources biologiques prélevées et conservées dans des conditions optimales.

Chaque GH est donc conduit à développer 2 types de structures : une tumorotheque, infrastructure organisée pour la conservation d'échantillons tumoraux de patients atteints de cancer et un CRB qui a vocation à rassembler, conserver et fournir des échantillons biologiques d'origine humaine à seule fin de recherche, non thématisée.

Comme il n'existe pas de label DGOS pour les CRB, c'est uniquement sur la base d'une démarche qualité que les CRB sont actuellement identifiés à l'AP-HP. Afin de répondre aux besoins de la communauté hospitalo-universitaire des GH dépourvus de telles structures et en l'absence de nouvel appel d'offre pour la création de CRB, une action de soutien à la structuration d'un CRB par GH a été décidée en 2011 et poursuivie en 2012 par le DRCD.

Ce soutien, matérialisé par le fléchage des financements MERRI vers les structures certifiées et labellisées, vise donc à coordonner et à rassembler les activités de gestion des collections du GH au sein de structures bien identifiées et à encourager financièrement la démarche qualité. L'objectif est de maintenir la certification pour les CRB qui ont déjà obtenu la norme AFNOR NF S96-900 et d'encourager les demandes de certification à moyen terme pour les autres structures.

La répartition de la dotation MERRI à destination des CRB est donc revue annuellement en fonction des nouvelles certifications et des nouvelles labellisations. Cette démarche devrait avoir une forte action incitative et structurante pour l'AP-HP.

Une réflexion est en cours, impliquant le DRCD, l'ensemble des DRCI, les responsables de CRB et les organismes de recherche, sur l'identification de critères permettant, à terme, d'analyser l'activité des CRB et d'adapter ainsi l'attribution des crédits MERRI en fonction de cet indicateur.

#### **MISE EN PLACE DU GROUPEMENT INTERRÉGIONAL DE RECHERCHE CLINIQUE ET D'INNOVATION (GIRCI) D'ILE-DE-FRANCE**

La circulaire DGOS/PF4 n° 2011-329 du 29 juillet 2011 relative à l'organisation de la recherche clinique et de l'innovation et au renforcement des structures de recherche clinique prévoit la transformation des Délégations interrégionales à la recherche clinique (DIRC), en Groupements interrégionaux de recherche clinique et d'innovation (GIRCI).

Une convention-cadre de partenariat pour la constitution du GIRCI d'Ile-de-France a été signée par les 6 établissements sièges d'une DRCI, l'AP-HP, le CH de Versailles, le CH Sainte-Anne, l'Institut Gustave Roussy, l'Institut Curie et l'Hôpital Foch et 12 établissements ayant une activité de recherche identifiable en 2012, le CHI de Créteil, le Centre d'accueil et de soins hospitaliers de Nanterre, le CH d'Orsay, le CHI de Poissy, le CHNO des Quinze-Vingts, les Hôpitaux de Saint Maurice, le Centre Chirurgical Marie Lannelongue, le GH Diaconesses - Croix Saint-Simon, le GH Saint-Joseph, l'Institut Mutualiste Montsouris, le CH Sud-Francilien et la Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild. Le GIRCI d'Ile-de-France a reçu de la DGOS, en novembre 2012, une notification de reconnaissance et de financement.

Les missions des DIRC sont reconduites au sein du GIRCI. Elles comprennent :

- la formation continue des professionnels de santé ;
- l'aide à la réponse aux appels d'offre européens ;
- le soutien à la participation des établissements de santé non universitaires aux activités de recherche ;
- l'appui à la réalisation de certaines missions spécifiques du promoteur (assurance-qualité, monitoring, vigilance, ... ) ;
- la gestion du PHRC interrégional et le suivi des projets mis en œuvre dans le cadre du GIRCI. Le PHRC interrégional, ouvert à l'ensemble des centres hospitaliers universitaires et non universitaires de la région Ile-de-France, doit permettre la mise en place d'une politique de recherche entre les établissements de santé de l'interrégion Ile-de-France.

Dix membres, représentant les établissements du GIRCI, sont intégrés au sein de la Commission d'expertise scientifique (CES) pour l'évaluation et le suivi du PHRC interrégional et des appels à projets internes au GIRCI. Le choix des membres représentant le GIRCI dans la CES a été basé sur la complémentarité des disciplines représentées au sein de la commission : il a été réalisé par le président de la CES, le Pr. Patrice JAILLON et validé par le Bureau du GIRCI, au cours de la réunion du 7 novembre 2012. De son côté, le Bureau de la CES est désormais constitué de huit membres de l'AP-HP et deux membres du GIRCI (hors AP-HP).

L'AP-HP est l'établissement siège du GIRCI pour le premier mandat de 4 ans du Président, le Pr. Jean-François DHAINAUT. A ce titre, l'AP-HP est l'établissement support budgétaire des moyens au bénéfice de l'interrégion. Le DRCD assure la coordination et l'animation du GIRCI d'Ile-de-France.

## **DOSSIERS PRIORITAIRES EN 2013**

La politique de renforcement et de développement des partenariats est appelée à croître, conformément aux orientations du volet « Recherche et innovation » du Plan stratégique 2010-2014 de l'AP-HP. Dans cette optique, les dossiers prioritaires pour 2013, dans la continuité de 2011 et de 2012, sont :

1. affirmer le rôle du CRMBSP et des CLRBS pour assurer une meilleure stratégie commune en matière de recherche biomédicale avec les universités et les organismes de recherche franciliens ;
2. organiser le renouvellement des CLRBS ;
3. organiser le suivi des DHU labellisés en 2012 et en 2013 ;
4. organiser le suivi des CRC labellisés en 2011 ;
5. participer au suivi des 3 Instituts hospitalo-universitaires (IHU) soutenus par l'AP-HP et retenus dans le cadre du programme investissements d'avenir en 2011 : l'Institut de neurosciences translationnelles de Paris - IHU-A-ICM (Université Pierre et Marie Curie, Inserm, CNRS, AP-HP [GH Pitié-Salpêtrière – Charles Foix]), l'Institut de cardiométabolisme et nutrition - ICAN (Université Pierre et Marie Curie, Inserm et AP-HP [GH Pitié-Salpêtrière – Charles Foix]) et l'Institut des maladies génétiques - IMAGINE (Université Paris Descartes, Inserm et AP-HP [GH Necker - Enfants malades]).  
Ces IHU associent chacun une université, un établissement de santé et des organismes de recherche et réunissent ainsi, dans un domaine thématique, des équipes de chercheurs et de médecins organisées autour d'un programme d'excellence en matière de soins, de formation, de recherche et de valorisation.
6. actualiser le dispositif conventionnel entre l'AP-HP et l'Inserm ; une convention type pour les CIC monomodules et pour les CIC plurimodules de l'AP-HP est en cours de finalisation avec l'Inserm ;
7. développer les relations avec les ITMO. La création d'Aviesan, alliance qui regroupe le CEA, le CNRS, l'Inra, l'INRIA, l'Inserm, l'Institut Pasteur, l'IRD, la Conférence des présidents d'université et la Conférence des directeurs généraux de CHU, permet une nouvelle organisation de la recherche en sciences du vivant et de la santé. Celle-ci devrait contribuer à une meilleure coordination stratégique, programmatique et opérationnelle, notamment au niveau régional. Cette organisation s'appuie sur 10 instituts thématiques multi-organismes (ITMO) ;
8. actualiser et/ou développer le dispositif conventionnel entre l'AP-HP et les écoles d'ingénieurs. Les accords-cadres de partenariat entre l'AP-HP et l'Ecole polytechnique et l'AP-HP et l'Ecole nationale des Arts et Métiers, ainsi que les conventions encadrant la création de postes d'accueil entre l'AP-HP et ces partenaires seront signés en 2013 ;
9. développer le dispositif conventionnel entre l'AP-HP et l'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique (EHESP) : ce partenariat se concrétise actuellement par la création d'une chaire en recherche infirmière dont les modalités d'évolution seront discutées entre les partenaires au cours de l'année 2013 ;

10. favoriser la recherche translationnelle en développant les interfaces entre les structures de recherche et l'hôpital : CIC, CRC, contrats hospitaliers de recherche translationnelle (CHRT), contrats d'interface, postes d'accueil... ;
11. soutenir les démarches qualité, de certification et de structuration des CRB au sein des GH ;
12. affirmer la position de principe de l'AP-HP sur l'utilisation, dans les structures fédératives de recherche, en particulier les fondations, des collections d'échantillons biologiques et des bases de données issues de l'AP-HP en mettant à la disposition de ces fondations et des personnels de l'AP-HP des référentiels qui définissent une doctrine globale et cohérente. Ces référentiels sont réalisés par l'OTT&PI en collaboration avec les pôles Affaires juridiques et Partenariats institutionnels, la DAJ et la DEFIP ;
13. suivre les appels à projets recherche dans les Centres d'investigation biomédicale (CIB). Les CIB représentent des programmes d'activités, d'innovation et de transfert aujourd'hui regroupés dans les pôles de biologie. Ces activités concernent notamment les recherches effectuées dans le cadre des services hospitaliers et financées sur fonds publics (programmes hospitaliers de recherche clinique) ou industriels. Le Pr. Patrice DEBRE, récemment nommé « conseiller scientifique en biologie » au DRCD assure, dans le cadre de ses missions, le suivi et l'animation des CIB, en particulier le suivi des appels d'offres en recherche translationnelle. Un appel d'offre, commun entre l'Agence nationale de la recherche (ANR) et la DGOS, concernant la recherche translationnelle devrait être lancé au cours de l'année 2013. Afin de favoriser des réponses coordonnées des CIB à ces appels d'offres et de valoriser ainsi les interactions régionales, les responsables de pôles de biologie ont désigné un référent « recherche » au sein de leur pôle qui est l'interlocuteur privilégié du DRCD et du Pr. Patrice DEBRE pour toute réflexion sur les thématiques de recherche au sein de ces pôles ;
14. développer et coordonner des actions communes au sein du GIRCI Ile-de-France, en particulier pour ce qui concerne la formation des investigateurs aux essais cliniques.

## CHIFFRES ET DONNÉES CLEFS 2012

### 1 - DISPOSITIF CONVENTIONNEL ENTRE L'AP-HP ET LES ORGANISMES DE RECHERCHE : ACCORDS-CADRES ET CONVENTIONS PARTICULIÈRES

- Renouvellement, par voie d'avenant, de l'accord-cadre avec le CNRS ;
- Conventions particulières et avenants concernant les modalités d'attribution des postes d'accueil pour hospitaliers, au sein de laboratoires de recherche du CNRS, du CEA et de l'Institut Pasteur ;
- Conventions de renouvellement des IFR qui regroupent des services hospitaliers et différentes unités de recherche et laboratoires franciliens autour d'une stratégie scientifique commune. L'AP-HP participe à 7 IFR en partenariat avec les organismes de recherche (Inserm, CNRS, CEA) et les universités ;
- Conventions de renouvellement des CIC, après leur évaluation quadriennale. Ces conventions sont signées par les 2 tutelles des CIC (Inserm et DGOS [AP-HP – DRCD]), et de plus en plus souvent par les universités partenaires). Une convention type (monomodule ou plurimodule, selon les hôpitaux) sera prochainement proposée par l'AP-HP et l'Inserm à l'ensemble des CIC de l'AP-HP. **17 modules de CIC** sont présents à l'AP-HP : **8 CIC-P** (plurithématiques), **3 CIC-EC** (épidémiologie clinique), **5 CIC-BT** (biothérapie) et **1 CIC-IT** (innovation technologique).

### Localisation des CIC à l'AP-HP

Groupes hospitaliers*	Modules de CIC			
	P	BT	EC	IT
Hôpitaux universitaires Paris Nord Val-de-Seine (BCH-BJN-LMR-CRC-BRT)	x		x	
Hôpitaux universitaires Paris Centre (CCH-HDT-BRC)		x		
Hôpitaux Universitaires Paris Ouest (HEGP-CCL-VGR)	x		x	
Hôpitaux Universitaires Henri Mondor (HMN-ERX-DPR-GCL)	x	x		
Groupe hospitalier universitaire La Pitié-Salpêtrière - Charles Foix (PSL-CFX)	x x	x		
Hôpitaux universitaires Paris Ile-de-France Ouest (APR-RPC-BRK-SPR)				x
Hôpitaux universitaires Saint-Louis - Lariboisière-Fernand Widal (SLS-LRB)	x	x		
Hôpital universitaire Robert Debré (RDB)	x		x	
Hôpital universitaire Necker - Enfants malades (NCK) - Hôpitaux universitaires Paris Centre (CCH)	x			
Hôpital universitaire Necker - Enfants malades (NCK) - Hôpitaux Universitaires Paris Ouest (HEGP)		x		

\* en gras, sites dans lesquels sont implantés les CIC

### 2 - PARTENARIAT AVEC LES UNITÉS DE RECHERCHE, NOTAMMENT DANS LE CADRE DES IFR

- **73 unités** Inserm, mixtes avec l'université et pour quelques unes (5) avec le CNRS ;
- **15 unités CNRS**, mixtes pour la majorité d'entre elles avec l'université ;
- **1 unité CEA** ;
- **1 unité Inra**.

### 3 - SUIVI DES ACTIVITÉS DES STRUCTURES FÉDÉRATIVES DE RECHERCHE

#### Domaines d'intérêt majeur (DIM)

La Région Ile-de-France développe, depuis plusieurs années, une politique de soutien à des projets structurants, en favorisant le regroupement des acteurs franciliens autour de certaines thématiques. En 2011, en réponse à un appel à projets lancé par la Région Ile-de-France, 5 thématiques en sciences du vivant ont été sélectionnées comme domaines d'intérêt majeur (DIM) et labellisées par la région pour la période 2012-2015.

Ces DIM s'appuient sur un programme coordonné par un établissement porteur et gestionnaire du projet.

L'AP-HP est membre partenaire de chacun de ces DIM.

Thématiques labellisées en DIM	Réseaux fédérateurs	Organisme gestionnaire
Cancérologie	Cancéropôle Ile-de-France	GIP Cancéropôle
Neurosciences	Cerveau et Pensée	ENP
Transplantation - Médecine cellulaire et cellules souches	Biothérapies	Université Paris Descartes
Maladies cardiovasculaires, Obésité – Rein – Diabète	CORDDIM	Inserm
Pathologies infectieuses humaines : mécanismes, risques et impact sociétal	Malinf	Institut Pasteur

L'AP-HP (DRCD) continue d'assurer la gestion des subventions du STEM-Pôle (DIM Médecine cellulaire et cellules souches) dont elle est l'établissement support financier pour la subvention régionale au titre des programmes 2008-2011. Ce DIM a été renouvelé lors du récent appel à projets lancé par la Région Ile-de-France (DIM Biothérapie : médecine régénérative, cellules souches et transplantation) : la gestion des projets 2012-2015 est assurée par l'Université Paris Descartes.

#### Autres Groupements d'intérêt scientifique (GIS)

L'AP-HP participe, via le DRCD, à d'autres structures fédératives créées sous forme de GIS :

- Centre de recherche en nutrition humaine – Ile-de-France (CRNH-IdF). Ce centre, associant plusieurs partenaires (AP-HP, Inserm, Inra, INA-PG, CNAM et université) est dédié à la connaissance et à la compréhension des comportements alimentaires humains, pour en apprécier les conséquences sur la santé et promouvoir une meilleure adaptation des conduites alimentaires aux évolutions de l'environnement ;
- Centre Cochrane Français. Ce centre, créé en 2009, est responsable de la coordination des activités de la Cochrane Collaboration en France et dans les régions francophones, afin de mettre à jour et de diffuser des informations fiables sur les effets des soins en santé. Les partenaires de ce centre sont l'AP-HP, la Haute Autorité en santé (HAS), l'Inserm et l'Ecole des hautes études en santé publique (EHESP). L'AP-HP (DRCD) est gestionnaire de ce GIS et en assure le suivi administratif.

#### Centres / Réseaux thématiques de recherche et de soins (CTRS/RTRS)

Ces centres ou réseaux regroupent notamment des centres hospitaliers universitaires et des établissements de recherche et d'enseignement supérieur dans le but de conduire ensemble un ou plusieurs projets d'excellence scientifique. Ces structures ont pour objectif de rassembler une masse critique de chercheurs et de médecins et de les fédérer autour de projets de recherche translationnelle.

L'AP-HP est membre fondateur, aux côtés des organismes de recherche et des universités franciliennes, de 4 fondations de coopération scientifique :

- > **IMAGINE** – CTRS – Institut des maladies génétiques, devenu IHU en 2011 ;
- > **PREMUP** – RTRS dédié à la grossesse et la prématurité ;
- > **FONDAMENTAL** – RTRS en santé mentale ;
- > **CENTAURE** – RTRS en transplantation.

Ces fondations sont administrées par un conseil d'administration composé principalement de représentants de chaque membre fondateur. L'AP-HP dispose d'au moins deux représentants au sein du conseil d'administration de chacune de ces fondations, dont un représentant du DRCD. Les conseils d'administration se réunissent deux fois par an, permettant ainsi à l'AP-HP de suivre les activités de ces fondations.

#### 4 - CONTRATS D'INTERFACE, CONTRATS HOSPITALIERS DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE ET POSTES D'ACCUEIL

**En 2012, 59 chercheurs de l'Inserm bénéficiaient d'un contrat d'interface (CI) avec l'AP-HP et 39 praticiens hospitaliers de l'AP-HP d'un CI avec l'Inserm.**

Un nouvel appel à candidatures a été lancé par l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan) et le ministère de la Santé pour l'établissement de contrats hospitaliers de recherche translationnelle (CHRT). En 2010, cet appel s'adressait aux chercheurs et ingénieurs de recherche des établissements publics scientifiques et technologiques de l'Alliance (CNRS, Inserm, Inra et IRD). Il a été ouvert, en 2011, à l'ensemble des établissements de recherche membres de l'Alliance. Ces contrats s'inscrivent dans la continuité des anciens contrats d'interface chercheurs, et comme pour ces derniers, les projets concernent l'ensemble des composantes de la recherche translationnelle et permettent de renforcer la politique de soutien et de valorisation de la recherche biomédicale d'Aviesan entre certains de ses laboratoires de recherche et les établissements de santé.

Il n'y a pas eu d'appel à candidature en 2012.

**79 chercheurs de l'Inserm, du CNRS et de l'Ecole normale supérieure ont été retenus aux appels à candidatures de 2010 et de 2011 et bénéficient d'un CHRT avec l'AP-HP pendant 3 ans.**

Le suivi administratif des contrats d'interface chercheurs et hospitaliers et des CHRT est assuré par le DRCD.

Le CNRS et le CEA proposent également depuis plusieurs années, en partenariat avec l'AP-HP, des postes d'accueil pour hospitaliers (internes, AHU, CCA ou PH) qui souhaitent consacrer une partie de leur temps à la recherche dans des structures d'accueil de ces organismes. En 2012, l'Institut Pasteur s'est associé à cet appel à candidatures.

**14 candidats ont été retenus (6 au CNRS, 5 au CEA et 3 à l'Institut Pasteur).** Les modalités de recrutement et de suivi de ces postes d'accueil, proches de celles mises en place par l'Inserm, ont fait l'objet de conventions particulières et d'avenants entre l'AP-HP et le CNRS, l'AP-HP et le CEA et l'AP-HP et l'Institut Pasteur. Le DRCD assure une partie du financement de ces postes ainsi que la gestion et le suivi de cet appel à candidatures.

Tous ces postes servent à renforcer les liens entre recherche fondamentale et recherche clinique, thérapeutique et en santé publique, dans le cadre d'un partenariat entre l'AP-HP et les organismes de recherche.

# Guichet des essais à promotion académique

Responsable : Elisabeth KOENIG-BERARD

Localisation : 2, rue Saint-Martin - 75004 PARIS

## Missions

Par essais à promotion académique, on entend les essais promus par les autres centres hospitaliers que l'AP-HP (CHU, CHR, CH, CHS), les établissements de santé privés d'intérêt collectif (ESPIC), les Centres de lutte contre le cancer (CLCC et UNICANCER), les organismes de recherche (Inserm, ANRS, CNRS, CEA,...), les universités, les groupes coopérateurs et les associations d'investigateurs.

La nécessité de disposer d'informations exhaustives sur les essais « non commerciaux » promus par les établissements autres que l'AP-HP est apparue avec l'évolution du dispositif de financement des missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI). En effet, pour l'allocation de ces crédits, la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) comptabilise dorénavant, non seulement les essais cliniques pour lesquels l'établissement est promoteur, mais également ceux pour lesquels il est investigateur. Aussi, l'AP-HP doit être en mesure d'avoir une visibilité complète sur l'ensemble des essais cliniques réalisés en son sein : essais à promotion AP-HP, à promotion industrielle et à promotion académique. Le Guichet des essais à promotion académique a été créé en 2010 au DRCD notamment pour assurer ce suivi.

Plus globalement, le Guichet des essais à promotion académique a pour missions de :

- recenser les essais à promotion académique menés par les investigateurs des différents hôpitaux de l'AP-HP ;
- établir des règles communes à tous les hôpitaux de l'AP-HP sur les modalités de calcul des frais supplémentaires ;
- coordonner la gestion des conventions hospitalières réalisées au sein des 36 hôpitaux de l'AP-HP en collaboration avec les correspondants de recherche clinique (CRC) localisés sur chaque site et rattachés à la cellule Recherche de l'établissement ;
- accélérer la signature des conventions hospitalières et donc le début effectif des essais.

## Présentation

En raison du nombre important de nouvelles études à promotion académique réalisées au sein de l'AP-HP, il a été décidé, au moment de la création du Guichet des essais à promotion académique, d'une mise en place progressive sur trois ans :

- en octobre 2010, la première vague de mise en place a concerné les promoteurs suivants : l'ANRS, l'Inserm, UNICANCER, les 19 CLCC et l'EORTC (*European organisation for research and treatment of cancer*).
- en octobre 2011, la deuxième vague a été consacrée à tous les établissements hospitaliers qu'ils soient publics ou privés : CHU, CHR, CH, CHS, ESPIC.
- la troisième et dernière vague concerne les hôpitaux et universités étrangers ainsi que les groupes coopérateurs.

Le Guichet des essais à promotion académique comprenait en 2012 un responsable, un chef de projets à temps partiel et une assistante. Le recrutement d'un nouveau chef de projets à la fin de l'année 2012 a compensé le départ du chef de projets à temps partiel permettant une légère augmentation des effectifs avec 3 personnes à temps plein (vs 2,6).

Le Guichet des essais à promotion académique, à la différence du Guichet des essais à promotion industrielle, ne rédige pas les conventions ni ne réalise la facturation pour les études relevant de son périmètre. Il exerce une fonction de support et de conseil auprès des correspondants de recherche clinique (CRC) qui assurent l'évaluation des surcoûts et la facturation. Au terme de son déploiement, le Guichet des essais à promotion académique sera le lieu unique de convergence des informations sur les essais à promotion académique et institutionnelle hors AP-HP. Le DRCD disposera alors d'une vision exhaustive de l'activité de recherche réalisée, au sein de l'AP-HP, pour le compte des partenaires académiques. Des indicateurs précis et détaillés de cette activité seront ainsi à la disposition de la Direction de l'AP-HP et des autorités de tutelle.

Après deux ans de fonctionnement, il a été nécessaire de réaliser quelques adaptations des modalités de fonctionnement et la répartition des tâches entre les CRC et le Guichet des essais à promotion académique. La nouvelle organisation peut être résumée comme suit :

- attribution d'un numéro unique d'étude par le Guichet et vérification de l'enregistrement dans la base SIGREC (Système d'information et de gestion de la recherche et des essais cliniques) ;
- élaboration des annexes financières par les CRC ;
- signature d'une convention unique par le Directeur du DRCD, avec une annexe financière pour chaque site de l'AP-HP participant à l'essai ;
- diffusion aux CRC de tableaux de suivis des conventions en cours d'élaboration ;
- réunions bi-trimestrielles avec les CRC.

## FAITS MARQUANTS EN 2012

### IMPORTANCE DE L'ACTIVITÉ DES PROMOTEURS HOSPITALIERS

Sous le terme « **promoteurs hospitaliers** », sont regroupés tous les établissements de santé publiques ou privés participant au service public.

**146 nouveaux protocoles** à promotions hospitalières, ont été reçus au cours de l'année 2012 et traités par le Guichet des essais à promotion académique. Ils ont impliqué l'ouverture de **339 centres investigateurs** à l'AP-HP et représentaient **35 promoteurs différents**.

### ADAPTATION DE LA BASE PROJETS

Avec en moyenne **25 nouvelles conventions à traiter par mois**, et un circuit de documents impliquant les **5 intervenants** que sont le promoteur, les CRC, la pharmacie, la Direction du DRCD, le contrôleur financier, il était impossible pour le Guichet d'assurer un suivi rigoureux du circuit de signature des conventions.

En collaboration avec le pôle Système d'information du DRCD, une adaptation de la Base Projets (BP) a été réalisée pour prendre en compte les différentes étapes aboutissant à la signature de la convention par les deux parties. Au total : 10 étapes ont été recensées. Chacune d'elle a fait l'objet d'une dénomination courte (statut) à laquelle est associée une définition précise de l'état d'avancement du dossier.

Par ailleurs, un export Excel de cette base permet d'éditer des documents de suivi destinés au Guichet et aux CRC. Grâce à cette adaptation de la BP, mise en place au mois de juin 2012, chaque convention peut être tracée et les délais de réalisation de chaque étape sont connus.

### RÉFORME DES MODALITÉS DE CALCUL DES SURCÔÛTS

Sous l'impulsion de la DGOS, une réflexion au plan nationale a été menée par l'ensemble des représentants des établissements éligibles au financement MERRI. Ceci s'est concrétisé par l'élaboration d'un référentiel national de tarifs, diffusé progressivement au cours de l'année 2012. L'appropriation, par les hôpitaux, sur l'ensemble du territoire national de ce référentiel tarifaire, devrait dans le futur, permettre de raccourcir les délais de signature des conventions hospitalières.

Le Guichet des essais à promotion académique a participé à cette réflexion et a veillé à sa mise en application par tous les hôpitaux de l'AP-HP, en organisant pour les CRC des réunions d'information relatives à cette nouvelle tarification.

## DOSSIERS PRIORITAIRES EN 2013

### CONSOLIDER LE GUICHET DES ESSAIS À PROMOTION ACADÉMIQUE

L'objectif prioritaire de l'année 2013 est de consolider l'organisation pour réduire les délais de signature, sensibiliser les promoteurs académiques et institutionnels à la nouvelle organisation, puis de préparer la mise en place de la dernière vague.

### AMPLIFIER LE SOUTIEN AU RÉSEAU DES CORRESPONDANTS DE RECHERCHE CLINIQUE (CRC)

Les CRC sont les opérateurs essentiels dans le circuit d'élaboration des conventions car ils sont au contact des investigateurs pour les questions relatives aux calculs des frais supplémentaires liés à la recherche clinique. Le Guichet des essais à promotion académique fonctionne en parfaite harmonie avec le réseau des CRC. Une voie d'amélioration potentielle pourrait concerner la mise en place d'une étape de pré-analyse du protocole par le Guichet afin d'attirer l'attention des CRC sur certains points critiques en matière de surcoûts.

### RENFORCER LA VISIBILITÉ VIS-À-VIS DES PROMOTEURS EXTÉRIEURS

Si le Guichet des essais à promotion académique est maintenant bien connu des interlocuteurs internes à l'AP-HP, une action de sensibilisation devra être entreprise vis-à-vis des promoteurs académiques et institutionnels. Les difficultés rencontrées sont liées à l'hétérogénéité des organisations propres à chaque promoteur et également en partie au renouvellement important du personnel en charge de la recherche.

### RÉDUIRE LES DÉLAIS DE SIGNATURE

L'adaptation de la Base Projets aux besoins spécifiques du Guichet des essais à promotion académique a rendu possible le calcul des délais entre la réception des documents de l'étude et la signature de la convention. L'édition hebdomadaire de tableaux de bord de suivi, permet d'identifier les points critiques et mettre en place des actions correctrices, telles les relances systématisées en l'absence de réponse de l'un des intervenants.

### PRÉPARER LA TROISIÈME VAGUE DE COORDINATION

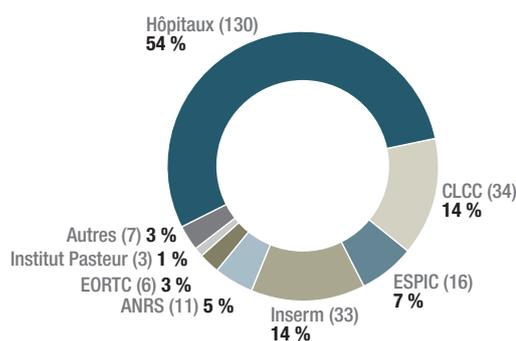
La troisième vague de coordination par le Guichet des essais à promotion académique concernera les promoteurs universitaires et hospitaliers étrangers ainsi que les groupes coopérateurs et les associations d'investigateurs. La mise en œuvre de ce chantier final et d'envergure ne pourra être réalisée qu'avec l'arrivée d'un quatrième membre au sein du Guichet.

## CHIFFRES CLEFS 2012

### DONNÉES DU GUICHET DES ESSAIS À PROMOTION ACADÉMIQUE

Durant l'année 2012, le Guichet des essais à promotion académique a réceptionné **240 nouveaux** protocoles de la part de **57 promoteurs différents**, correspondant à la mise en place d'étude dans **582 centres** et impliquant **407 investigateurs différents**. La majorité des investigateurs (76%) ne participaient qu'à une seule étude et 4% d'entre eux étaient impliqués dans 4 études ou plus, le maximum atteint étant de 7 études. L'analyse de l'activité par type de promoteur révèle que 57% des nouveaux essais reçus (130 études, 308 centres) au Guichet des essais à promotion académique en 2012 étaient promus par des hôpitaux (CHU, CH).

### Répartition du nombre d'essais par type de promoteur



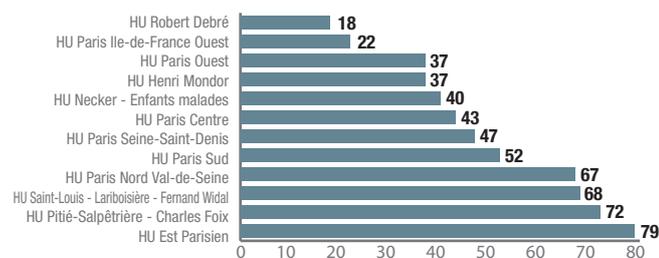
### 16 premiers promoteurs institutionnels en 2012 à l'AP-HP

Promoteurs	Nombre d'étude	Nombre de centres
CHU NANTES	20	30
HCL	16	38
CHU LILLE	12	43
CHU BORDEAUX	10	20
CHU POITIERS	6	11
HÔPITAL FOCH	6	9
CHU TOURS	6	8
CHU LIMOGES	5	24
CHU ANGERS	5	15
CHU MONTPELLIER	5	12
AP-HM	5	10
CHU NIMES	5	9
CHU REIMS	4	8
CHU NICE	4	7
CHU BREST	4	6
CH VERSAILLES	3	8

Les CHU sont les promoteurs hospitaliers les plus actifs, en particulier Nantes, les Hospices civiles de Lyon (HCL), Lille et Bordeaux.

En 2012, les établissements de santé non universitaires promoteurs sont les CH de Versailles et Agen, les CHS Sainte-Anne (Paris) et Vinatier (Lyon), les ESPIC Hôpital Foch, Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Groupe hospitalier Saint-Joseph et l'institut hospitalier Franco-Britannique de Levallois.

## Nombre de centres investigateurs par groupe hospitalier



## DONNÉES SIGREC

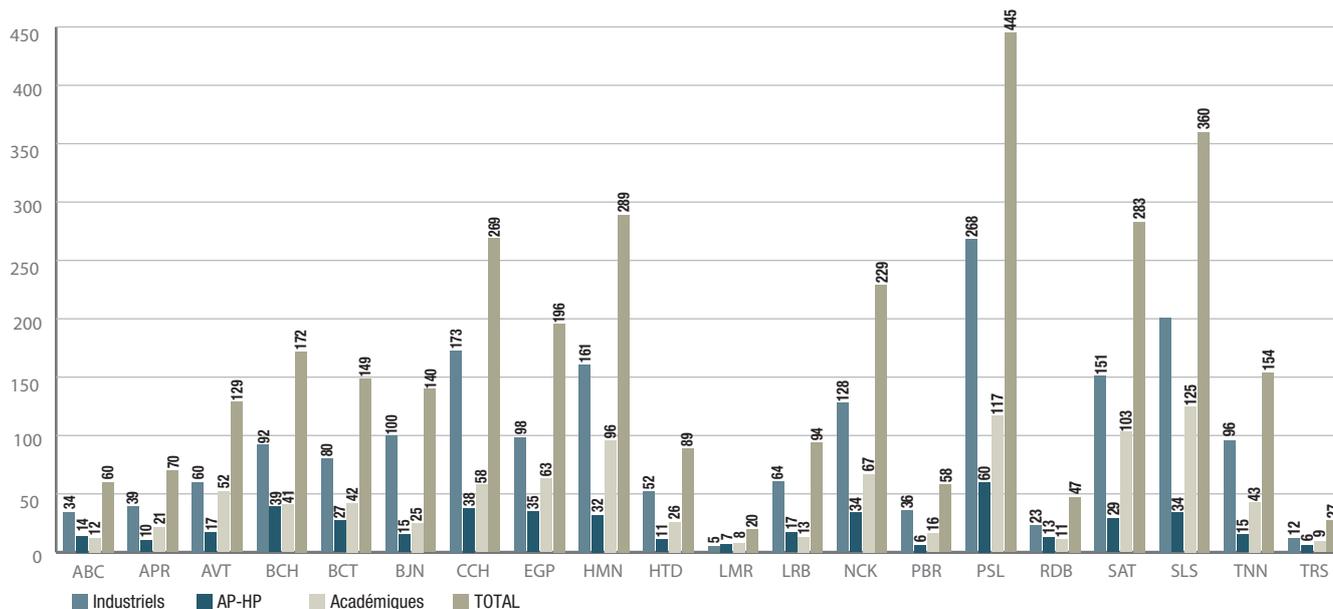
L'utilisation de la base nationale SIGREC (Système d'information et de gestion de la recherche et des essais cliniques) permet de disposer de chiffres consolidés pour les essais dits « actifs », c'est-à-dire pour lesquels au moins une inclusion a eu lieu dans l'année. En revanche, bien que représentatifs, ils ne sont pas exhaustifs dans la mesure où ils ne prennent en compte que les établissements engagés dans ce référencement servant essentiellement à l'allocation du financement des MERRI.

L'extraction de la base SIGREC, réalisée en 2012, comptabilisant les essais en cours en 2011, a permis de recenser **772 essais** et **2 094 centres d'investigation actifs**.

Catégorie	Promoteurs	Essais 2011 (extraction en 2012)	
		Nombre d'essais	Nombre de centres AP-HP investigateurs
CHU	HCL - LYON	63	167
CHU	NANTES	42	101
CHU	LILLE	41	112
CHU	BORDEAUX	38	78
CHU	TOULOUSE	29	66
CHU	AP-HM - MARSEILLE	29	50
CHU	CLERMONT-FERRAND	27	63
CHU	MONTPELLIER	21	55
CHU	ROUEN	21	53
CHU	BREST	21	42
CHU	LIMOGES	20	68
CHU	ANGERS	20	55
CHU	RENNES	19	55
CHU	POITIERS	17	49
CHU	SAINT-ETIENNE	17	34
ESPIC	HOPITAL FOCH	17	31
CHU	NICE	17	29
CHU	BESANCON	16	43
CHU	NANCY	16	26
CHU	CAEN	15	36
CHU	GRENOBLE	13	23
CHU	STRASBOURG	12	32
CHU	TOURS	11	41
CHU	NIMES	11	19
CHU	AMIENS	10	40
CHU	DIJON	9	33
CH	VERSAILLES	8	34
CHS	SAINTE-ANNE - PARIS	5	9
CHR	METZ - THIONVILLE	4	17
ESPIC	INSTITUT MUTUALISTE MONTSOURIS	4	9
CHR	ORLEANS	2	3
CH	CRETEIL	2	3
ESPIC	CENTRE CHIRURGICAL MARIE LANNELONGUE	2	2
ESPIC	HOPITAL SAINT-JOSEPH	1	3
SIH	INSTITUT DE CANCEROLOGIE DE LOIRE	1	2
CH	MATERNITE REGIONALE NANCY	1	2
CH	FELIX GUYON	1	1
<b>Total hôpital</b>		<b>603</b>	<b>1486</b>
CLCC	INSTITUT GUSTAVE ROUSSY - VILLEJUIF	33	84
UNICANCER	UNICANCER (ex FNCLCC)	31	93
CLCC	LEON BERARD - LYON	14	24
CLCC	INSTITUT BERGONIE - BORDEAUX	8	21
CLCC	VAL D'AURELLE - PAUL LAMARQUE - MONTPELLIER	8	15
CLCC	OSCAR LAMBRET - LILLE	8	10
CLCC	INSTITUT DE CANCEROLOGIE DE L'OUEST	7	14
CLCC	INSTITUT PAOLI CALMETTES - MARSEILLE	6	16
CLCC	INSTITUT CURIE - PARIS	6	8
CLCC	INSTITUT CLAUDIUS REGAUD - TOULOUSE	5	7
CLCC	FRANCOIS BACLESSE - CAEN	4	9
CLCC	HENRI BECQUEREL - ROUEN	3	15
CLCC	JEAN PERRIN - CLERMONT-FERRAND	3	5
CLCC	GEORGES-FRANCOIS LECLERC - DIJON	3	5
CLCC	ANTOINE LACASSAGNE - NICE	3	4
CLCC	ALEXIS VAUTRIN - NANCY	1	2
CLCC	EUGENE MARQUIS - RENNES	1	1
<b>Total CLCC</b>		<b>144</b>	<b>333</b>
GIP	ANRS	23	263
GIP	INCA	2	12
<b>Total GIP</b>		<b>25</b>	<b>275</b>
<b>TOTAL</b>		<b>772</b>	<b>2094</b>

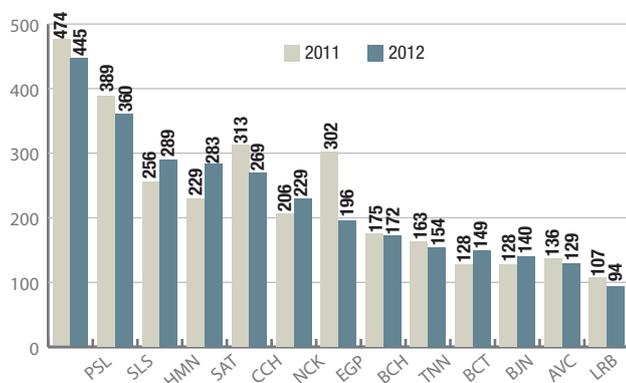
## RÉSULTATS DES ENQUÊTES AUPRÈS DES PHARMACIES À USAGE INTÉRIEUR (PUI)

### Nombre d'essais cliniques portant sur le médicament par hôpital et selon le type de promoteur



L'enquête menée dans vingt pharmacies à usage intérieur (PUI) sur les essais cliniques portant sur le médicament montre que l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière a la plus forte activité avec 445 essais tous promoteurs confondus, suivi de l'hôpital Saint-Louis (360 essais), l'hôpital Henri Mondor (289 essais) et l'hôpital Saint-Antoine (283 essais).

### Evolution 2011-2012, par GH, du nombre d'essais portant sur le médicament



La comparaison avec l'année 2011 montre que l'activité reste globalement stable avec une légère tendance à la diminution à l'exception de 5 hôpitaux : Henri Mondor, Saint-Antoine, Necker, Bicêtre et Beaujon.

# Guichet des essais à promotion industrielle

**Responsable :** Stéphane PILATE  
**Localisation :** Hôpital Saint-Louis

## Missions

- > **Harmoniser et négocier avec les promoteurs industriels les surcoûts des établissements de l'AP-HP :** Les surcoûts recouvrent toutes les prestations spécifiques (personnels, actes) fournies par un établissement dans le cadre de la réalisation d'un protocole de recherche. Il s'agit donc d'un remboursement des dépenses hospitalières qui dépassent le coût du traitement usuel du patient et qui résultent spécifiquement du protocole de recherche.
- > **Proposer une convention de surcoûts unique pour l'ensemble des hôpitaux de l'AP-HP participant à un même protocole de recherche :** Le Code de la santé publique et les bonnes pratiques cliniques (BPC) prévoient la prise en charge des frais supplémentaires liés à d'éventuels fournitures ou examens spécifiquement requis par le protocole ou pour la mise en œuvre de celui-ci. Lorsque la recherche est réalisée dans un établissement de santé, la prise en charge de ces frais fait l'objet d'une convention conclue entre le promoteur et le représentant légal de cet établissement (le Directeur du DRCD à l'AP-HP). Dans ce cadre, le Guichet des essais à promotion industrielle propose une convention de surcoûts unique pour l'ensemble des hôpitaux de l'AP-HP impliqués dans une même recherche.
- > **Facturer les surcoûts :** Le Guichet des essais à promotion industrielle facture aux promoteurs industriels les surcoûts engendrés par les essais qu'ils réalisent au sein des établissements de l'AP-HP. Cette facturation est réalisée à un rythme annuel ou lorsque la participation de l'AP-HP est terminée, au prorata des inclusions effectives de patients et des prestations exécutées.
- > **Disposer d'une vision exhaustive de l'activité de recherche à promotion industrielle réalisée au sein de l'AP-HP :** Le Guichet des essais à promotion industrielle assure une veille et un suivi global des essais à promotion industrielle réalisés au sein de l'AP-HP. Il rend compte de cette activité aux directions de l'AP-HP concernées ainsi qu'aux organismes de tutelle.
- > **Animer et coordonner l'action du réseau des Correspondants de recherche clinique (CRC) des établissements de l'AP-HP.** Les CRC sont les référents des hôpitaux de l'AP-HP désignés par leurs directions locales. Leur mission est de coordonner localement le suivi et la gestion administrative et financière des protocoles de recherche à promotion industrielle. Ils sont, pour le Guichet des essais à promotion industrielle, les interlocuteurs privilégiés et les relais, sur le terrain, auprès des médecins, des pharmacies et des plateaux médico-techniques.
- > **Etre référent dans le périmètre du GIRCI Ile-de-France pour la gestion des essais à promotion industrielle :** en accord et avec le soutien du CeNGEPS (Centre national de gestion des essais en produits de santé), le Guichet des essais à promotion industrielle est un relais d'informations et assure des fonctions support auprès des établissements du GIRCI avec lesquels il établit des liens privilégiés et adaptés à chaque structure.

## Présentation

**Responsable :** Stéphane PILATE

### Organisation de l'équipe :

> **Anissa DJELILI, Sophie COURTIAL-DESTEMBERT, Marie-Claude GUILLEMINOT :**

- Réception des dossiers : protocole, note d'information aux patients, information des directions et pharmacies des établissements ;
- Vérifications technico-réglementaires : autorisation de l'ANSM, avis du Comités de protection des personnes (CPP), assurance, autorisation CNIL, avis CCTIRS, selon qu'il s'agit d'une recherche biomédicale, d'une recherche en soins courant ou d'une recherche non interventionnelle ;
- Evaluation, harmonisation et négociation des surcoûts : le Guichet des essais à promotion industrielle est le garant du respect des nomenclatures tarifaires nationales et des tarifs nationaux spécifiques aux recherches industrielles que l'AP-HP s'est engagée contractuellement à respecter dans le cadre du CeNGEPS ;
- Rédaction des conventions de surcoûts et de leurs avenants, en respectant le modèle national du CeNGEPS.
- Signature des conventions par les promoteurs industriels, le contrôleur financier de l'AP-HP si nécessaire et la direction du DRCD ;
- Diffusion des conventions et avenants signés

> **Rosa CARVALHO, Alexandra LIMOL, Stéphane PILATE :**

- Recueil des informations nécessaires à la facturation des surcoûts (nombre de patients sélectionnés, nombre de patients inclus, visites et actes effectivement réalisés, visites et actes supplémentaires engendrés notamment par des événements indésirables imputables à l'essai) ;

- Validation des données par les correspondants de recherche clinique et les promoteurs ;
- Saisie des titres de recettes (y compris pour le pôle Gestion et le Guichet des essais à promotion académique du DRCD) ;
- Relations avec la Trésorerie Générale de l'AP-HP et avec la DEFIP ;
- Relance des promoteurs/CRO après la date de fin prévisionnelle des essais en l'absence de retour d'information ;
- Archivage des dossiers administratifs et financiers pendant une durée réglementaire de 15 ans.

Par ailleurs, le Guichet des essais à promotion industrielle anime et coordonne le réseau des correspondants de recherche clinique (CRC). Ce réseau est composé de 39 personnes sollicitées régulièrement selon des procédures établies. Ses membres et le Guichet se sont réunis à 4 reprises en 2012, chaque réunion donnant lieu à un compte-rendu systématiquement diffusé à la direction du DRCD et aux directeurs en charge de la Recherche des Groupes hospitaliers de l'AP-HP. Parallèlement, le Guichet est disponible pour répondre aux questions des CRC, assurer la formation initiale des nouveaux CRC et la formation continue des membres du réseau des CRC.

## FAITS MARQUANTS EN 2012

En 2012, sur la base des informations contenues dans les conventions de surcoûts, 1 355 essais à promotion industrielle (dont 457 phases I/II), interventionnels et non interventionnels, étaient en cours à l'AP-HP. Ils étaient 1 237 en 2011, 1 220 en 2010 et 1 161 en 2009.

Au travers de ces essais, l'AP-HP collabore avec 303 promoteurs<sup>1</sup>. Ce nombre est en constante progression (252 en 2009, 264 en 2010, 270 en 2011).

Ces essais impliquaient 2 392 centres recruteurs<sup>2</sup> de l'AP-HP (2 399 en 2011, 2 524 en 2010, 2 490 en 2009). Si le nombre des essais en cours augmente, celui des centres recruteurs stagne, voir diminue par rapport aux années précédentes, du fait de la baisse du nombre de centres recruteurs par nouvel essai et par an (moyenne de 1,9 en 2012, 1,8 en 2011, 2 en 2009, 2 en 2007, 2,3 en 2005).

406 nouveaux essais ont été reçus de 159 promoteurs<sup>1</sup> et 55 CRO (Contract Research Organization) pour lesquels une convention de surcoûts hospitaliers a été établie par le Guichet des essais à promotion industrielle.

L'investigateur coordonnateur appartient à l'AP-HP pour 210 d'entre eux (52%).

Les procédures du CeNGEPS prévoient que la primo-évaluation des surcoûts de l'établissement coordonnateur soit un document de référence pour tous les autres établissements français participant à l'essai. Les promoteurs industriels attendent de ces évaluations qu'elles soient rapidement (délais de réalisation) et facilement exploitables (exhaustivité des surcoûts pris en compte, respect des nomenclatures nationales...) par tous les établissements.

Le Guichet apporte son soutien aux Groupes hospitaliers en s'impliquant dans la réalisation de la primo-évaluation des surcoûts lorsqu'un investigateur de l'AP-HP est coordonnateur. 148 évaluations sur 210 essais concernés (70%) ont été finalisées par le Guichet pour le compte de 11 Groupes hospitaliers, dans un délai moyen de 17 jours après la réception du dossier complet.

L'évaluation prévisionnelle des surcoûts par patient est en moyenne de 3 277 € en 2012. Elle était de 2 399 € en 2010, de 2 175 € en 2008, de 1 951 € en 2006, et de 1 145 € en 2004. L'amélioration continue de l'évaluation exhaustive des moyens humains et matériels de l'AP-HP mis à disposition de la mise en œuvre des essais à promotion industrielle a permis cette forte progression depuis la création du Guichet des essais à promotion industrielle en octobre 2004. Les tarifs de la grille type de surcoûts du CeNGEPS ont par ailleurs été revalorisés en août 2012.

Le délai de réalisation de la convention par le Guichet des essais à promotion industrielle est de 15 jours en moyenne et de 14 jours en médiane.

218 avenants ont été parallèlement rédigés sur l'ensemble des dossiers,

principalement pour acter l'ouverture de nouveaux centres investigateurs au sein de l'AP-HP. Le nombre d'avenants est en baisse de 13% par rapport à 2011 (251 avenants), le Guichet ne réalisant plus les avenants dont le seul objet est la prolongation d'une étude.

En 2012, l'activité de facturation des surcoûts devient la priorité du Guichet des essais à promotion industrielle afin d'équilibrer annuellement le nombre de nouveaux essais et d'essais clôturés et d'améliorer le rythme de facturation. Des indicateurs ont été créés ou consolidés afin d'apprécier et d'objectiver l'atteinte de ces objectifs :

- > 349 essais ont été clôturés administrativement au niveau du Guichet en 2012 (302 en 2011, +16%), pour lesquels l'intégralité des surcoûts dus par les promoteurs a été facturée pour 769 centres ayant inclus un total de 5 595 patients sur la totalité des études concernées. Indépendamment de l'activité du Guichet, il est à noter que le nombre de patients attendus sur ces centres était d'un total de 7 839, soit un taux d'inclusion moyen de 69% et médian de 40%, 28% des centres ayant été clôturés sans inclusion.
- > les délais de facturation (demande du promoteur, validation des informations auprès des établissements, codification des débiteurs dans le logiciel de facturation, validation d'une proposition par le promoteur, saisie du titre de recettes), sont en moyenne de 13 jours (facturation partielle) à 34 jours (facturation définitive), et de 3 à 23 jours en médiane.
- > le délai de relance des promoteurs qui ne communiquent pas spontanément au Guichet, conformément à leurs engagements contractuels, les informations relatives à la clôture des centres AP-HP et aux inclusions effectives est de 297 jours en moyenne sur l'année 2012 (délai entre la date de fin théorique de l'essai et la date de la première relance du Guichet, 197 essais concernés)
- > 1 249 titres de recettes ont été saisis (1 016 de 2011, +19%)
- > le montant de la facturation des surcoûts effectuée en 2012 est de 7,9 millions d'euros (+35% par rapport à 2011, +225% par rapport à 2008). Outre le plus grand nombre d'essais facturés, cette forte progression s'explique par l'amélioration continue de l'évaluation prévisionnelle des surcoûts à l'AP-HP.

Le montant moyen des factures est de 6 605 €, dans une fourchette allant de 10 € à 159 568 €.

### DANS LE PÉRIMÈTRE DU GIRCI ILE-DE-FRANCE :

De liens ont été créés avec trois nouveaux établissements (le Centre hospitalier spécialisé Sainte-Anne, le Centre hospitalier intercommunal de Créteil, les Hôpitaux de Saint-Maurice).

Les correspondants recherche industrielle du GIRCI se sont réunis à 3 reprises en 2012, chaque réunion ayant fait systématiquement l'objet d'un compte-rendu diffusé à l'ensemble des établissements.

1. Promoteurs regroupés par maison mère.

2. Centre recruteur : Centre incluant des patients déclarés à l'ANSM, donc uniquement sur les études interventionnelles. Il est comptabilisé un centre par essai. Ainsi, si un même service participe à deux essais, deux centres sont comptabilisés.

## DOSSIERS PRIORITAIRES EN 2013

Poursuivre la priorisation de l'activité de facturation des surcoûts afin d'en améliorer le rythme et les délais.

Maintenir les délais de réalisation des conventions de surcoûts et d'évaluation des grilles de surcoûts lorsqu'un centre de l'AP-HP est coordonnateur.

Continuer l'amélioration de l'évaluation exhaustive des surcoûts prévisionnels engendrés par les essais industriels, notamment au travers de l'évaluation de la grille de surcoûts du centre coordonnateur.

## ACTIONS ORIENTÉES GIRCI

Le Guichet assure un rôle de référent et de structure ressource, disponible pour les établissements avec lesquels il a établi des liens (Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph, le Groupe hospitalier Diaconesses - Croix Saint-Simon, le Centre hospitalier Sud-Francilien, le Centre hospitalier de Versailles, le Centre hospitalier national d'ophtalmologie (CHNO) des Quinze-Vingts, le Centre chirurgical Marie Lannelongue, la Fondation Rothschild, l'Institut Mutualiste Montsouris, l'hôpital Foch, le Centre hospitalier spécialisé Sainte-Anne, le Centre hospitalier intercommunal de Créteil, les Hôpitaux de Saint-Maurice), ainsi qu'avec la FEHAP (Fédération des établissements hospitaliers et d'aide à la personne).

Ce rôle se décline principalement sous deux formes :

### En tant que relais d'information :

- > diffusion d'informations et de documents : modèles nationaux de conventions et de grille de surcoûts, évolution des nomenclatures tarifaires, modèles de check-list, ... ;
- > concertation avec les établissements lorsque le GIRCI est sollicité pour avis (exemple : lors de la réactualisation des modèles nationaux de conventions et de grilles de surcoûts du CeNGEPS) ;
- > échanges d'informations lors d'une participation commune de plusieurs établissements à un même essai, notamment pour permettre la meilleure harmonisation possible des surcoûts (communication de 50 grilles de surcoûts et conventions aux établissements partenaires en 2012) ;
- > organisation de réunions dédiées aux correspondants recherche des établissements du GIRCI (3 réunions en 2012).

### En apportant son expertise au travers de fonctions support :

Le Guichet des essais à promotion industrielle a été sollicité 47 fois en 2012 par les établissements partenaires :

- > aide à l'évaluation des surcoûts, notamment lors de la primo-évaluation des surcoûts du centre coordonnateur ;
- > formation des personnels en charge de la gestion administrative et financière des essais à promotion industrielle (étude de cas concret sur protocole) : 2 sessions de formation en 2012 ;
- > aide méthodologique (réalisation des conventions, élaboration des grilles de surcoûts, utilisation des nomenclatures ... ) ;
- > aide technico-règlementaire.

## CHIFFRES CLEFS

L'AP-HP collabore avec **303 promoteurs** au travers de ces essais à promotion industrielle.

En 2012, **1 355 essais à promotion industrielle** (dont 457 phases I/II) étaient en cours à l'AP-HP.

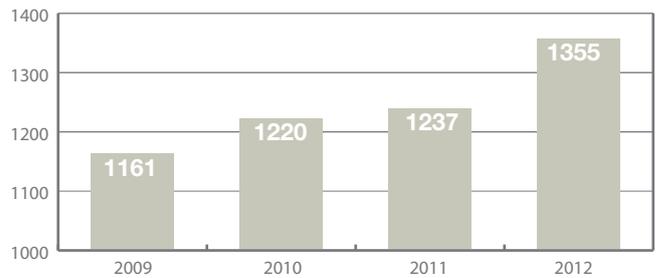
**406 nouveaux essais** à promotion industrielle ont démarrés en 2012.

2 392 centres recruteurs actifs en 2012 (2 399 en 2011, 2 524 en 2010, 2 490 en 2009).

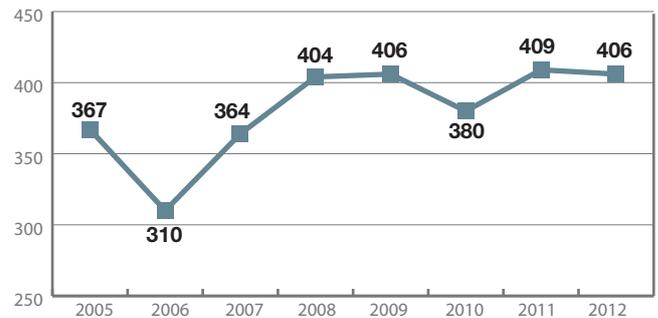
**Entre 2008 et 2012, la facturation des surcoûts a progressé de 225 %, passant de 2,4 M€ à 7,9 M€.**

Ces projets sont tous suivis par le Guichet des essais à promotion industrielle du DRCD.

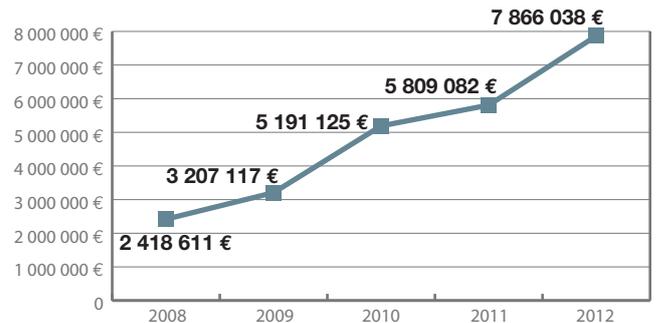
### Evolution du nombre d'essais à promotion industrielle actifs en cours



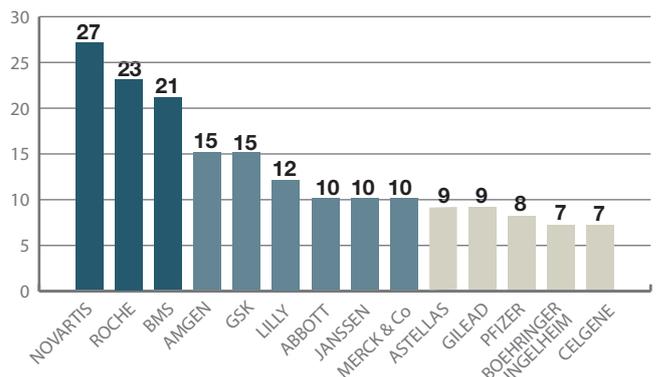
### Nouveaux essais industriels mis en œuvre à l'AP-HP



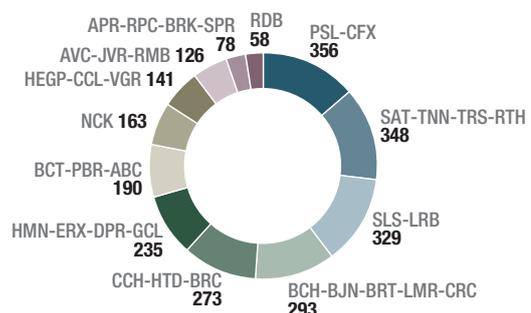
### Facturation des surcoûts aux industriels



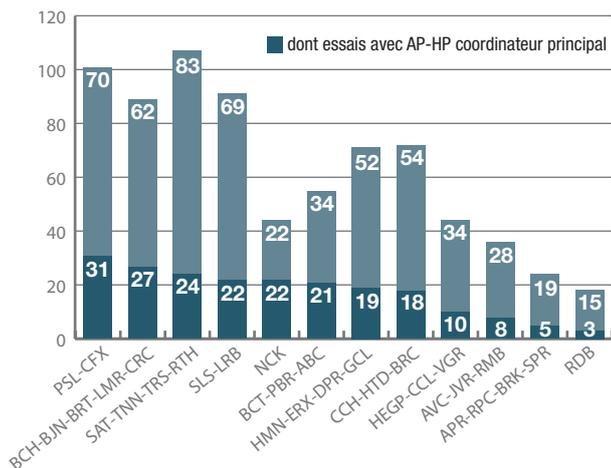
### Les principaux promoteurs industriels à l'AP-HP (nombre de nouveaux essais reçus en 2012)



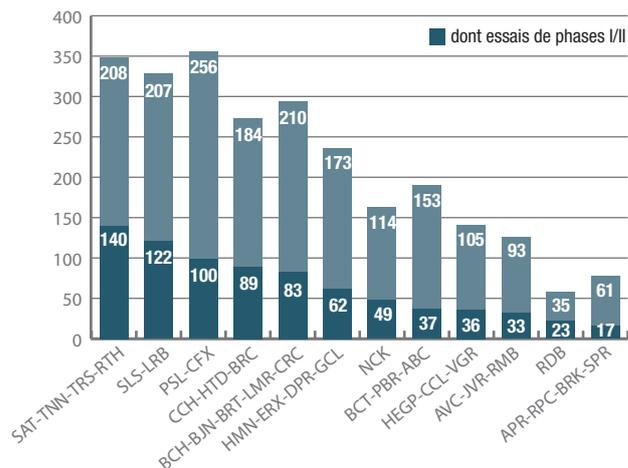
### Nombre d'essais actifs en 2012, à promotion industrielle, par GH



**Nombre de nouveaux essais à promotion industrielle en 2012, par GH**  
(Classement par nombre d'essais avec AP-HP coordinateur principal décroissant)



**Nombre d'essais à promotion industrielle en cours durant l'année 2012, par GH**  
(Classement par nombre d'essais de phase I/II)



Groupe hospitalier	Nombre d'essais actifs en 2012	Nombre de nouveaux essais démarrés en 2012, par GH*	Centres recruteurs <sup>1</sup> actifs <sup>2</sup>	Promo-teurs <sup>3</sup> actifs <sup>2</sup>	Surcoûts facturés	10 disciplines les plus fréquentes
Hôpitaux universitaires Paris-Seine-Saint-Denis (AVC-JVR-RMB)	126	36	106	56	208 283 €	1) Oncologie 2) Virologie 3) Hématologie 4) Rhumatologie 5) Pneumologie 6) Métabolisme Nutrition 7) Dermatologie 8) Cardiologie 9) Epidémiologie 10) HGE
Hôpitaux universitaires Saint-Louis Lariboisière Fernand-Widal (SLR-LRB)	329	91	314	104	832 538 €	1) Oncologie 2) HGE 3) Virologie 4) Cardiologie 5) Dermatologie 6) Rhumatologie 7) Hématologie 8) Ophtalmologie 9) Bactériologie 10) Gériatrie
Hôpitaux universitaires Paris Nord Val-de-Seine (BCH-BJN-BRT-LMR-RCR)	293	89	281	101	1 067 585 €	1) Virologie 2) Oncologie 3) Cardiologie 4) Pneumologie 5) HGE 6) Métabolisme Nutrition 7) Rhumatologie 8) Immunologie 9) Néphrologie 10) Bactériologie
Hôpitaux universitaires La Pitié-Salpêtrière - Charles Foix (PSL-CFX)	356	101	338	119	1 172 130 €	1) Oncologie 2) Virologie 3) Cardiologie 4) Neurologie 5) Rhumatologie 6) Gériatrie 7) Immunologie 8) Métabolisme Nutrition 9) Urologie 10) Pneumologie
Hôpitaux universitaires Est Parisien (SAT-TNN-TRS-RTH)	348	107	330	99	1 128 489 €	1) Oncologie 2) Virologie 3) Hématologie 4) Pédiatrie 5) HGE 6) Dermatologie 7) Rhumatologie 8) Neurologie 9) Urologie 10) Pneumologie
Hôpitaux Universitaires Paris-Sud (BCT-PBR-ABC)	190	55	166	63	489 908 €	1) Oncologie 2) Virologie 3) Hématologie 4) Pneumologie 5) Pédiatrie 6) Endocrinologie 7) Rhumatologie 8) Néphrologie 9) Immunologie 10) Ophtalmologie
Hôpitaux universitaires Henri-Mondor (HMN-ERX-DPR-GCL)	235	71	216	79	628 891 €	1) Virologie 2) Oncologie 3) Cardiologie 4) Neurologie 5) Hématologie 6) Rhumatologie 7) Néphrologie 8) Immunologie 9) Pathologie vasculaire 10) Dermatologie
Hôpitaux universitaires Paris Centre (CH-HTD-BRC)	273	72	260	89	899 876 €	1) Oncologie 2) Virologie 3) Rhumatologie 4) Pneumologie 5) Gériatrie 6) Cardiologie 7) HGE 8) Endocrinologie 9) Immunologie 10) Hématologie
Hôpitaux universitaires Paris Ouest (HEGP-CCL-VGR)	141	44	127	68	636 961 €	1) Oncologie 2) Cardiologie 3) Génétique 4) Pathologie vasculaire 5) Pneumologie 6) Virologie 7) HGE 8) Métabolisme Nutrition 9) Gériatrie 10) Hématologie
Hôpitaux universitaires Paris Ile-de-France Ouest (APR-RPC-BRK-SPR)	78	24	65	37	230 840 €	1) Oncologie 2) Neurologie 3) Virologie 4) Rhumatologie 5) Pédiatrie 6) Cardiologie 7) Génétique 8) Dermatologie 9) Métabolisme Nutrition 10) Ophtalmologie
Hôpital universitaire Necker - Enfants malades (NCK)	163	44	139	63	470 145 €	1) Pédiatrie 2) Oncologie 3) Néphrologie 4) Hématologie 5) Virologie 6) Pneumologie 7) Dermatologie 8) Bactériologie 9) Cardiologie 10) Epidémiologie
Hôpital universitaire Robert Debré (RDB)	58	18	50	31	100 391 €	1) Pédiatrie 2) Néphrologie 3) Pneumologie 4) Virologie 5) Epidémiologie 6) Hématologie 7) Oncologie 8) Bactériologie 9) Immunologie 10) Métabolisme Nutrition

\* La somme des essais par GH est inférieure au total des essais en cours à l'AP-HP car un même essai peut être mis en place dans plusieurs GH.

1) Centres déclarés aux autorités compétentes comme recruteurs (comptabilisés une fois par essai).

2) Selon les informations connues du Guichet des essais à promotion industrielle.

3) Regroupés par maison mère.

# Point de Contact Interrégional CeNGEPS du GIRCI Ile-de-France

Responsable : Francis WILLIG

Localisation : 3 avenue Victoria - 75004 Paris

## Missions

**Le Centre national de gestion des essais de produits de santé (CeNGEPS) a pour mission de renforcer l'attractivité de la recherche clinique industrielle française en contribuant à la professionnalisation de la gestion de cette forme de recherche et en facilitant les interfaces logistiques et administratives afin de « recruter plus, plus vite et mieux ».**

A l'origine du Groupement d'intérêt public (GIP) CeNGEPS, créé en 2007, à l'initiative du Conseil stratégique des industries de santé (CSIS), on trouve une prise de conscience des menaces pesant sur les positions détenues par la France en tant que terre d'accueil de l'expérimentation médicale. Des études successives ont illustré la relative désaffection liée notamment à des carences dans l'organisation de cette expérimentation, aux délais trop longs de réalisation de ces essais, sans que soient atteints les niveaux d'inclusion attendus.

D'autres facteurs incitatifs interviennent, dont les difficultés rencontrées aujourd'hui par les opérateurs et les investigateurs liées à la complexité croissante des protocoles qui impose l'apport de compétences nouvelles, la charge en soins qui permet de consacrer moins de temps à la recherche clinique, l'émergence d'une pénurie de ressources médicales.

**« Unis pour être plus forts », le CeNGEPS rassemble les principaux opérateurs publics et privés de recherche clinique :**

- les sept Groupements interrégionaux de recherche clinique et d'innovation (GIRCI) qui représentent les établissements hospitaliers (42% des parts du GIP, dont 6% représentant le GIRCI Ile-de-France) ;
- l'Inserm (9%) ;
- le Leem représentant l'industrie pharmaceutique (49%).

Quatre partenaires, à voix consultative, sont associés : l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), la Fédération hospitalière de France (FHF), UNICANCER et la Conférence des présidents d'université.

**Les ressources du CeNGEPS (10 millions d'euros en 2012) proviennent d'une taxe fiscale sur le chiffre d'affaires annuel de l'industrie pharmaceutique.**

**Les actions du CeNGEPS se déclinent selon 3 principales modalités :**

- > **Soutien à la professionnalisation et à l'amélioration de la qualité des essais cliniques à promotion industrielle**, en assurant, via des appels à projets annuels qui laissent l'initiative aux opérateurs de terrain, l'apport de personnels de recherche. Ces derniers interviennent principalement pour l'aide aux études de faisabilité, à l'évaluation des surcoûts hospitaliers, au pré-screening, au screening et à l'inclusion des patients (répartition de crédits entre les sept GIRCI d'une part, et vingt trois réseaux nationaux d'investigation clinique, d'autre part).
- > **Amélioration de leur gestion administrative et logistique** par une démarche d'harmonisation et de rationalisation des procédures administratives de mise en place des essais cliniques industriels à l'hôpital (convention « hôpital/promoteur », calcul des surcoûts) afin de fiabiliser et accélérer la mise en place et le suivi des essais cliniques.
- > **Mise en place de points de contact interrégionaux, dans chacun des sept GIRCI**, afin d'assurer une interface et de faciliter les relations entre les promoteurs industriels d'essais cliniques, les médecins investigateurs et les établissements de santé où ils exercent.

## Présentation

Le Point de contact interrégional CeNGEPS du GIRCI Ile-de-France est constitué en 2012 d'un chargé de mission, responsable du pôle, et de deux ingénieurs de recherche.

La gouvernance du Point de contact interrégional s'articule autour du responsable, rattaché au Directeur du DRCD de l'AP-HP (agissant pour le GIRCI Ile-de-France), exclusivement dédié aux actions CeNGEPS. Il a pour fonction d'assurer, avec le concours des autres acteurs, les missions de coordination, d'animation, d'évaluation scientifique et de gestion administrative des actions financées par le CeNGEPS. Il a vocation, dans son domaine de compétence, à être le correspondant privilégié des promoteurs industriels afin de les orienter vers les centres d'investigation concernés.

Le mode de gouvernance choisi pour la gestion des actions financées par le CeNGEPS, s'appuie sur la richesse du réseau et de l'organisation du GIRCI Ile-de-France et, plus particulièrement, sur celle du DRCD de l'AP-HP.

Au sein du DRCD, le Point de Contact Interrégional CeNGEPS, interagit tout particulièrement avec :

- les unités de recherche clinique (URC) pour le choix des investigateurs et des essais industriels soutenus et la détermination des ressources allouées ;
- le pôle Gestion pour la validation administrative et budgétaire des recrutements des personnels financés par le CeNGEPS ;
- le Guichet des essais à promotion industrielle pour l'harmonisation des modalités de calcul des surcoûts hospitaliers et de l'élaboration des conventions de surcoûts hospitaliers, ainsi que pour l'accès aux données administratives des essais cliniques industriels menés au sein de l'AP-HP.

Le Point de contact interrégional CeNGEPS interagit également avec certains établissements de santé en Ile-de-France, hors AP-HP, qui bénéficient de financements octroyés par le CeNGEPS. Divers modes de gouvernance ont été adoptés pour la gestion des actions financées par le CeNGEPS dans ces établissements de santé. Le mode a été choisi en fonction de la rapidité et de la souplesse de sa mise en œuvre d'une part, et d'autre part, selon les besoins et les contraintes des différentes parties :

- Le GIE Remagus, constitué de l'association de deux Centres de lutte contre le cancer franciliens (l'Institut Gustave Roussy et l'Institut Curie), chacun constitué en DRCI (Délégation à la recherche clinique et à l'innovation), s'est doté depuis l'origine d'une structure de pilotage forte. Le GIRCI Ile-de-France a donc pour rôle essentiel d'effectuer le relai administratif entre le CeNGEPS et le GIE Remagus par l'établissement d'une convention financière de reversement.
- L'hôpital Foch à Suresnes (Foch, constitué en DRCI), le Centre hospitalier de Versailles (constitué en DRCI), le Centre hospitalier Sud Francilien à Evry-Corbeil-Essonnes, le Centre hospitalier intercommunal de Créteil, la Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild à Paris et le Centre Chirurgical Marie Lannelongue au Plessis-Robinson, bénéficient du financement du CeNGEPS via l'établissement, par l'AP-HP, d'une convention financière de reversement entre les deux parties. Chaque établissement de santé a la liberté de procéder comme il le souhaite pour répartir le personnel recruté entre les différents services investigateurs. La gestion des personnels financés est donc effectuée par la direction de chaque établissement.
- Des hôpitaux, comme le Centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts à Paris, le Groupe hospitalier Diaconesses - Croix Saint-Simon à Paris, l'Institut Mutualiste Montsouris à Paris et l'hôpital Foch à Suresnes, bénéficient de la mise à disposition de TEC par les URC de l'AP-HP avec lesquelles ils collaborent déjà dans le domaine de la recherche clinique. La gestion opérationnelle de TEC est effectuée par l'URC correspondante.

Quatre-vingt onze centres investigateurs du GIRCI Ile-de-France bénéficient également d'un soutien du CeNGEPS par l'intermédiaire du financement, en 2012, des vingt trois réseaux nationaux d'investigation clinique. Le Point de contact interrégional n'intervient pas directement dans la gestion des financements et des actions de ces réseaux, qui sont sous la responsabilité d'un médecin coordonnateur national. Neuf réseaux, sur les vingt trois réseaux nationaux financés, sont coordonnés par un médecin du GIRCI Ile-de-France :

Réseau	Pathologie	Coordonnateurs
<b>ARCAGY-GINECO</b> (Groupe d'Investigateurs Nationaux pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire)	Cancers gynécologiques / Sein	Pr. Eric PUJADE-LAURINE, AP-HP
<b>CLIP<sup>2</sup></b> (centres labellisés INCa de phase précoce)	Essais précoces / Cancérologie	Guy-Robert AULELY, INCa Béatrice BUSSIERE, INCa Antoine HOMMAIS, INCa
<b>FACT</b> (French Alliance for Cardiovascular Trials)	Maladie coronaire	Pr. Philippe Gabriel STEG, AP-HP (Pr. Tabassome SIMON, AP-HP)
<b>GFPC</b> (Groupe français de Pneumo-Cancérologie)	Cancérologie thoracique	Dr Pierre FOURNEL, ICLOIRE Pr. Christos CHOUAID, AP-HP
<b>NS-PARK</b>	Maladie de Parkinson	Pr. Olivier RASCOL, CIC Toulouse (Dr Jean-Christophe CORVOL, AP-HP-CIC La Pitié-Salpêtrière et Pr. Franck DURIF, CHU Clermont-Ferrand)
<b>REIVAC</b> (Réseau national d'Investigation clinique en Vaccinologie)	Vaccinologie	Pr. Odile LAUNAY, AP-HP-CIC Cochin
<b>Réseau Pédiatrique des Centres d'Investigations Cliniques</b>	Pédiatrie	Pr. Evelyne JACQZ-AIGRAIN, AP-HP/CIC Robert Debré
<b>RIPPS</b> (Réseau d'Investigations Pédiatriques des Produits de Santé)	Pédiatrie	Dr Behrouz KASSAI, HCL (Pr. Gérard PONS, AP-HP)
<b>STROKAVERNIR-PI</b>	Pathologies vasculaires cérébrales	(Pr. Jean-Louis MAS, CHS Sainte-Anne) Pr. Didier LEYS, CHU Lille

## FAITS MARQUANTS EN 2012

- Amélioration du suivi des moyens alloués, des actions engagées et de l'interface entre les promoteurs industriels et les centres investigateurs grâce au renforcement du Point de contact interrégional CeNGEPS du GIRCI Ile-de-France par le recrutement d'un deuxième ingénieur de recherche ;
- Amélioration du suivi des actions financées, grâce au déploiement en

octobre 2012, dans tous les centres en bénéficiant, des tableaux de bord de « suivi opérationnel » et des « indicateurs de performance » dans l'extranet du CeNGEPS, outil de déclaration mensuelle et de suivi de l'activité des personnels financés ;

- Affectation et/ou réaffectation rapide de ressources sur de nouveaux essais ou des essais en difficulté de recrutement, ce qui a permis

d'assurer, à la mesure des moyens octroyés, un soutien plus important aux centres d'investigation impliqués dans les essais à promotion industrielle ;

- Amélioration des délais de réponse (< 48 h) aux promoteurs ou aux CRO (*Contract research organization*) dans l'identification de nouveaux centres investigateurs.

## DOSSIERS PRIORITAIRES EN 2013

En 2013, l'objectif du Point de contact interrégional CeNGEPS du GIRCI Ile-de-France est de poursuivre la consolidation et l'extension du dispositif mis en place au cours des 5 années écoulées.

Le nouveau mode de gouvernance mis en place au cours de l'année 2010 devrait permettre, dans un contexte budgétaire difficile (montant des crédits diminué de 20% par rapport au montant alloué en 2012), de continuer à progresser au cours de l'année 2013 dans sa démarche d'évaluation des résultats en fonction des ressources affectées, en capitalisant sur l'expérience accumulée.

Pour permettre le succès de cette démarche, l'accent sera porté notamment sur les actions suivantes :

- optimisation du rôle de pilotage administratif et scientifique du dispositif CeNGEPS grâce au renforcement du Point de contact interrégional par le recrutement d'un gestionnaire ;
- renouvellement du soutien du CeNGEPS au Guichet des essais à promotion Industrielle du DRCD de l'AP-HP, par le financement d'un gestionnaire, afin de lui permettre notamment de :
  - > poursuivre sa mission de référent, auprès de certains hôpitaux hors AP-HP du GIRCI Ile-de-France, pour l'élaboration des grilles et des conventions de surcoûts hospitaliers ;
  - > poursuivre sa mission de primo-évaluation des surcoûts hospitaliers lorsqu'un investigateur de l'AP-HP est coordonnateur national d'un essai.
- mise en place de réunions régulières avec les différents « acteurs » impliqués dans les financements et les actions CeNGEPS : le Guichet des essais à promotion industrielle, le pôle Gestion, le responsable et les référents CeNGEPS des URC de l'AP-HP et des hôpitaux hors AP-HP, les référents recherche des GH de l'AP-HP et des hôpitaux hors AP-HP, l'ensemble des personnels financés par le CeNGEPS ;
- suivi mensuel de l'activité des personnels du GIRCI Ile-de-France, grâce à l'utilisation de l'extranet du CeNGEPS déployé dans l'ensemble des établissements bénéficiant de financements CeNGEPS ;
- renforcement du soutien à l'activité de recherche clinique à promotion industrielle d'un nouvel établissement de santé hors AP-HP : financement de TEC au CHS Sainte-Anne, constitué en DRCI ;
- amélioration continue de l'interface entre les promoteurs industriels / CRO et les investigateurs (diminution des délais de réponse).

## CHIFFRES CLÉS (2012)

En 2012, le CeNGEPS a alloué au GIRCI Ile-de-France des crédits d'un montant de 2 415 000 €, dont : AP-HP 1 823 500 € ; Remagus 404 000 € ; Centre hospitalier de Versailles 45 000 € ; Centre hospitalier Sud Francilien 45 000 € ; Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild 45 000 € ; Hôpital Foch 30 000 € ; Centre Chirurgical Marie Lannelongue 22 500 € ; Centre hospitalier intercommunal de Créteil 9 375 €.

Au sein de l'AP-HP et des hôpitaux hors AP-HP soutenus par les URC, **40,5 personnels équivalent temps plein (ETP) ont été recrutés grâce au financement du CeNGEPS**, dont :

- 33,8 personnels ETP (techniciens d'études cliniques [TEC], coordinateurs d'essais cliniques [CEC], infirmières de recherche clinique [IRC],...) ont soutenu 393 essais cliniques à promotion industrielle et ont contribué à l'inclusion de 1 148 patients ;

- 3,2 pharmaciens ETP ont été financés pour aider à l'amélioration de la gestion pharmaceutique des essais cliniques à promotion industrielle au sein de 4 pharmacies à usage interne d'hôpitaux de l'AP-HP (Hôpitaux Cochin, Henri Mondor, La Pitié-Salpêtrière et Saint-Louis) ;
- 0,8 gestionnaire ETP du Guichet des essais à promotion industrielle a été financé pour lui permettre d'exercer sa mission de référent, auprès de certains hôpitaux hors AP-HP du GIRCI Ile-de-France, pour l'élaboration des grilles et des conventions de surcoûts hospitaliers et d'élaborer la primo-évaluation des surcoûts lorsque le coordonnateur national est un médecin de l'AP-HP ;
- 2,7 personnels ETP (ingénieurs de recherche, chargé de mission) ont été financés pour assurer et renforcer le rôle de pilotage administratif et scientifique du Point de contact interrégional CeNGEPS.

Au sein de Remagus, 7,5 personnels ETP (IRC et MEC) TEC ETP ont soutenu 83 essais et ont contribué à l'inclusion de 818 patients.

Au Centre hospitalier Sud Francilien, 1 TEC ETP a soutenu 14 essais et a contribué à l'inclusion de 47 patients.

Au Centre hospitalier de Versailles, 1 TEC ETP a soutenu 14 essais et a contribué à l'inclusion de 42 patients.

A la Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild, 1 TEC ETP a soutenu 2 essais et a contribué à l'inclusion de 19 patients.

A l'hôpital Foch, 0,6 TEC ETP ont soutenu 8 essais et ont contribué à l'inclusion de 7 patients.

Au Centre hospitalier intercommunal de Créteil, 0,5 TEC ETP, d'août à décembre 2012, a soutenu 6 essais et a contribué à l'inclusion de 8 patients.

Au Centre Chirurgical Marie Lannelongue, 0,5 ETP TEC a soutenu 2 essais, de janvier à juin 2013, et n'a pas pu inclure de patients en raison d'une fermeture anticipée des centres investigateurs. Le soutien du CeNGEPS n'a pas été poursuivi en raison du faible nombre d'essais à promotion industrielle, portant sur le médicament, mis en place.

## PROJETS ORIENTÉS GIRCI

Par définition, le champ d'action du Point de contact interrégional CeNGEPS du GIRCI Ile-de-France recouvre l'ensemble des établissements du GIRCI Ile-de-France.

En 2012, le dispositif CeNGEPS mis en place au sein du GIRCI Ile-de-France a permis :

- de financer des TEC pour soutenir des investigateurs d'essais cliniques à promotion industrielle dans certains établissements de santé, hors AP-HP :
  - > Centre Chirurgical Marie Lannelongue au Plessis-Robinson ;
  - > Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil ;
  - > CH de Versailles ;
  - > Centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts à Paris ;
  - > CH Sud Francilien à Evry-Corbeil-Essonnes ;
  - > Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild à Paris ;
  - > GH Diaconesses - Croix Saint-Simon à Paris ;
  - > Hôpital Foch à Suresnes ;
  - > Institut Curie à Paris ;
  - > Institut Gustave Roussy à Villejuif ;
  - > Institut Mutualiste Montsouris à Paris.
- que le Guichet des essais à promotion industrielle du DRCD, grâce au financement d'un gestionnaire, continue à exercer sa mission de référent, auprès de certains hôpitaux hors AP-HP du GIRCI Ile-de-France, pour l'élaboration des grilles et des conventions de surcoûts hospitaliers.

En 2013, il est prévu de soutenir un nouvel établissement de santé d'Ile-de-France, hors AP-HP, le CHS Sainte-Anne, constitué en DRCI.

# Office du transfert de technologie et des partenariats industriels (OTT&PI)

**Responsable :** Florence GHRENASSIA

**Adjointe :** Anne-Florence FAY

**Localisation :** Hôpital Saint-Louis - Bâtiment LUGOL - 1 avenue Claude Vellefaux - 75010 Paris

## Missions

- > Proposer et finaliser les axes de politique générale en matière de valorisation, business models et conditions de valorisation ;
- > Détecter et protéger les innovations issues des personnels de l'AP-HP, via des brevets, des droits d'auteur, des marques, des dessins et modèles, des savoir-faire innovants ;
- > Transférer les technologies et innovations issues des équipes de l'AP-HP ;
- > Négocier les droits de propriété intellectuelle, les licences, les contrats d'accès aux données, résultats ou échantillons biologiques de l'AP-HP ;
- > Orienter et conseiller pour assurer le maintien de la confidentialité indispensable à la protection des innovations ;
- > Accompagner les porteurs de projets qui souhaitent valoriser leurs expertises, bases de données, leurs collections biologiques, d'ADN et de tissus dans des programmes de recherche ou des partenariats industriels de R&D ;
- > Mettre en place des collaborations de R&D avec tous types de partenaires externes, et dans ce cadre :
  - rechercher les partenaires industriels et académiques pour développer des programmes de recherche collaborative (ANR, Medicen, PCRDT, OSEO, ...) ;
  - négocier tous types de contrats de collaboration impliquant des équipes de l'AP-HP et des partenaires industriels notamment lors d'essais cliniques.
- > Développer le potentiel innovant et les produits de niche de l'AGEPS :
  - développer les partenariats industriels permettant le lancement de molécules AGEPS stratégiques ;
  - permettre la rentabilisation de l'outil de production grâce aux partenariats ;
  - développer de nouveaux marchés internationaux par le biais de partenariats industriels.
- > Inciter aux partenariats industriels sur certains sites hospitaliers :
  - accueil d'entreprises au sein de plateformes de partenariats industriels (PPI) ;
  - accueil d'incubateurs et de pépinières d'entreprises sur les sites de l'AP-HP ;
  - négociation de partenariats privilégiés avec des instituts dédiés.
- > Soutenir la création d'entreprises issues de l'AP-HP :
  - 48 entreprises créées sur la base d'innovations brevetées par l'AP-HP et ses partenaires. Accompagnement des porteurs de projets dans la création, notamment par la présentation de leur entreprise aux incubateurs partenaires de l'AP-HP, (en particulier, Paris Biotech Santé, Agoranov, la Genopôle d'Evry) et à des financeurs (Banques, VCs, Business angels). Soutien logistique et juridique (propriété industrielle, licence et sous licences, dossiers de candidature pour financements institutionnels : aides et concours, OSEO, ministères, ANR, collectivités territoriales,...), orientation vers les pépinières et bioparks en fin d'incubation (Paris Biotech Santé Cochin, Biocitech) ;
  - soutien des porteurs de projets créateurs d'entreprises pour la saisine de la Commission de déontologie de la fonction publique dans le cadre de la Loi sur l'innovation et la recherche (34 dossiers déposés concernant 68 agents PU-PH, MCU-PH et PH).
- > Sensibiliser et former aux règles et enjeux de la protection de l'innovation :
  - organisation de formations et participations à des colloques, réunions d'information, de sensibilisation et de formation des équipes aux enjeux de la protection de l'innovation (écoles doctorales, directeurs des soins, FMC, CFTA, EHESP, etc.) ;
  - diffusion d'une politique de valorisation propre au CHU permettant la mise en place de relations opérationnelles avec les acteurs académiques de recherche présents sur les sites.
- > Animer le réseau national Hôpital Tech Transfert, regroupant toutes les structures hospitalières de transfert de technologie des CHU et des GIRCI de France ;
- > Suivre et proposer des adaptations lors de l'évolution des textes législatifs en matière de valorisation (groupes de réflexion ministériels, Réseau CURIE) ;
- > Développer les accords de partenariats et de valorisation et les échanges avec partenaires académiques du CHU et organismes hors santé et écoles d'ingénieurs.

## Office du Transfert de Technologie et des Partenariats Industriels

Responsable : Florence GHRENASSIA – Adjointe : Anne-Florence FAY

### Secteur Propriété intellectuelle et juridique

#### Propriété intellectuelle

- Ingénierie de brevet
- Etude de brevetabilité
- Relation avec les cabinets de brevets
- Suivi des dépôts, délivrances, défense et opposition

Laurence RAJZMAN

#### Copropriétés - Déontologie

- Négociation & contractualisation des copropriétés des brevets
- Contractualisation et suivi des partenariats de valorisation
- Commission de déontologie

Gisèle DIGNI  
Julien ILEBOUDO

#### Montage R&D et recherche clinique

Mihaéla MATEI

### Secteurs Partenariats

#### Développement Economique

- Business developement
- Marketing Tech transfert
- Négociation, contractualisation de partenariats et de licence
- Valorisation des produits et développement économique AGEPS

Elodie ACLOQUE  
Benoit LABARTHE  
Sophie RENAUDIN

#### Activités transversales Projets Structurants

- Plateforme de partenariats industriels et plateformes collaboratives
- MEDICEN Paris Région (instances) et coordination des représentants de l'AP-HP

Anne-Florence FAY

#### Collaborations et partenariats de recherche industrielle et académique, transfert de matériel biologique

- **Consortiums, projets et collaborations de recherche :**
  - Client interne (DRCD/URC, GH/hôpital, porteur de projet...) et client externe (Industriel, Institutionnel)
- **Négociation et contractualisation :**
  - ANR, Oséo, projets européens,
  - Essais cliniques à promotion AP-HP (PHRC, hors appels d'offre) industrielle ou académique
  - Contrats de R&D, transfert de matériel biologique
- **Montage, négociation et contractualisation :**
  - Partenariats de recherche PPI, MEDICEN
  - Projets structurants AP-HP (projets intersites, AP-HP, Cyclotron, ICM, IHU, Grand Emprunt, etc..)

Anne Florence FAY - Laure GUILBAUD  
Anne GYSEMBERGH-HOUAL - Mélina POCARD

#### Suivi administratif & financier

- Licence et contrats de recherche
- Facturation versement redevances
- Tableaux de bords contrats
- Economat et facturation

Laetitia MARCELIN

Les innovations hospitalières, qu'elles constituent une nouvelle méthode de traitement, un nouveau matériel médical, la mise au point d'un outil de diagnostic, un bio marqueur ou un logiciel, naissent souvent au cœur des services, dans le cadre de l'activité quotidienne professionnelle des personnels de l'hôpital, auprès des patients. Ces innovations sont l'essence même de la recherche appliquée. La finalité en est le soin et le confort du malade.

L'intérêt de ces nouveaux brevets de médicaments, nouvelles indications de médicaments anciens, médicaments orphelins, de nouveaux marqueurs de réponse thérapeutique ou signant une affection, tests diagnostiques, nouveaux outils de chirurgie créés en fonction d'un besoin précis, des matériels médicaux de soin ou de confort issus de l'hôpital public sont devenus un enjeu majeur de compétitivité.

Les partenariats de R&D avec l'hôpital se multiplient, dopés par des incitations fortes des pouvoirs publics tant au niveau des investissements (Fonds unique interministériel porté par les pôles) que des incitations fiscales (crédit impôt recherche). Les CHU sont de plus en plus attentifs à la valorisation des innovations issues de médecins, biologistes, pharmaciens et personnels soignants. Ceux-ci détiennent souvent ce que recherchent les industriels : la preuve du concept.

Sources privilégiées de création de valeur et de financement pour les organismes de recherche, les stratégies de « Valorisation des ressources et de l'innovation » et de « Renforcement et développement des partenariats industriels » s'imposent désormais à tous les organismes publics.

Mission essentielle du service public hospitalier, l'innovation et la recherche sont au cœur de l'activité de l'AP-HP qui est le 1er centre de recherche biomédicale en Europe et le 1er centre d'essais cliniques en France. L'AP-HP protège et valorise les innovations de ses médecins et soignants depuis plus de 10 ans. Cette politique proactive a permis la constitution du plus gros portefeuille de brevets de tous les CHU de France. Ces innovations une fois protégées sont exploitées et valorisées. Elles ont permis la mise sur le marché de médicaments ou de dispositifs médicaux attendus.

Pour l'AP-HP, l'enjeu est double :

- du point de vue de l'Institution, innover et valoriser sont devenus des obligations en termes de retour sur investissement ;
- du côté des équipes médicales et soignantes, le développement de projet de R&D, d'innovations en soin, en recherche, en prise en charge et en accueil des patients sont des atouts pour être reconnus internationalement pas le biais de publications scientifiques internationales, mais également de façon plus « régionale » pour « faire aimer l'institution aux patients ».

C'est dans cet esprit que l'Office du transfert de technologie et des partenariats industriels de l'AP-HP, au sein du DRCD, développe une politique active de sourcing, de protection et de valorisation pour favoriser ces transferts d'innovations entre les porteurs de projets innovants et les entreprises et PME du médicament ou du dispositif médical afin d'en favoriser l'émergence. Les porteurs de projets sont mobilisés pour rencontrer des industriels intéressés par leur projet et ces derniers pour connaître mieux encore le monde de l'hôpital public pourvoyeur d'innovations et partenaire potentiel de R&D. Ce sont désormais les valorisateurs qui deviennent les acteurs majeurs de cette course à la compétitivité. Ils

doivent transférer rapidement et stratégiquement ces innovations vers une application industrielle et un produit, licencier la technologie vers une entreprise lorsqu'ils valorisent l'innovation issue du secteur public, créer des alliances et trouver des partenaires lorsque ces innovations constituent le cœur d'une jeune entreprise innovante dont ils partagent l'aventure.

Une nouvelle organisation permettra aux pôles d'identifier plus clairement le point de contact unique AP-HP, pour les industriels qui souhaitent monter des projets collaboratifs avec les équipes de l'AP-HP en vue d'accéder à des ressources, des données ou des expertises particulières détenues par les cliniciens et leurs équipes. Le positionnement de l'OTT&PI au sein du GIRCI Ile-de-France permet de constituer d'ores et déjà un point d'entrée unique pour la mise en place rapide et adaptée de partenariats industriels lors de la réalisation d'essais cliniques.

Le renforcement des procédures de promotion, dans le cadre ou hors des appels à projets ministériels ou dans le cadre des fonds d'aide aux projets innovants, permet de mettre en place très tôt des règles et une stratégie de valorisation dans un contexte optimisé d'accompagnement du projet d'un bout à l'autre de son développement « du lit du patient au lit du patient ».

L'OTT&PI peut également apporter des services aux porteurs de projets et aux industriels désireux d'engager un partenariat de R&D avec l'AP-HP en dehors de tout projet de recherche clinique. L'objectif étant toujours la mise à disposition de molécules ou de dispositifs médicaux destinés à améliorer la qualité des soins pour les patients.

La densité, la richesse, la qualité et le volume des données cliniques détenues par l'AP-HP couplées à des échantillons biologiques constituent le premier gisement de données de santé du territoire.

Cette richesse doit être utilement valorisée dans une approche de développement économique et proposée aux industriels partenaires.

« Les données sont le pétrole du 21<sup>ème</sup> siècle » (Le Point, Mars 2012).

C'est une réalité dans le domaine du numérique et des approches marketing, c'est encore plus fort dans le domaine de la santé.

## FAITS MARQUANTS EN 2012

### RÉALISATION DES OBJECTIFS

**Augmentation des recettes :** dans le cadre de la mise en application du plan de développement 2012-2015 d'augmentation des recettes de valorisation et du portefeuille d'innovation et de partenariats (Objectifs 2005-2011 atteints, seuil des 10 M€ de revenus très largement dépassé).

**Mise en place de chartes et référentiels :** charte des partenariats industriels et institutionnels fixant les conditions de retour sur investissement et des modèles économiques dans le cadre de partenariats institutionnels de R&D sur financement impliquant un modèle économique propre.

**Diffusion des chartes, référentiels et procédures pour une meilleure efficacité des process :**

- guide du porteur de projets innovant ;
- charte de propriété intellectuelle et des partenariats industriels ;
- référentiels et procédures sur les partenariats, la valorisation des ressources biologiques, la valorisation des bases de données / système d'information, la valorisation des productions audio visuelles, images, les accès externes aux sites de l'AP-HP (entreprises, instituts, plateformes, associations), la valorisation des médicaments et produits AGEPS et circuit des opportunités, le montage, portage et valorisation des projets financés dans le cadre du programme « investissements d'avenir ».

**Valorisation des copropriétés en cas de brevets issus de structures collaboratives**

**Suivi actif des projets lauréats des appels à projets du programme investissements d'avenir (PIA) :** participation au montage des structures juridiques et contractualisation avec les partenaires sur les aspects de valorisation des apports et des résultats de l'AP-HP.

### ANIMATION DES ACTIVITÉS DU RÉSEAU HÔPITAL TECH TRANSFERT (HTT) CRÉÉ À L'INITIATIVE DU CNCR

HTT regroupe toutes les structures de valorisation des CHU quelles que soient leurs organisations, mutualisées ou non avec des structures universitaires ou privées en fonction des particularités régionales.

Mise en place dans le cadre du groupe HTT de procédures et documents communs utilisables par toutes les structures de transfert de technologie des hôpitaux.

Organisation de plusieurs réunions mensuelles en 2012 permettant de partager les approches régionales de mise en place des SATT et des partenariats entre les CHU et leurs partenaires académiques régionaux universités, centres de recherche.

Organisation d'un séminaire interrégional de formation en propriété intellectuelle et technologies de transfert à Reims.

Finalisation du Guide du porteur de projet innovant.

### REPRÉSENTATION ET CONTRIBUTION AU SEIN DE L'ALLIANCE AVIESAN : COMITÉ COVALLIANCE

Participation de l'AP-HP au titre des CHU, via l'OTT&PI, à COVALLIANCE, le comité réunissant les structures de valorisation des membres de l'Alliance AVIESAN.

Homogénéisation des procédures de valorisation entre les partenaires académiques dans nos conventions de valorisation reprenant les dispositions générales communes (COVALLIANCE) avec les IHU et les SATT ;

Mise en place au sein de COVALLIANCE du Consortium de valorisation thématique (CVT) d'AVIESAN.

Participation de l'AP-HP au titre des CHU, via l'OTT&PI, au Comité de pilotage inter-organismes (COPIO) mis en place par l'Institut thématique multi-organismes – Technologies de la santé (TMO-TS) de l'Alliance AVIESAN.

### APPELS À PROJETS, CONCOURS, MONTAGES DE PROJETS DE R&D COLLABORATIFS ET ACCOMPAGNEMENT DE PROJETS

Signature de la convention de valorisation pour l'Institut hospitalo-universitaire Imagine (GH Hôpital Necker – Enfants malades).

Participation à la définition des modèles économiques imposés dans le cadre des réponses à l'appel à projets : Pôle hospitalo-universitaire en Cancérologie (PHUC). L'alliance parisienne des Instituts de recherche en Cancérologie (*Paris Alliance of Cancer Research Institutes – PACRI*) a été labellisé, il regroupe l'Institut Gustave Roussy, l'Institut Curie, l'Institut universitaire d'hématologie de l'hôpital Saint-Louis et des laboratoires et services d'excellence de l'AP-HP (HEGP et Cochin).

Accompagnement de projets emblématiques impliquant des équipes de l'AP-HP (ANR, Medicen - FUJ, appel d'offres plateformes innovantes de la Caisse des dépôts et consignations ou financements OSEO), mise en place des consortiums avec les industriels.

## REPRÉSENTATION ET CONTRIBUTION AU DÉVELOPPEMENT DU PÔLE DE COMPÉTITIVITÉ MEDICEN PARIS RÉGION

Représentation de l'AP-HP dans le pôle de compétitivité MEDICEN PARIS RÉGION :

- participation à l'évaluation du pôle, aux travaux sur la gouvernance, le contrat de performance, le plan d'action, les grands axes stratégiques 2013-2016 ;
- participation aux groupes de travail spécifiques mis en place par le pôle (Comité de développement économique, Comité stratégique de R&D, Plan filière, Dispositif médical, Bio marqueurs) ;
- représentation renforcée au sein des instances du pôle (assemblée générale, conseil d'administration, bureau exécutif).

Au total, plus de 80 projets de recherche collaborative ont été labellisés par MEDICEN et financés (près de 100 M€) au cours de la période 2005-2012. Des équipes de l'AP-HP sont impliquées dans plus d'une vingtaine de projets, représentant des subventions d'un montant total de 6,5 M€ attribués directement aux hôpitaux de l'AP-HP participant à ces recherches.

En 2012, 4 projets collaboratifs ont été labellisés par MEDICEN et financés à hauteur de 7,8 M€ par le Fonds unique interministériel (FUI), dont 3 projets impliquant des équipes de l'AP-HP, représentant des subventions d'un montant total de 0,4 M€ attribués directement aux hôpitaux de l'AP-HP participant à ces projets.

## SOUTIEN ET ACCOMPAGNEMENT DES JEUNES ENTREPRISES INNOVANTES

Participation de l'OTT&PI, en représentation de l'AP-HP, au comité de sélection des incubateurs et pépinières parisiens partenaires de l'AP-HP : Paris Biotech Santé, incubateur AGORANOV, pépinière d'entreprises Cochin, incubateur Cancer Campus, pépinière / hôtel d'entreprises Bio&D de la Communauté d'agglomération de la Plaine centrale du Val-de-Marne.

Développement et participation aux comités de sélection des plateformes de partenariat industriel : Saint Louis, Raymond Poincaré, Charles Foix, Cochin, Cancer Campus.

Optimisation des relations avec les acteurs économiques de la ville et de la région pour valoriser l'AP-HP pourvoyeur d'innovations majeures en recherche biomédicale et partenaire incontournable du développement d'innovations en Ile-de-France.

Présentation de projets d'entreprises innovantes issues de l'AP-HP au Concours national de la création d'entreprises innovantes, OSEO/ministère de la recherche.

2 entreprises lauréates : catégorie Création/développement 2012: Ilto Pharma, Uromems.

3 entreprises finalistes des Grands Prix de l'Innovation de Paris 2012 : Ammtek, BLK Pharma et Carthéra.

## PARTENARIATS INSTITUTIONNELS

Signature, le 19 janvier 2012, d'une convention de coopération entre l'AP-HP et la Caisse des dépôts et consignations (CDC) Entreprises, visant à développer la création et le financement d'entreprises innovantes issues de l'AP-HP.

Mise en place du partenariat avec « Start Up in vitro – HEC ». La signature de la convention cadre aura lieu lors d'APInnov 2013.

Mise en place du partenariat avec Biocitech, parc technologique dédié aux sciences de la vie.

Finalisation des accords-cadres avec l'ENSAM et l'École Polytechnique. Négociations en vue de définir les modalités de modèle économique et de partenariat avec les SATT franciliennes (Société d'accélération du transfert de technologie) IDFInnov et Lutech.

## FORMATIONS ET RÉUNIONS DE SENSIBILISATION À LA VALORISATION ET AUX ENJEUX DES PARTENARIATS INDUSTRIELS DE R&D

**Organisées par l'OTT&PI :** formation médicale continue (FMC) / AP-HP (deux sessions annuelles) ; formations CFTA / AP-HP.

**Interventions et contribution de l'OTT&PI** en formation et sensibilisation

à la propriété intellectuelle et au transfert de technologie : DU Génie biologique et médical (Université Pierre et Marie Curie) ; DU Biothérapie (Université Paris Diderot) ; Master biothérapies tissulaires cellulaires et géniques (Université Paris Est Créteil) ; DU Thérapie cellulaire (Institut universitaire d'hématologie) ; formation à la valorisation de l'innovation pharmaceutique (École Centrale) ; Master de sciences chirurgicales Parcours cancérologie (Université Denis Diderot) ; DIU FIEC (Université Paris 7 Denis Diderot) ; DIU FARC TEC / Licence Pro Recherche clinique (Université Pierre et Marie Curie) ; formation à la valorisation (muséum histoire naturelle) ; formation continue « Recherche biomédicale à l'hôpital : enjeux et pratiques » (École des hautes études en santé publique) ; formation à la valorisation et au transfert de technologie : Collège national des professeurs de pédiatrie ; DIU de Gérontechnologies Charles Foix (Université Pierre et Marie Curie) ; formations dans le cadre des Instituts de formations en soins infirmiers de l'AP-HP ; formation Valorisation et Transfert de technologie (dernière année école d'ingénieurs Sup'Biotech Paris) ; formation des Ateliers de la recherche clinique du DRCD ; séminaire d'accueil des personnels de recherche à l'AP-HP (DRCD – AP-HP).

## FORMATION ET ENCADREMENT D'ÉTUDIANTS

**Accueil d'internes et d'externes en pharmacie :** DES PHARMA - Option PIBM (Pharmacie industrielle et biomédicale) ; DES IPR - Innovation pharmaceutique et recherche ; agrément de Maîtrise de stage Ordre des Pharmaciens - Filière formation industrielle.

**Accueil et formation de stagiaires :** partenariat avec l'université François Rabelais de Tours pour l'accueil de stagiaires en Master biotechnologies et droit ; partenariat avec l'Institut droit et santé pour l'accueil de stagiaires en Master Pro. Droit des produits de santé ; partenariat avec l'université Paris Dauphine et l'INSTN (Institut national des sciences et techniques nucléaires) MTI, Master du management de la technologie et de l'innovation ; partenariat avec la faculté de droit d'Assas (Master droit de la santé) ; partenariat avec Sup'Biotech pour l'accueil de stagiaires en fin de cursus d'école d'ingénieurs.

## APINNOV 2012

492 inscrits dont 219 industriels et 55 représentants de structures de soutien à l'innovation ; 73 rendez-vous d'affaires se sont tenus tout au long de l'après-midi. Le Village APInnov a accueilli 15 partenaires au sein d'espaces de rencontres répartis dans l'hôtel Potocki, siège de la Chambre de commerce et d'industrie de Paris, pour répondre aux porteurs de projets et leur présenter leurs activités et offres de services.

Les temps forts 2012 :

- la table ronde autour de l'hôpital universitaire comme atout pour la cross-fertilisation d'idées et la création de pépites ;
- la signature du partenariat avec Biocitech ;
- la remise des Trophées du « Brevet Prometteur » de l'année et de la « Start-up Espoir » ;
- la remise des Trophées Patients dans le cadre du projet « Proches de vous ».

## PARTICIPATION DE L'OTT&PI AU SEIN DE BUSINESS MEETINGS 2012

**Congrès international BIO 2012 (avril 2012, Boston) :** Délégation business développement de l'AP-HP (OTT&PI) au sein du pavillon France : espaces individualisés pour les sociétés et mutualisés pour les institutionnels (Medicen, Genopôle, ARD, Cancer Campus,...). La convention d'affaires a connu un énorme succès avec 25 291 rendez-vous B to B, impliquant 2 900 entreprises ou organisations. L'équipe de l'OTT&PI a pu présenter l'activité du DRCD et de l'OTT&PI auprès de 15 entreprises et organismes du domaine du médicament, du diagnostic ou du dispositif médical, à travers les différents pavillons internationaux du BIO. Dans ce cadre, 18 offres de technologies ont pu être proposées pour partenariat.

**Convention Medicen (décembre 2012) :** La Convention Medicen Paris Région 2012 a réuni plus de 330 personnes pour une table ronde « Open Innovation, le rôle de Medicen Paris Région pour développer les collaborations », quatre ateliers et des rendez-vous d'affaires : l'OTT&PI en a mené 14 (rendez-vous d'affaires pour du transfert de technologies et rendez-vous d'affaires pour des partenariats R&D).

**Convention Medicen « Innovation in oncology – Sweden meets France in Paris » (décembre 2012) :** Plus de 50 participants de l'industrie et du domaine académique de France et de Suède pour favoriser les partenariats entre les deux pays avec notamment 108 rendez-vous d'affaires qui ont eu lieu au cours de la journée. L'OTT&PI a participé à 12 rendez-vous d'affaires.

#### **Forum des Gérontechnologies (Ivry-sur-Seine, décembre 2012)**

« **Meet Innov** » (novembre 2012) : Organisé par l'Agence du développement du Val-de-Marne, convention d'affaires internationales réunissant les grands acteurs de l'innovation (PME, grands-comptes, écoles d'ingénieurs, chercheurs, investisseurs, organismes de soutien à l'innovation et cluster). Participation de l'OTT&PI à sept rendez-vous d'affaires.

**Congrès annuel du réseau CURIE (juin 2012) :** Association qui fédère les acteurs de la valorisation de la recherche publique française.

**Journée e-health Ile-de-France (mai 2012) :** Présentation des innovations de l'AP-HP en matière de télémédecine à la journée e-health Ile-de-France organisée par l'Agence régionale de développement de Paris-Ile-de-France.

## **DOSSIERS PRIORITAIRES EN 2013**

### **ACTIONS INTERNES**

**Définir l'OTT&PI comme point d'entrée unique à l'AP-HP pour les industriels pour toutes les activités de partenariat, de R&D, d'accès aux compétences, ressources et expertises et pour le transfert de technologies :**

- assurer une gestion centralisée des suivis de projets R&D : aide au montage, suivi financier, bilan ; interlocuteur unique pour les hôpitaux, la direction des finances, la Trésorerie générale et les financeurs ;
- se doter de moyens techniques permettant de développer une plus grande fluidité administrative sur les contractualisations et le suivi de projets on line pour tous les intervenants au projet.

**Développer le *sourcing* d'innovations ou de solutions techniques *pull* ou *push issues* :**

- d'industriels pouvant faire l'objet d'un co-développement ;
- de propositions innovantes des médecins, soignants et cadres techniques AP-HP issus des filières concernées, et qui pourraient faire l'objet d'un intérêt industriel en vue de l'atteinte des objectifs des thèmes stratégiques ;
- de *sourcing* de projets innovants en partenariat avec Tech to Market et SATT IDFInnov, soutenu par le CGI.

**Lancement de l'initiative « Int Innov » de valorisation des internes innovants**

Détection et formation d'internes innovants à l'AP-HP.

**Détecter et valoriser les innovations issues des pharmacies à usage intérieur (PUI) de l'AP-HP :**

- développer la détection de projets pharmaceutiques innovants ;
- valoriser industriellement des innovations « maison ».

**Développer son offre en médecine translationnelle :**

Lancement et développement du pôle recherche et innovation en biologie de l'AP-HP (Pr. DEBRE) : *sourcing*, valorisation et développement des partenariats industriels dans les CIB, CRB et laboratoires des pôles de biologie. Cartographie de l'offre en médecine translationnelle et biologie de transfert.

### **Création de la plateforme de thérapie cellulaire de Saint-Louis**

Dans le cadre de l'audit mené par l'AP-HP sur la thérapie cellulaire à l'AP-HP et son adaptation aux nouvelles directives européennes sur les médicaments de thérapie innovants.

**Contribution aux travaux d'amélioration du système interne AP-HP de gestion des recettes dédiées à la recherche issues des partenariats industriels et dédiées aux équipes :** propositions DRCD.

**Régularisation des brevets en copropriété déposés par l'Inserm seul**

**Finalisation des procédures et interactions avec les IHU et projets infrastructures nationales des projets d'investissements d'avenir (PIA) :** Ingestem, Biobanques

**Participation à l'animation du « Club des DHU de l'AP-HP »,** développement des partenariats industriels.

**Développement et renforcement du transfert industriel de produits innovants de l'AGEPS** en lien avec l'ANSM (préparations hospitalières et placébos produits lors des essais cliniques de l'AP-HP).

### **ACTIONS EXTERNES**

**Finalisation opérationnelle des partenariats avec les SATT**

Impliquant une remise à plat des conventions de valorisation avec les universités et les EPST actionnaires des SATT et/ou membres des PRES.

**Création d'une commission valorisation de l'innovation et de la recherche clinique au sein du Réseau CURIE.**

**Mise en place du partenariat ONERA pour des appels à projets communs de cross-fertilisation.**

**Poursuite des travaux dans le cadre du nouveau contrat de performance de Medicen.**

Au sein du collège recherche pour favoriser le développement de projets de recherche clinique avec des PME du pôle.

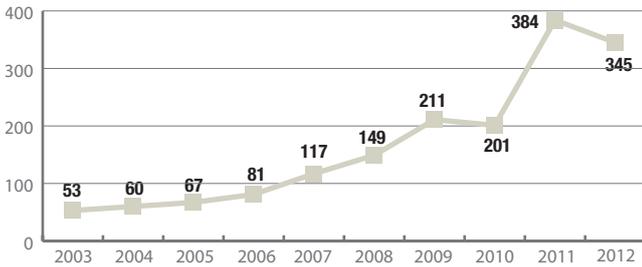
**Simplification de l'accès à l'AP-HP pour les industriels, groupes et PME :**

- Une démarche orientée vers les partenaires avec un point d'entrée central des industriels à l'AP-HP pour tous les montages de projets et de contrats de partenariats avec les industriels, y compris pour les projets européens pour lesquels l'AP-HP n'est pas encore assez proactive ;
- Un développement de bases d'intelligence économique au service des industriels ;
- Une démarche proactive pour augmenter le *sourcing* de projets innovants ;
- Un renforcement de sa politique en matière de propriété industrielle (grands projets de R&D, plateformes, et tous les assets d'intérêts pour les industriels) ;
- Participer à la création d'un « small business act » pour les acheteurs publics de la région en vue de développer la compétitivité des PME membres de Medicen ;
- Organiser avec les industriels des forums de « licensing out » de produits, vieilles molécules, et/ou brevets que souhaitent abandonner les industriels en vue d'un transfert vers des PME ou l'AP-HP (AGEPS) ;
- Développer des approches multi technologiques en impliquant la recherche translationnelle.

## CHIFFRES CLEFS

### 345 nouvelles demandes de valorisation ou de partenariats en 2012

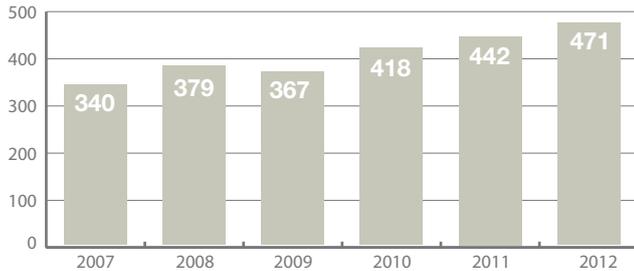
Evolution sur dix ans du nombre de nouvelles demandes de valorisation et projets



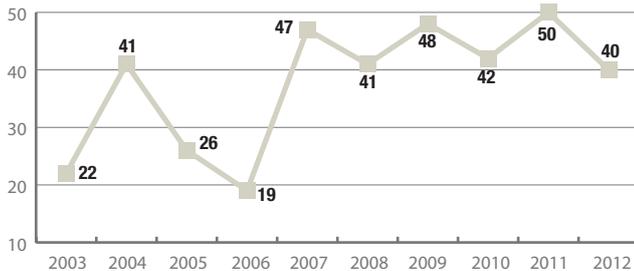
### Portefeuille (file active) :

- **471 portefeuilles<sup>1</sup> de brevets actifs dont 29 déposés en 2012 et 24 brevets antérieurs dont la copropriété a été régularisée en 2012.** Les thématiques des brevets sont variées : biotechnologies, diagnostics, biomatériaux, dispositifs médicaux, médicaments, génétique, thérapies cellulaires et géniques...), **69% des brevets du portefeuille sont détenus en copropriété** avec des partenaires académiques (universités parisiennes et françaises, Inserm, CNRS, Institut Pasteur, CEA...) ou industriels ;

### Evolution du nombre de portefeuilles de brevets actifs<sup>2</sup>

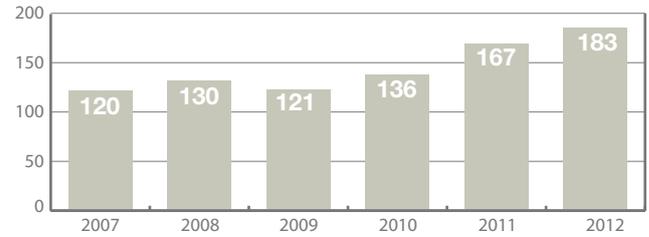


### Evolution sur dix ans du nombre de brevets déposés annuellement



- **81 formulations issues de la R&D de l'établissement pharmaceutique de l'AP-HP (AGEPS) valorisables** entre autres en tant que médicament orphelin (OMP) ou à destination pédiatrique (PUMA) ;
- **28 marques et 29 modèles protégés ;**
- **133 savoir-faire (dont 6 en 2012) et 84 logiciels (dont 9 en 2012) protégés ;**
- **846 collaborations de recherche et partenariats et contrats d'accès à des résultats d'essais cliniques et des bases de données, dont 237 ouverts en 2012 ;**
- **183 licences** (brevets et savoir-faire) mises en place avec des laboratoires pharmaceutiques, entreprises de dispositif médical ou sociétés de biotechnologies françaises et internationales **dont 16 licences signées en 2012 ;**

### Evolution du nombre de licences actives (brevets et savoir-faire)



- **114 contrats de copropriété signés dont 33 en 2012 ;**
- **48 entreprises créées dont 3 en 2012,** sur la base d'innovations issues des activités hospitalières et de recherche médicale de l'AP-HP et de ses partenaires académiques dont Biopredictive, Oligovax, Protexcel, LTK-Farma, Mauna Kea, Myosix, Archimmed, Nemedis, Mutabilis, Metagenex, Occlugel, Aterovax, Scarcell Therapeutics, AMMTEK ou plus récemment, BLK Pharma, ou Key Neurosciences ;
- Partenariat avec les incubateurs d'entreprises publics et privés Paris Biotech Santé, Agoranov, Genopôle, Pasteur Biotop et, mise en place du partenariat avec le dispositif « Start Up in vitro » de HEC Paris.

### RECETTES GÉNÉRÉES EN 2012

#### 25,9 M€ qui se répartissent ainsi :

- **6 M€** de revenus générés en 2012 par les licences d'exploitation des brevets et des savoir-faire. **L'AP-HP s'attache à reverser la moitié de ces revenus aux inventeurs conformément au code de la propriété intellectuelle** dans la catégorie des inventions de salariés agents publics (déduction faite des frais de brevets et des frais de valorisation), afin d'encourager une dynamique de valorisation de l'innovation ;
- **4,2 M€** de revenus générés en 2012 par les contrats de licence, de partenariats et d'exploitation mis en place par l'OTT&PI pour les molécules, AMM et innovations issues de l'AGEPS ;
- **15,7 M€** de revenus générés en 2012 pour l'AP-HP par les contrats de recherche collaborative issus des différents projets de R&D, les sommes sont intégralement perçues et gérées par les hôpitaux où se déroule la recherche ou par le DRCD pour les projets de recherche clinique ayant bénéficié de fonds complémentaires issus de partenariats industriels.

### Evolution des recettes générées par l'activité de valorisation de l'AP-HP



## ACTIONS ORIENTÉES GIRCI

L'OTT&PI assure pour certains établissements de santé hors AP-HP la maîtrise d'œuvre pour la gestion de la propriété intellectuelle : dépôts de brevets, contrats de copropriété, prospection industrielle, négociation de contrats.

Dans le cadre des moyens attribués au DRCD au titre du GIRCI, l'OTT&PI pourrait étendre ces activités à d'autres établissements de la région.

1. Un portefeuille de brevets est constitué de la demande initiale de brevet et de toutes ses extensions internationales soit près de 25 titres de propriété intellectuelle par portefeuille.

2. Chaque année des brevets sont fermés et de nouveaux brevets apparaissent au portefeuille. Il s'agit de nouveaux dépôts mais également de brevets des années antérieures dont les régularisations de copropriété sont effectuées dans l'année du rapport d'activité.

# Pôle Innovation et veille technologique (PIVT-CEDIT)

**Responsable :** Dr Alexandre BARNA  
**Localisation :** 3 avenue Victoria, 75004 Paris

Le travail du pôle Innovation et veille technologique (PIVT-CEDIT) s'organise autour de trois axes majeurs :

1. Apporter une aide à la décision aux dirigeants de l'AP-HP sur des choix stratégiques relatifs aux innovations technologiques. Pour cela, le pôle assure le secrétariat scientifique du CEDIT (Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques) et réalise des évaluations rapides prenant en compte : performances techniques, efficacité et sécurité cliniques, efficacité et conséquences économiques, aspects organisationnels et éthiques.
2. Détecter l'arrivée de technologies médicales innovantes à fort impact sur l'hôpital, grâce à l'analyse d'informations provenant de sources identifiées et fiables. A cette fin, le pôle réalise une veille technologique matérialisée sous forme d'une lettre de veille qui continue à évoluer vers plus d'interactivité, grâce notamment à l'implication des différentes collégiales de spécialités.
3. Faciliter et assister les services de l'AP-HP dans leurs soumissions de réponses aux appels à projets des programmes de soutien aux technologies innovantes, en coopération avec le pôle Appels à projets du DRCD.

## Présentation

Le Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques (CEDIT) est une agence hospitalière d'évaluation de technologies de santé. Créé en 1982, il est chargé de formuler des avis aux responsables de l'AP-HP sur l'opportunité, l'ampleur et les modalités de diffusion des innovations technologiques. Les membres sont nommés pour trois ans. La présidence en est assurée par le Professeur Bruno FRACHET.

Le Pôle Innovation et veille technologique (PIVT) qui assure le secrétariat scientifique du CEDIT, effectue des évaluations rapides et avec une plus grande réactivité aux saisines, il est composé de :

- Bruno FRACHET (PU-PH, ORL, Hôpitaux universitaires Est Parisien) ;
- Alexandre BARNA (médecin de santé publique, responsable du PIVT) ;
- Emmanuel CHARPENTIER (chirurgien dentiste, méthodologiste et statisticien) ;
- Bjorn FAHLGREN (ingénieur biomédical) ;
- Marc VANICATTE (ingénieur biomédical, chargé plus spécifiquement de l'activité de veille) ;
- Viviane KLUVIE (secrétariat).

Le PIVT est placé sous la responsabilité de la directrice adjointe du DRCD (Hélène GILARDI en 2012, puis Elisabeth GUILLAUME à compter de 2013).

Pour la réalisation de ses missions, le PIVT s'appuie sur un réseau d'experts, constitué notamment des membres du CEDIT et des correspondants «innovation» désignés par les collégiales.

Il est amené à coopérer avec d'autres structures au sein du DRCD telles que les URC et notamment l'URC en économie de la santé (URC-éco), le Centre d'évaluation du dispositif médical (CEDM), le Centre Cochrane français, les différents départements de la Direction médico-administrative (DMA), la Direction des finances, l'AGEPS, etc.

En dehors de l'AP-HP, le PIVT échange et coopère avec le réseau innovation des CHU et avec des institutions comme l'ANSM, la HAS, l'UNCAM et le ministère de la santé.

Le PIVT participe également aux échanges européens et internationaux relatifs à l'innovation et à l'évaluation des technologies de santé, dans le cadre de manifestations et organisations telles qu'EuroScan, HTAi, INAHTA et EUnetHTA.

Site internet : <http://cedit.aphp.fr>

## FAITS MARQUANTS EN 2012

Les séances du CEDIT plénier tenues le 12 avril, 21 juin et 22 novembre 2012 ont permis l'examen de plusieurs dossiers. Par ailleurs, la séance du 21 juin a permis de renforcer l'échange et la coopération avec les Collégiales de spécialités. Lors de la séance du 22 novembre, il a été annoncé la prolongation du mandat des membres du CEDIT et de son président jusqu'à fin août 2013, date à laquelle la présidence du CEDIT sera transmise au Professeur Loïc GUILLEVIN.

### 1. DOSSIERS :

Chirurgie assistée par télémanipulateur (robot « da Vinci ») : le CEDIT a été saisi par le Département de la stratégie des investissements mobiliers et

de l'ingénierie médicale (DSIMIB) d'une demande d'évaluation des robots chirurgicaux de type « Da Vinci » (*Intuitive Surgical*). Le CEDIT a proposé la désignation d'un consultant afin d'établir un bilan de l'existant et de réaliser une analyse prospective. Par lettre datée du 18 juillet 2011, le Directeur de la politique médicale et le Directeur des finances ont confié cette mission au Pr. Laurent SEDEL qui a présenté son rapport au CEDIT plénier du 12 avril 2012. Le rapport a été transmis pour information aux membres du groupe innovation des CHU.

TEP-TDM : le CEDIT a été saisi par le DSIMIB d'une demande d'évaluation des appareils assurant un couplage d'acquisition simultanée TEP et TDM. Le CEDIT a évoqué des évolutions importantes dans ce domaine

et a recommandé d'attendre les travaux et recommandations du Conseil national des universités (CNU) sur la médecine nucléaire en Ile-de-France et le futur SROS imagerie médicale. Une discussion a eu lieu lors de la séance du 12 avril, ce dossier sera suivi en 2013.

**ECMO (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation) :** le CEDIT a été saisi par l'AGEPS pour avis en vue d'une éventuelle passation de marché dans ce domaine. Le dossier a été examiné par le CEDIT fin 2011 et lors de la séance du 12 avril 2012. Après un travail commun avec notamment le département urgences-réanimation de la DMA et après avoir reçu l'avis des collégiales concernées, une réponse a été faite au saisisseur le 22 octobre 2012. Un échange avec la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) et la Société de réanimation de langue française (SRLF) pourrait ultérieurement mener à une proposition de mise à jour du référentiel de la Haute Autorité de santé.

**Activités innovantes (identification, évaluation et valorisation) :** l'identification des pratiques innovantes est un enjeu important pour l'AP-HP à la fois pour la prise en charge médicale optimale des patients et des points de vue économiques et organisationnels. Compte tenu des insuffisances de la voie classique de la prise en charge de l'innovation, un groupe de travail au Siège (PIVT-CEDIT, DIM-DMA, DEFIP, URC-éco) a été constitué. Ce groupe a adopté une méthode de travail en trois temps : identification et recensement auprès de l'ensemble des acteurs concernés, sélection et orientation, assistance par le groupe dans le travail de constitution et de soumission des différents dossiers (HAS/UNCAM, recherche, etc.)

**Mitraclip® dispositif de réparation mitrale :** le secrétariat scientifique du CEDIT a identifié le système de réparation mitrale Mitraclip® à travers la fonction de veille technologique et a réalisé une évaluation rapide de ce dispositif, par ailleurs en cours d'évaluation par d'autres agences. Les données disponibles sont engageantes pour la prise en charge de patients non éligibles à la chirurgie, mais ne font pas ressortir d'avantage majeur par rapport à cette dernière, pour ce dispositif par ailleurs coûteux. Une synthèse de cette évaluation a été publiée dans la lettre de veille de décembre 2012.

**LEGO® gel hémostatique :** nouveau dispositif identifié à travers la fonction de veille, le bénéfice semble globalement modeste et n'apparaît important que pour quelques malades particuliers (ex : artères calcifiées). Les données de sécurité ne permettent pas d'exclure une augmentation des risques d'événement indésirable grave. Par ailleurs, l'usage de ce dispositif semble onéreux ; aucune évaluation médico-économique n'est disponible. Une synthèse de cette évaluation sera publiée dans un prochain numéro de la lettre de veille.

## 2. VEILLE TECHNOLOGIQUE :

**Lettre de veille :** en 2012, publication de 4 numéros, disponibles sur le site internet du CEDIT et diffusés largement au sein et en dehors de l'AP-HP. Des modifications importantes ont été apportées en 2012 : nouveau format améliorant la lisibilité du document et surtout deux nouvelles rubriques : rubrique « entretien » avec un président de collégiale pour rendre cette lettre plus interactive et rubrique « point sur » qui vise à offrir une synthèse de certaines évaluations réalisées par le CEDIT.

**Réseau de veille :** les collégiales ont été sollicitées notamment lors de la séance du CEDIT du 21 juin pour renforcer la mise en place d'un réseau de référents innovation dans chaque spécialité, l'objectif étant de trier, prioriser et enrichir la liste de technologies identifiées dans les bases de données, afin d'aboutir à une veille participative et à des auto-saisines du CEDIT sur les sujets prioritaires. Actuellement, 23 collégiales ont désigné des référents qui participent régulièrement à l'activité de veille.

## 3. FACILITER ET COORDONNER LES APPELS À PROJET STIC 2012 :

Le PIVT a facilité et a assisté les soumissions AP-HP au Programme de soutien aux technologies innovantes coûteuses (PSTIC) 2012, piloté par la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) pour les projets hors cancer et par l'Institut national du cancer (INCa) pour les projets cancer.

## 4. COOPÉRATIONS NATIONALES ET RÉGIONALES :

**Le groupe innovations des DRCI :** le secrétariat scientifique du CEDIT participe en tant que membre aux travaux de ce groupe national qui constitue un lieu d'échange et de partage des thématiques liées à l'innovation et à l'évaluation des technologies de santé. Le groupe tient ses réunions tous les 3 mois et organise annuellement une journée nationale des innovations hospitalières (JNIH). Le PIVT a participé à la 3ème journée nationale de ce type organisée à Dijon le 8 juin 2012 sur le thème « L'évaluation de l'innovation ».

**Centre national de référence santé à domicile et autonomie (CNR santé) :** l'AP-HP a été labélisée en tant que centre expert dans le cadre d'un appel à candidature du CNR-santé. Le secrétariat scientifique du CEDIT a coordonné la réponse de l'AP-HP et pilotera le contact de l'AP-HP avec le CNR-santé sur les appels à projet et les différents travaux du CNR-santé.

## 5. ACTIVITÉ EUROPÉENNE ET INTERNATIONALE :

**Le PIVT a développé des partenariats au niveau européen et international :**  
**EuroScan :** Le PIVT-CEDIT est membre de ce réseau international qui permet l'échange d'informations sur les technologies de santé émergentes et innovantes. Le PIVT bénéficie de la veille technologique réalisée par le réseau international et apporte son expertise dans ce domaine. Le PIVT a participé aux trois réunions organisées par EuroScan en 2012.

**OMS (Organisation mondiale de la santé) :** dans le cadre des travaux EuroScan, le PIVT-CEDIT a évalué en 2012 cinq technologies de santé pour le compte de l'OMS.

**INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) :** Le PIVT-CEDIT est membre de ce réseau international d'agences d'évaluation des technologies de santé qui a comme objectif de favoriser les échanges entre agences. Le PIVT a participé à la réunion annuelle de cette organisation.

**HTAi (Health Technology Assessment international) :** Le PIVT-CEDIT est membre de cette société internationale qui a comme objectif la promotion et l'utilisation de l'évaluation des technologies de santé en tant qu'outil d'aide à la décision. Le PIVT a participé au congrès annuel de cette organisation.

**Projet AdHopHTA (Adopting Hospital based HTA in the EU) :** Participation au comité de pilotage du projet européen AdHopHTA, financé par la Commission européenne de septembre 2012 à août 2015, dans le cadre du 7ème PCRD. Ce projet a pour objectif de faire un état des lieux de l'évaluation des technologies de santé à l'hôpital en Europe, d'établir des principes méthodologiques communs et de proposer une collaboration entre les différents acteurs européens .

## DOSSIERS PRIORITAIRES EN 2013

La nomination du nouveau président du CEDIT en septembre 2013 sera accompagnée par une phase de réflexion des futures missions du CEDIT et de son secrétariat scientifique (PIVT) afin de couvrir mieux encore les besoins de l'AP-HP en matière d'évaluations et de recommandations sur les innovations technologiques.

Le PIVT suivra plusieurs des dossiers déjà mentionnés auparavant et répondra aux nouvelles saisines qui lui parviendront. L'objectif principal est de réaliser les évaluations en temps utile et proposer un contenu opérationnel pour les décideurs.

Le PIVT poursuit son effort pour mieux faire connaître son activité et celle du CEDIT à travers une refonte du site internet, une amélioration de la lettre de veille qui deviendra également plus interactive et par la publication dans la littérature scientifique du résultat de ses travaux lorsque ceux-ci seront originaux.

**Groupement interrégional de recherche clinique et d'innovation (GIRCI) :** la circulaire ministérielle du 29 juillet 2011 prévoit la transformation des DIRC en GIRCI. Ce changement implique la possibilité d'un travail avec d'autres établissements de la région Ile-de-France pour l'évaluation et la diffusion des innovations technologiques.

# Pôle Affaires juridiques

**Responsable :** Lauren DEMERVILLE  
**Localisation :** Hôpital Saint-Louis

## Missions

Créé en mars 2010, le pôle a pour mission de sécuriser, sur le plan juridique, les activités de recherche menées à l'AP-HP. A ce titre, il exerce une mission transversale de conseil et d'expertise juridique auprès de tous les pôles du DRCD et des équipes de l'AP-HP dans le cadre de leurs activités de recherche.

Le pôle accompagne tout particulièrement les professionnels du DRCD confrontés à des difficultés d'ordre juridique en matière de recherche médicale.

Cet accompagnement concerne principalement les questions juridiques qui peuvent se poser :

- > lors du montage ou du déroulement des projets de recherche (faisabilité et conformité juridiques) ;
- > lors de l'élaboration des contrats mis en place pour la réalisation des projets de recherche.

Dans ce cadre, le pôle Affaires juridiques analyse, interprète et met en œuvre les textes applicables aux activités de recherche de l'AP-HP (« loi Huriet » modifiée, loi relative à la bioéthique, loi informatique et libertés notamment) pour apporter des réponses concrètes et pratiques aux équipes.

Au-delà de la mission transversale de conseil juridique, quatre dossiers ont été attribués à ce pôle :

- > le projet « Contrats et conventions types », ayant pour objectif d'améliorer les modalités de contractualisation du DRCD ;
- > la gestion des recours, amiables et contentieux, formulés par les personnes se prêtant aux recherches biomédicales dont l'AP-HP est promoteur ;
- > l'élaboration des documents juridiques nécessaires au projet de création d'une Fondation AP-HP pour la recherche ;
- > les questions juridiques en matière de ressources biologiques utilisées à des fins de recherche scientifique.

## Présentation

La multiplication constante des textes régissant la recherche médicale et la complexification croissante des procédures qui en découlent rendent indispensable l'existence, au sein du DRCD, d'un pôle Affaires juridiques. Afin de consolider la structure et de sécuriser les procédures spécifiques à la recherche, le DRCD bénéficie de la présence constante d'un expert juridique, spécialisé dans son domaine de compétence spécifique, au cœur de la recherche de l'AP-HP et en contact permanent avec les professionnels de la recherche médicale.

Le pôle gère l'ensemble des aspects juridiques concernant le DRCD.

Spécialisé en droit de la recherche médicale, le juriste du DRCD interagit au quotidien avec l'ensemble des pôles du DRCD, et tout particulièrement avec les pôles Promotion, Promotion internationale, Gestion, OTT&PI, Qualité – Gestion des Risques, Guichet des essais à promotion industrielle, Guichet des essais à promotion académique et Partenariats institutionnels.

Il apporte son expertise juridique, notamment en matière de recherche médicale, en précisant aux professionnels de l'AP-HP les règles applicables à leurs projets, et, le cas échéant, en les accompagnant dans leurs démarches.

Une part importante de l'activité du pôle est consacrée à la rédaction et l'analyse de contrats, en particulier dans le cadre de montages contractuels complexes ou spécifiques.

Pour permettre aux équipes de se conformer aux exigences législatives et réglementaires qui s'imposent, le pôle Affaires juridiques veille et analyse constamment les textes applicables aux activités de recherche. L'étude de ces textes donne régulièrement lieu à des documents pratiques à destination des professionnels concernés : notes, instructions, logigrammes.

Concernant les ressources biologiques (déclaration d'activité de préparation/conservation d'échantillons biologiques humains à des fins scientifiques, demande d'autorisation d'activité en vue de cession, demande d'autorisation d'activité d'importation/exportation), le pôle est particulièrement mobilisé dans une démarche d'accompagnement juridique des professionnels de l'AP-HP (notamment le pôle Promotion et les Unités de recherche clinique) en termes de conseil, expertise, formation et veille.

Le juriste du DRCD est le contact privilégié du ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche pour les questions et démarches relatives aux ressources biologiques à finalité scientifique issues de l'AP-HP.

Dans le cadre de la gestion des recours, amiables et contentieux, formulés par les participants aux recherches biomédicales lorsque l'AP-HP est promoteur, le juriste du DRCD apporte son expertise pour coordonner les déclarations de sinistres et, conjointement avec l'assureur, définir, le cas échéant, la stratégie de défense de l'AP-HP. Il interagit étroitement avec le pôle Qualité - Gestion des Risques du DRCD et la Direction des Affaires Juridiques de l'AP-HP.

Le pôle Affaires juridiques est par ailleurs sollicité pour la relecture et/ou la validation des documents types mis en place au sein du DRCD et ayant des répercussions en termes de responsabilité juridique de l'institution (engagement de responsabilités des investigateurs, référentiels, procédures, etc.).

Il contribue à la veille juridique (identification, traitement et diffusion de l'information juridique), en collaboration étroite avec le pôle Qualité - Gestion des Risques.

Le pôle Affaires juridiques est également régulièrement sollicité pour participer aux actions de formation/sensibilisation des professionnels de l'AP-HP, portant sur les aspects juridiques de la recherche médicale.

## FAITS MARQUANTS EN 2012

Le Groupement interrégional de recherche clinique et d'innovation (GIRCI) d'Ile-de-France a été créé grâce à une convention cadre de partenariat associant dix-huit établissements de santé d'Ile-de-France. Le pôle Affaires juridiques a été mobilisé pour transcrire en termes juridiques le rôle, les missions, les moyens et les objectifs que les membres ont souhaité confier à ce groupement interrégional, en rédigeant cette convention cadre constitutive.

Les travaux menés au cours de l'année 2012 ont permis d'établir des trames de contrats négociées avec des partenaires industriels régulièrement sollicités. La négociation, en amont, des conditions dans lesquelles le partenaire industriel accepte d'apporter son soutien (financier, ou en termes de produit de santé, le plus fréquemment) à un projet de recherche promu par le DRCD, facilite et accélère considérablement le démarrage des projets de recherche. Cette démarche est menée en liens étroits avec les équipes du DRCD concernées, notamment le Département des essais cliniques de l'AGEPS, le pôle Vigilance et l'équipe partenariat de l'OTT&PI en particulier. Les premières utilisations de ces trames de contrat négociées se sont révélées tout à fait satisfaisantes et efficaces.

Le pôle Affaires juridiques s'est également vu confier les missions de conseil réglementaire aux investigateurs, acteurs du DRCD et responsables de plateforme biologique, sur les projets de recherche utilisant des échantillons biologiques. Au delà des réponses individuelles apportées, des documents destinés à faciliter les démarches réglementaires relatives aux ressources biologiques utilisées à des fins scientifiques ont été élaborés et diffusés (guide pour le remplissage des dossiers adressés aux autorités).

Le pôle Affaires juridiques alimente la rubrique « JurisDRCD » de la publication « La lettre du DRCD-GIRCI ». Il s'agit d'une rubrique permanente, dédiée à l'actualité juridique en matière de recherche médicale. Elle a pour objectif de mettre en lumière les nouveautés juridiques intéressant les activités de recherche des professionnels de l'AP-HP et du GIRCI, et d'en analyser les répercussions concrètes. L'édition de décembre a par exemple été consacrée à la loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et produits de santé, dite « loi Bertrand », et en particulier aux relations entre les acteurs de la santé et les entreprises des produits de santé.

Dans le cadre du projet « contrats et conventions types », 24 contrats types ont été élaborés. Il s'agit des contrats les plus régulièrement utilisés pour la mise en œuvre des projets de recherche promus ou gérés par le DRCD. Ces contrats types ont été validés d'une part, par la Direction des affaires juridiques, et d'autre part, par la Direction économique, financière, de l'investissement et du patrimoine de l'AP-HP.

Adaptés aux besoins des projets de recherche menés par les équipes de l'AP-HP, ils sont disponibles en français et en anglais pour être mobilisables rapidement, y compris dans le cadre de projets de recherche internationaux. Une procédure accompagne les contrats types pour en faciliter l'utilisation : elle se veut évolutive afin de permettre l'actualisation des documents en fonction des besoins des utilisateurs d'une part et des évolutions législatives, réglementaires et jurisprudentielles d'autre part.

Contrats types, procédure de gestion et instructions constituent le dispositif contractuel type de la recherche de l'AP-HP.

## DOSSIERS PRIORITAIRES EN 2013

Les dispositions réglementaires permettant la création des fondations hospitalières devraient être adoptées durant l'année 2013 (en application de la loi du 10 août 2011 modifiant certaines dispositions de la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires).

La fondation hospitalière de l'AP-HP œuvrera dans un champ d'intervention limité : elle doit avoir pour seul objectif de concourir aux missions de recherche du service public. Ainsi, elle n'a pas vocation à se substituer à d'autres acteurs intervenant dans le monde de la santé ou de la recherche (association de patients par exemple, fondations supports des centres et réseaux thématiques de recherche et de soins, ou des instituts hospitalo-universitaires, etc.). Les statuts de la fondation préciseront notamment les actions concrètes que pourra mener la fondation pour contribuer au développement de la recherche (par exemple, le financement de projets de recherche par le biais d'appels à projets propres à la fondation).

Les documents nécessaires à la création de la fondation, et notamment ses statuts, seront établis par le pôle Affaires juridiques, en liens étroits avec la Direction des affaires juridiques de l'AP-HP.

Le dispositif contractuel type de la recherche sera complété en 2013 par de nouveaux contrats destinés à couvrir le maximum de situations récurrentes dans le cadre des projets de recherche promus ou gérés par le DRCD. A ces contrats seront associés des documents pratiques (de type procédures, instructions) permettant une conclusion plus rapide des contrats dans le cadre de situations usuelles.

Pour faciliter les démarches technico-réglementaires relatives aux échantillons biologiques humains à des fins scientifiques (déclaration d'activité de préparation et de conservation, demande d'autorisation d'activité de préparation et de conservation), de nouveaux documents pratiques seront également élaborés et mis à disposition des professionnels de l'AP-HP.

Une attention particulière sera accordée à la publication éventuelle des textes d'application de la loi relative aux recherches impliquant la personne humaine, et ses textes d'application. Le pôle Affaires juridiques interviendra pour sensibiliser et accompagner les professionnels de l'AP-HP (notamment le pôle Promotion et les Unités de recherche clinique) aux modifications introduites en matière de recherche. Il contribuera également à l'évolution des pratiques et documents supports, rendue nécessaire par l'évolution de l'environnement juridique.

L'année 2013 devrait également être celle de l'adoption du règlement européen sur les essais cliniques de médicaments à usage humain. Ce texte vise à remplacer la directive relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain du 4 avril 2001. Compte tenu de sa forme juridique de règlement - et non pas de directive - ce texte sera directement applicable en France. Il viendra donc modifier les règles en matière d'essais cliniques portant sur les médicaments.

Les démarches de négociation de trames de contrat seront proposées à d'autres partenaires industriels régulièrement sollicités pour soutenir les projets de recherche promus par le DRCD.

## ACTIONS ORIENTÉES GIRCI

Dans le cadre du Groupement interrégional de recherche clinique et d'innovation (GIRCI) d'Ile-de-France, le pôle Affaires juridiques est amené à conseiller les établissements de santé de l'interrégion sur les aspects juridiques de leurs activités de recherche.

Cet accompagnement des équipes des établissements de santé d'Ile-de-France peut porter sur la faisabilité juridique d'un projet, sur la détermination des démarches à accomplir, sur le cadre juridique applicable, ou encore sur les clauses de contrat.

A titre d'exemple, en 2012, le pôle Affaires juridiques a notamment accompagné plusieurs établissements de santé en les conseillant en matière de ressources biologiques (contenu de l'information à délivrer et orientations quant aux démarches de déclaration/autorisation), et de contrats (surcoûts hospitaliers industriels et académiques).

# Pôle Affaires européennes

Responsable : Alix PILLLOT  
Localisation : Hôpital Saint-Louis

## Missions

La Commission européenne, véritable opportunité de financement dans les domaines de la recherche et de la santé publique, propose plusieurs types de programmes pouvant intéresser les investigateurs de l'AP-HP :

- le 7<sup>e</sup> programme cadre de recherche et de développement (7<sup>e</sup> PCRD) ;
- le programme IMI (*Innovative Medicines Initiative*) ;
- le programme santé 2008-2013 de la DG SANCO ;
- les subventions de l'ERC (*European Research Council*) ;
- les programmes de financements issus de financements conjoints sur des thématiques ciblées, type AAL (*Ambient Assisted Living*) ou JPND (*Joint Programme on Neurodegenerative Disease*) financées par les agences nationales pour chaque pays (via l'ANR pour la France).

Dans ce cadre, le pôle Affaires européennes a pour missions principales :

### **Guichet unique pour les projets européens**

Le DRCD prépare et signe l'ensemble des contrats européens impliquant un ou plusieurs sites de l'AP-HP. Le directeur du DRCD est le représentant signataire de l'AP-HP pour tous les projets de recherche financés par l'Union européenne.

### **Conseil pour le montage des projets européens**

Le pôle apporte une assistance et un conseil mais ne prend pas en charge à ce jour la rédaction scientifique des projets. En revanche, sur la partie administrative et financière, le pôle peut prendre en charge le montage d'un projet en collaboration avec l'équipe scientifique.

### **Conseil et suivi des projets européens mis en œuvre sur site (les projets monocentriques)**

Les projets européens monocentriques (un seul site de l'AP-HP) sont directement gérés dans les sites concernés. Le pôle Affaires européennes assure une mission permanente de conseil pour la mise en œuvre des contrats (partie administrative et financière).

### **Gestion directe de projets multicentriques et des projets coordonnés par l'AP-HP**

Le pôle Affaires européennes assure le suivi financier, l'établissement des rapports financiers et des certificats d'audit établis selon les règles de la Communauté européenne, le suivi de l'exécution du plan de travail en collaboration avec les investigateurs et participe aux réunions de consortium européen.

### **Suivi des programmes communautaires**

Cette mission consiste en des démarches d'information et de communication autour :

- > du suivi des programmes de la Commission européenne : Programme cadre de développement et de recherche (PCRD), programme de santé publique et autres ;
- > de la participation aux réunions organisées par le ministère en charge de la recherche et autres organismes institutionnels sur le suivi des politiques et programmes communautaires de recherche comme le micro-GTN (Groupe de travail national) ;
- > de la participation au Clora (Cercle des organismes de recherche associés), basé à Bruxelles, participation aux réunions d'information ;
- > de la participation au PCN Santé (Point de contact national), structure d'information organisée par la Commission européenne pour assurer l'information de service public sur les programmes communautaires.

### **Echanges de bonnes pratiques sur les projets européens avec les acteurs de la recherche en France (notamment les autres CHU français)**

Depuis janvier 2012, le pôle Affaires européennes participe aux réunions du groupe CHU Europe du CNCR en tant que représentant du partenaire AP-HP dans les projets européens. Ces réunions régulières entre les différents représentants des CHU permettent un échange de bonnes pratiques autour des questions liées à la gestion des projets financés par la Commission européenne, mais également la diffusion et des remontées d'informations importantes sur les politiques publiques communautaires pouvant concerner l'ensemble des CHU français.

Le pôle Affaires européennes a été créé en 2004 afin de répondre aux spécificités et à la complexité des projets de recherche européens, et pour assurer la présence et l'implication de l'AP-HP dans ces projets.

En 2012, le pôle était composé ainsi :

- Alix PILLLOT : responsable du pôle
- Adriana VOICU : gestionnaire de projets européens
- Thibault DHILLY, gestionnaire de projets européens
- Miljan MIJOVIC : contrôleur de gestion
- Sandrine RAPHOSE : assistante

Le responsable du pôle assure les différentes missions attribuées au pôle et, afin d'assurer au mieux ses missions, travaille en étroite relation avec :

- les pôles Promotion internationale, Gestion et OTT&PI du DRCD ;
- les hôpitaux de l'AP-HP en charge des projets européens monocentriques ;
- le point de contact national (PCN) ;
- les représentants du ministère en charge de la recherche et du ministère en charge de la santé, au comité de programme santé du 7<sup>e</sup> PCRD ;
- le groupe CHU Europe du CNCR ;
- les partenaires industriels et académiques européens et internationaux membres des consortia dans lesquels l'AP-HP est coordinateur ou partenaire.

## FAITS MARQUANTS EN 2012

### SOUTIEN RENFORCÉ À LA GESTION DE PROJETS :

Le pôle Affaires européennes a été renforcé avec l'arrivée d'un second gestionnaire de projets européens pour assurer le suivi et le reporting administratif et financier en lien avec les différents hôpitaux. Le suivi accru des projets a permis de se conformer aux exigences du cycle de gestion des projets européens telles que définies par la Commission européenne.

### RÉUNIONS D'INFORMATION SUR LES PROGRAMMES COMMUNAUTAIRES :

Une réunion d'information invitant chercheurs, investigateurs et acteurs intéressés à participer aux programmes communautaires a été organisée en mai 2012 à Aviesan. En présence de plus de 70 participants, les différents appels d'offres à venir ont été présentés. Des rencontres individuelles avec des chercheurs de l'AP-HP mais également de la région Ile-de-France ont été organisées afin de les conseiller sur les appels d'offres européens prévus en 2013.

Par ailleurs, la responsable du pôle Affaires européennes a participé à une réunion d'information en région, dans le cadre de sa participation au PCN à Lille, afin de rencontrer les chercheurs et les informer sur les appels d'offres européens prévus en 2013.

### RENFORCEMENT DE LA VEILLE ET DE LA COMMUNICATION AUX CHERCHEURS :

La page internet du pôle a été mise à jour régulièrement avec la diffusion de news et d'informations importantes sur les programmes communautaires. Une liste de diffusion des chercheurs de l'AP-HP a été constituée au sein de laquelle le pôle diffuse régulièrement des informations sur l'actualité des appels d'offres européens. Cette liste a notamment permis de faire remonter des projets européens auprès du représentant au comité de programme du Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche (MESR) français en vue d'une communication de ces projets au niveau de la Commission européenne. Cette remontée permettra dès 2013 de parfaire le positionnement des chercheurs de l'AP-HP en vue du futur programme européen de recherche et d'innovation : Horizon 2020.

## DOSSIERS PRIORITAIRES EN 2013

### PRÉPARER LE PÔLE AU PROGRAMME « HORIZON 2020 »

La nouvelle stratégie de la Commission européenne incluant un programme de financement intégré de 2014 à 2020 en matière de recherche et innovation va demander une adaptation des modes de gestion actuels. La mission prioritaire va consister en l'adaptation de nos modes de gestion au sein du pôle et des autres pôles du DRCD impliqués, mais également auprès des groupes hospitaliers et au sein du siège de l'AP-HP (direction des finances, trésorerie générale).

Egalement, il sera nécessaire pour le pôle de renforcer son soutien au montage de projets via un appui au montage scientifique dont les modalités seront définies pour le programme « Horizon 2020 », l'objectif étant d'accroître la prise de coordination de consortia européens par les équipes de l'AP-HP.

Les process mis en place doivent également perdurer étant donné l'importance du portefeuille de projets issus du 7<sup>e</sup> PCRD en cours pour lequel un suivi minutieux sera nécessaire jusqu'à leur clôture.

### PRÉPARER LES INVESTIGATEURS DE L'AP-HP AU PROGRAMME « HORIZON 2020 »

Un des objectifs consiste également à préparer les investigateurs, le plus en amont possible (en fonction des informations disponibles au niveau de la Commission européenne et du MESR), à se positionner sur les premiers appels d'offres d'Horizon 2020 en fonction de leur thématique. Pour cela l'équipe du pôle ciblera une transmission d'information la plus efficace possible aux chercheurs intéressés à participer à ces appels.

## ACTIONS ORIENTÉES GIRCI

Participation aux Ateliers de recherche clinique ouverts aux membres du GIRCI à travers une présentation des appels d'offres européens, du rôle du pôle Affaires européennes et du mode de gestion des projets.

Sollicitations faites par le pôle auprès des directeurs d'hôpitaux membres du GIRCI, et proposition d'aide au montage, à la veille et à l'information sur les politiques communautaires.

Gestion administrative des projets au sein des consortia dans lesquels les hôpitaux de l'interrégion Ile-de-France participent.

## CHIFFRES CLEFS

En 2012, le pôle Affaires européennes, ce sont :

> **10 nouveaux projets signés dans le cadre du 7<sup>e</sup> PCRD**, dont :

- 1 projet pour lequel l'AP-HP est coordinateur européen ;
- 9 projets pour lesquels l'AP-HP est partenaire.

> **3 nouveaux projets signés dans le cadre du programme Santé de SANCO**, dont :

- 2 projets pour lesquels l'AP-HP est coordinateur ;
- 1 projet pour lequel l'AP-HP est partenaire.

> **2 nouveaux projets signés dans le cadre du programme de financement conjoint AAL (Assisted Ambient Living)** pour lesquels l'AP-HP est partenaire.

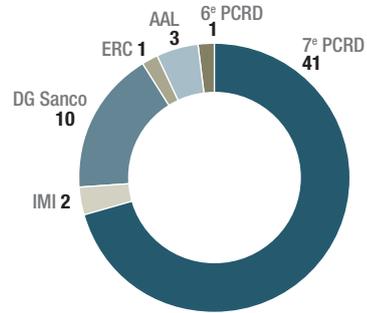
Parmi ces projets, le pôle Affaires européennes aura géré directement :

- 6 projets du 7<sup>e</sup> PCRD dont 1 en coordination ;
- 1 projet SANCO en coordination.

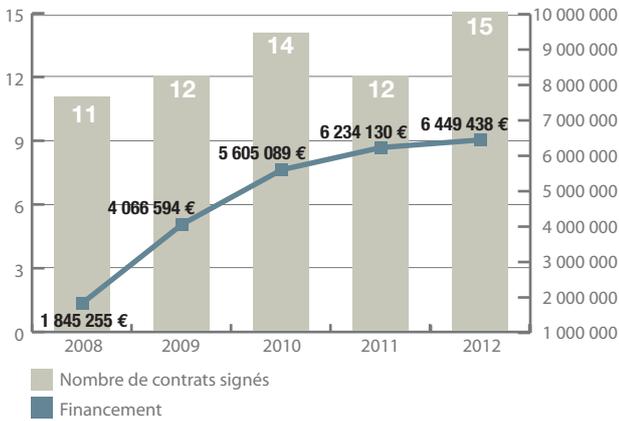
En 2012, **15 nouveaux projets** ont donc été signés, pour un budget alloué par la Commission européenne de **plus de 6,4 millions d'euros**.

En 2012, compte tenu des projets démarrés les années précédentes, on recensait **58 projets européens actifs** au sein de l'AP-HP, représentant une contribution de la Commission européenne maximum à recevoir de plus de **23 millions d'euros**. Sur la totalité des projets en cours, l'AP-HP aura été **coordinateur européen de 7 projets (PCRD et SANCO)**.

Nombre et catégories de projets européens actifs en 2012



Evolution du nombre de contrats de projets de recherche signés par l'AP-HP et financés par la Commission européenne



# Pôle Recherche Cancer

**Responsable :** Ingrid VERON  
**Localisation :** Hôpital Saint-Louis

## Missions

Le pôle Recherche Cancer du DRCD est sollicité par la Direction médico-administrative (DMA) pour assurer la mise en place, le développement et le suivi du nouveau Plan Cancer à l'AP-HP et suivre sa déclinaison selon les axes « Recherche », « Observation », « Prévention - Dépistage », « Soins » et « Vivre pendant et après un cancer ». Les actions engagées au titre de la recherche sollicitent différents partenaires dont l'Institut National du Cancer (INCa) et le Cancéropôle Ile-de-France pour coordonner les actions « Cancer ».

Le pôle Cancer a pour missions :

- De veiller à disposer d'une vision exhaustive de la recherche institutionnelle en cancérologie ;
- De participer en lien avec la DMA à la diffusion des appels à projets et d'aider les investigateurs au montage de leurs projets de recherche clinique en cancérologie ;
- De mettre en œuvre et de suivre les projets de recherche clinique en cancérologie (hors PHRC et STIC) depuis la réponse à l'appel d'offre jusqu'à leur finalisation. Ce travail se fait en étroite collaboration avec le pôle Promotion pour les aspects technico réglementaires ;
- De gérer les aspects administratifs et financiers des projets ;
- De représenter le DRCD auprès des organismes partenaires des projets « cancer » dont le Cancéropôle Ile-de-France et l'INCa ;
- De coordonner les tumorothèques de l'AP-HP ;
- D'organiser le déploiement des équipes mobiles de recherche clinique (EMRC) ;
- De répondre aux enquêtes de l'INCa et autres autorités concernant l'activité de recherche en cancérologie à l'AP-HP.

## Présentation

**Responsable :** Ingrid VERON  
**Gestionnaire :** Nathalie FAYOUX

**Organisation :**

Le pôle Recherche Cancer travaille avec de nombreux partenaires pour organiser, coordonner et développer l'activité de recherche clinique en cancérologie. Ainsi, des interactions existent avec :

- le pôle Appels à projets pour répertorier l'ensemble des projets de recherche en cancérologie à l'AP-HP ;
- le pôle Gestion pour le suivi budgétaire des projets ;
- le pôle Promotion pour les aspects technico réglementaires des projets et assurer un suivi exhaustif des projets de recherche en cancérologie à promotion AP-HP ;
- les URC pour établir les bilans d'activités en cancérologie réguliers ;
- le département Cancer de la DMA pour l'informer de l'état des lieux de l'activité de recherche en cancérologie et participer aux décisions de structuration de la cancérologie de l'institution ;
- le Cancéropôle Ile-de-France ;
- l'INCa.

## FAITS MARQUANTS EN 2012

**ACCOMPAGNER LA MISE EN ŒUVRE DU « PLAN CANCER II » (2009-2013) ET LA LABELLISATION DES CENTRES INTÉGRÉS ET DES CENTRES EXPERTS EN ONCOLOGIE DE L'AP-HP**

L'analyse de l'offre de soins en oncologie par la commission « cancer » de la Commission médicale d'établissement (CME) a permis de mettre en évidence la nécessité d'améliorer l'accueil des patients, l'organisation de leur prise en charge, la recherche et l'innovation au sein de l'AP-HP. Cet objectif s'inscrit pleinement dans le cadre du « Plan Cancer II » (2009-2013). Une des orientations de ce plan visait à labelliser des sites de recherche pluridisciplinaire en cancérologie. A cet effet, l'AP-HP a labellisé, dans

le cadre de son Plan stratégique 2010-2014, des centres de proximité et d'excellence en oncologie, mettant en œuvre une importante activité de recherche. Ainsi, **7 centres intégrés (C-IN)** ont été identifiés pour permettre une prise en charge précoce et globale des patients au sein des différents Groupes hospitaliers (GH) de l'AP-HP : GH hôpitaux universitaires Paris Nord Val-de-Seine, GH hôpitaux universitaires Seine-Saint-Denis, GH hôpitaux universitaires Saint-Louis – Lariboisière, GH hôpitaux universitaires Paris Ouest, GH hôpitaux universitaires Paris Centre, GH hôpitaux universitaires La Pitié-Salpêtrière – Charles-Foix et GH hôpitaux universitaires Est Parisien. Parallèlement, **37 centres experts (C-EX)**, se définissant comme des centres d'excellence dans une spécialité, ont été labellisés en fonction des différents types de cancer. Les GH concernés par ces centres mettent en œuvre une importante activité de recherche

clinique et translationnelle en oncologie. Le pôle Recherche Cancer du DRCD accompagne le suivi de ces labellisations en intensifiant son implication dans la réalisation du « Plan cancer II », en développant la recherche sur le cancer et en veillant au suivi et au contrôle de la mise en place des orientations définies par les pouvoirs publics.

## COORDONNER LES TUMOROTHÈQUES DE L'AP-HP

La conservation et la préparation d'échantillons biologiques à des fins scientifiques doivent être réalisées dans des structures professionnalisées, mutualisées, assurant un haut niveau de sécurité et de qualité de l'activité.

L'Institut national du cancer (INCa) est en charge de l'action en faveur des tumorothèques hospitalières, structures organisées pour la conservation d'échantillons tumoraux de patients atteints de cancer. Le soutien financier aux tumorothèques hospitalières est effectué par la Direction générale de l'offre de soins (DGOS), sur des crédits hospitaliers de la dotation Assurance maladie, dans le cadre de la mesure 20 du « Plan Cancer » 2009-2013.

Conformément aux orientations du volet « Recherche et innovation » du Plan stratégique 2010-2014, l'AP-HP encourage les GH à organiser le suivi des collections biologiques dans des structures bien identifiées, pourvues de moyens et de personnels, leur permettant de répondre aux contraintes technico-réglementaires et à la demande de mise à disposition pour la recherche de ressources biologiques prélevées et conservées dans des conditions optimales. Chaque GH est donc conduit à développer deux types de structures : une tumorothèque et un CRB, qui a vocation à rassembler, conserver et fournir des échantillons biologiques d'origine humaine à seule fin de recherche, non thématisée.

**1,72 millions d'euros** ont été versés au DRCD par le biais de financements MIG-MERRI et répartis dans les **14 tumorothèques de l'AP-HP situées dans 18 établissements**. Ils permettent de financer **33 ETP de techniciens de laboratoire, ARC, TEC et ingénieurs** pour assurer le bon fonctionnement de ces structures de conservations d'échantillons biologiques. Ces crédits sont depuis 2012 versés en fonction d'indicateurs d'activité validés par l'INCa. Ces rapports d'activités ont mis en évidence une progression très forte des activités de conservation et d'utilisation d'échantillons biologiques, de l'homogénéisation des pratiques de conservation ainsi qu'une professionnalisation des procédures. Actuellement, **quatre tumorothèques et un réseau ont reçu une certification NF S 96-900**. Les tumorothèques sont devenues en quelques années les éléments de réseau de première importance au niveau international.

## ACCOMPAGNER LE DÉVELOPPEMENT ET LA MISE EN PLACE DE « BASES CLINICOBIOLOGIQUES » EN ONCOLOGIE

En 2011, l'INCa a lancé un nouvel appel à projets dont l'objectif est de stimuler les différents acteurs des soins, des registres, des tumorothèques et des unités de recherche clinique à se fédérer pour constituer, autour d'une pathologie commune, des bases clinicobiologiques associées à des collections d'échantillons biologiques, afin d'optimiser le recueil d'information, son exploitation et sa validation. Deux projets de l'AP-HP concernant les cancers du foie et les mélanomes ont reçu plus d'un million d'euros de financement sur 3 ans. Le DRCD aide les investigateurs à la mise en place et au développement de ces bases au niveau national.

## PRINCIPAUX APPELS À PROJETS 2012 :

- Pour répondre spécifiquement à la mise en œuvre de la mesure 1 et de l'action 1.1 du « Plan cancer II » (2009-2013), l'INCa a renouvelé l'appel à candidatures pour la labellisation de **Sites de recherche intégrée sur le cancer (SIRIC)**. Ces sites hautement spécialisés concentrent leurs forces médicales, scientifiques et technologiques pour élaborer et conduire des programmes pluridisciplinaires de recherche intégrée et assurer la diffusion des résultats en découlant auprès des professionnels et des patients. Parmi ces lauréats, le programme baptisé *CARPEM (Cancer Research and Personalized Medicine)* réunit les forces de l'hôpital européen George Pompidou et de l'Institut Cochin. Ce projet

coordonné par les Prs. LAURENT-PUIG et FRIDMAN s'appuie sur le travail de plus de 250 chercheurs et techniciens et une centaine de cliniciens pour mieux comprendre les mécanismes de cancérogénèse et la relation entre la tumeur et son environnement, afin d'améliorer la prise en charge des patients atteints de cancers en développant une médecine personnalisée en y incluant les dimensions éthique et psychosociale de la prise en charge du cancer. Le programme *CARPEM* se focalise sur les tumeurs digestives, pulmonaires, ORL, rénales, endocriniennes et hématologiques.

- La **recherche translationnelle** occupe aujourd'hui une position critique dans le paysage de la recherche biomédicale. Elle doit assurer un continuum entre la recherche biologique cognitive et la recherche clinique en prenant en compte le patient. Elle doit aussi permettre la mise en œuvre optimale des connaissances les plus récentes dans la pratique médicale. Dans ce contexte, la DGOS et l'INCa lancent conjointement, depuis 2008, un appel à projet annuel intitulé « Recherche translationnelle INCa-DGOS » pour favoriser les interactions entre chercheurs et cliniciens dans tous les domaines de la cancérologie. En 2012, 26 dossiers ont été retenus au plan national ; l'AP-HP est impliquée dans **14 projets**.
- L'Association pour la recherche sur le cancer (ARC), l'INCa et la Ligue nationale contre le cancer (LNCC) ont lancé conjointement, en 2012, un appel à projets (**Programme d'action intégré en recherche – PAIR**) visant à avoir une meilleure compréhension des mécanismes et facteurs concourant au développement des cancers gynécologiques et à évaluer le retentissement de la maladie et de son traitement pour développer l'innovation diagnostique et thérapeutique. L'AP-HP participe à **deux études** dont les promoteurs sont l'école polytechnique pour l'un et l'université Claude Bernard Lyon I pour l'autre.
- L'appel à **projets libres de recherches en « Sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique » (SHS-E-SP)** de l'INCa répond à la mise en œuvre de la mesure 5 et de l'action 5.3 du « Plan cancer II » (2009-2013) : « maintenir le niveau de financement de la recherche sur projets libres à l'initiative des investigateurs sur des programmes de 3 à 5 ans » et a pour objectifs de renforcer la recherche scientifique multidisciplinaire en SHS-E-SP et de stimuler la recherche sur des sujets innovants pour ouvrir de nouvelles perspectives pour réduire les inégalités face au cancer et caractériser des facteurs de risques comportementaux et environnementaux impliqués dans le cancer. L'AP-HP est **promoteur d'un projet** ayant reçu près de 600 000 € de financement et participe à deux projets dont les promoteurs sont l'Ecole des hautes études en sciences sociales pour l'un et l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) pour l'autre.
- Mettre à disposition des molécules innovantes pour les patients en France est un des objectifs du « Plan Cancer II » (2009-2013), qui a pour ambition de renforcer la compétitivité et la visibilité internationale de la recherche clinique française en cancérologie. Pour atteindre cet objectif, l'INCa a identifié en 2010, **16 Centres labellisés de phase précoce (CLIP<sup>2</sup>)** dont **deux à l'AP-HP** : l'hôpital Saint-Louis et l'hôpital européen George Pompidou. Ces centres ont accès à des molécules innovantes mises à disposition du réseau CLIP<sup>2</sup> par des laboratoires pharmaceutiques pour favoriser le développement précoce de nouvelles stratégies thérapeutiques à proposer aux patients. Le DRCD aide les CLIP<sup>2</sup> dans la conception et la réalisation de ces essais cliniques de phases précoces (I et II) visant à tester des molécules dans des domaines non encore explorés. Ainsi, en 2012, **deux projets** ont été retenus coordonnés par le Pr. Céleste LEBBE du CLIP<sup>2</sup> de Saint-Louis l'un concernant les sarcomes de kaposi et impliquant une molécule inhibitrice des PI3 kinase développée par Novartis Pharma S.A.S. et l'autre visant à tester une molécule inhibitrice de CDK 4/6 identifiée par Pfizer S.A.S. dans le traitement des mélanomes métastatiques.
- L'appel à projets libres « **Biologie et sciences du cancer** » de l'INCa a pour objectifs de permettre la réalisation de projets originaux, dans leurs approches, ambitieux et réalisables dans leurs objectifs ; de renforcer la recherche scientifique multidisciplinaire associant des équipes biomédicales et des équipes issues d'autres disciplines scientifiques afin de stimuler la recherche sur des sujets émergents et innovants ouvrant

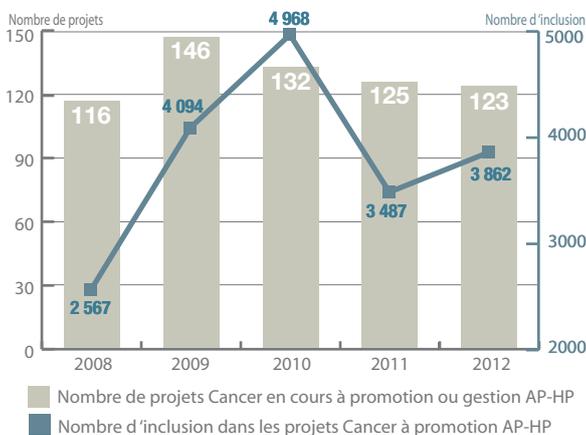
ainsi de nouvelles perspectives en oncologie. Une équipe de l'AP-HP participe à un projet très original géré par le CNRS et dont le but est d'utiliser le chien comme modèle pour l'analyse génétique de cancers rares chez l'homme.

## DOSSIERS PRIORITAIRES 2013

- Suivi, gestion et évaluation des tumorothèques ;
- Déploiement et évaluation des équipes mobiles de recherche clinique (EMRC) ;
- Déploiement et évaluation des « ARC Cancer » ;
- Renforcement des liens avec le Cancéropôle Ile-de-France et l'INCa pour la réalisation du Plan Cancer II.

## CHIFFRES CLEFS

Evolution de la recherche en cancérologie à promotion ou gestion AP-HP



**En 2012, 435 essais en « cancer » sont en cours dans les 12 Groupes hospitaliers de l'AP-HP** (39% « hémato », 61% « tumeurs solides »). Conformément au Plan Cancer II, 7 sont spécialement ciblés pour les personnes âgées et 34 pour les enfants.

**7 609 patients de l'AP-HP participants à ces essais ont été suivis en 2012.**

**3 783 nouveaux patients ont été inclus dans ces essais dans les établissements de l'AP-HP durant l'année** (28% « hémato », 72% « tumeurs solides »), dont 248 personnes âgées et 324 enfants.

**3 862 inclusions ont été réalisées en 2012 dans les 123 essais à promotion ou à gestion AP-HP en cours**, dont 68 recherches biomédicales.

**327 essais sont à promotion industrielle** (soit 33,3% des essais à promotion industrielle) dont 44% sont des études de phase III. L'AP-HP participe aux essais de 86 promoteurs industriels en cancérologie dont les plus présents sont Roche, Novartis et GlaxoSmithKline.

**147 essais sont à promotion académique** (INCa, UNICANCER, Centres de lutte contre le cancer [CLCC] et l'ICL), soit 19% des essais à promotion académique.

**Financements DGOS attribués en 2012 dans le cadre d'appels à projets :**

- PHRC cancer : 16 projets retenus en 2012 – 5 570 000 millions d'euros sur 4 ans ;
- Recherche translationnelle (en lien avec l'INCa) : 7 projets retenus - 1,1 million d'euros sur 3 ans.

**Financements pérennes DGOS :**

- Equipes mobiles de recherche clinique : 672 000 euros/an (16 TEC dans 6 URC) ;
- Centre de traitement de données : 150 000 euros/an (2 TEC au DBIM Saint-Louis) ;
- 14 Tumorothèques répartis sur 18 sites : 1,7 millions d'euros/an ;
- « ARC Cancer » : 32 ARC/TEC dédiés aux projets de recherche en cancérologie dans les 12 URC.

**Financement via le Cancéropôle Ile-de-France :**

- Région Ile-de-France : 2 projets en cours
  - Investissements : 2 projets (dont le cyclotron de Saint-Louis) pour près d'1 million d'euros sur 3 ans.
- INCa : 19 projets en cours
  - Programmes PROCAN (soutiens aux plateformes, cyclotron) : 1,24 millions d'euros sur 3 ans ;
  - Programmes PAIR Lymphome, Hépatocarcinome, Prostate et Gynéco : 1,2 million d'euros sur 3 ans ;
  - Programmes BCB : 1,6 million d'euros sur 3 ans.
- ANSM : 1 projet financé à hauteur de 331 931 € pour une durée de 12 mois.

**Près de 4,8 millions d'euros ont été consacrés en 2012 à la recherche clinique en cancérologie et gérés par le DRCD.**

## PROJETS ORIENTÉS GIRCI

**Le projet des Equipes mobiles de recherche clinique en cancérologie (EMRC)**

Le GIRCI a coordonné la réponse à l'appel d'offre lancé par l'INCa en 2006 pour renforcer la participation des divers acteurs de santé aux essais cliniques en cancérologie. Elle a ainsi contribué à structurer un maillage par pôle régional (Nord, Sud, Est, Ouest) des établissements partenaires hors AP-HP et des réseaux en cancer de la région.

16 postes de TEC/ARC financés par l'INCa ont été attribués à l'AP-HP qui a confié la gestion, le suivi et l'évaluation de cette mesure au pôle Cancer du DRCD. Il travaille en étroite collaboration avec six URC pour permettre de développer de nouveaux essais cliniques en cancérologie et promouvoir la recherche clinique dans les établissements de santé hors AP-HP d'Ile-de-France. Ce déploiement ayant déjà porté ses fruits, les postes ont été pérennisés par des fonds de l'Assurance maladie.

En 2012, plus de 26 établissements sont régulièrement visités par les agents des EMRC et participent ainsi à 292 essais cliniques dont 90 % sont à promotion académique (AP-HP, INCa, groupes coopérateurs, UNICANCER, CLCC...) qui ont inclus 845 patients.

**Chiffres clefs EMRC :**

- **Nombre d'ETP** : 14,6
- **Nombre d'essais** : 292 (dont 31 ciblés « personnes âgées ») :
  - Nombre d'essais hémato : 99
  - Nombre d'essais tumeurs solides : 193
- **Nombre d'inclusions** : 845 (dont 117 ciblées « personnes âgées ») :
  - Nombre d'inclusions hémato : 162
  - Nombre d'inclusions tumeur solide : 683
- **Nombre de patients suivis par les agents EMRC** : 1 751

# Pôle Indicateurs - MERRI

## Outils de pilotage stratégique

Responsable : Adrien LATIL  
Localisation : Hôpital Saint-Louis

### Missions

- > **Mettre en place, assurer la mise à jour et adapter les tableaux de bord et de pilotage stratégique du DRCD :**
  - établir et suivre les indicateurs d'activité ;
  - élaborer et diffuser les tableaux de bord ;
  - diffuser en continu les différents documents ;
  - concevoir les 12 « profils recherche » des groupes hospitaliers (GH) ;
  - définir les « chiffres clefs de la recherche » ;
  - assurer la conception des cartes et éléments iconographiques présentant les thématiques et structures de recherche de l'AP-HP.
  
- > **Assurer le suivi des indicateurs permettant de définir l'enveloppe de financement des MERRI (missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation). A cet effet, le pôle est chargé de :**
  - s'assurer du recueil des indicateurs dans les systèmes d'information, les contrôler, les transmettre à la Direction économique, financière, de l'investissement et du patrimoine (DEFIP) du siège, et à la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) au Ministère en charge de la santé ;
  - proposer à la DEFIP les répartitions internes à l'AP-HP et participer aux groupes de travail internes ;
  - assister les GH dans leur répartition interne des crédits MERRI qui leurs sont alloués ;
  - assurer des formations internes ;
  - diffuser toutes informations utiles ;
  - participer aux groupes de travail ministériels.
  
- > **Assurer la définition précise, la cohérence et la validité des informations relatives à l'activité de recherche de l'AP-HP.**

### Présentation

Le pôle travaille en étroite collaboration avec l'ensemble des pôles et unités de recherche clinique (URC) du DRCD. Il sollicite l'ensemble des personnels et experts du DRCD tant pour la production de données que pour leurs analyses.

Les éléments produits par le pôle en tant qu'outils de pilotage managérial sont à destination privilégiée de la Direction du DRCD. En tant qu'éléments de suivi d'activité, de communication et de diffusion d'informations, ils ont également une vocation toute particulière à l'usage des responsables de pôle et d'URC.

Le pôle répond par ailleurs à toutes les sollicitations des directions fonctionnelles du siège de l'AP-HP, ainsi qu'aux demandes des directions locales. A ce titre, il fournit toutes les indications utiles relatives à l'activité recherche de l'AP-HP et de chacune de ses structures.

Concernant la répartition de l'enveloppe MERRI, le pôle centralise, valide et transmet les données permettant son calcul par la DGOS. Par la suite, le pôle propose à la DEFIP, en fonction des scores de chaque structure de l'AP-HP, une répartition interne des crédits. Concernant les indicateurs de la part modulable de l'enveloppe MERRI, le pôle travaille tout particulièrement avec la Cellule expertise bibliométrique (SIGAPS – SIGREC), le pôle Promotion, le Guichet des essais à promotion académique, pour les indicateurs « Publications scientifiques » et « Recherche clinique » ; l'Office du transfert de technologie et des partenariats industriels (OTT&PI) pour l'indicateur « Valorisation » ; la Direction médico-administrative (DMA) pour l'indicateur « Enseignement ». Par ailleurs, les pôles Partenariats institutionnels et Recherche Cancer participent à la définition de l'allocation de la part variable de l'enveloppe MERRI allouée aux structures de recherches cliniques (Centres d'investigation clinique [CIC] et Centres de recherche clinique [CRC]), ainsi qu'aux structures assurant la gestion de collections biologiques dédiées à la recherche (Centre de ressources biologiques [CRB], tumorothèques,...).

## FAITS MARQUANTS EN 2012

### Direction du Pilotage de la Transformation (DPT) - équipe projet « Développer la recherche clinique » :

Le responsable du pôle est membre de l'équipe projet « Développer la recherche clinique ».

Le pôle a répondu aux demandes de l'équipe projet en produisant et en fournissant des indicateurs relatifs : au suivi des inclusions dans les essais cliniques à promotion AP-HP ; au taux de succès aux appels à projets ministériels ; à la bonne signature, validation et comptabilisation des publications scientifiques issues de l'AP-HP, et à leur reconnaissance internationale (en lien avec la Cellule expertise bibliométrique).

Lors du Comité de pilotage (CoPil) des projets prioritaires du 21 novembre 2012, le Pr. Christophe DELCLAUX, chef du projet, a présenté les résultats de l'équipe projet. Constatant que les objectifs assignés à l'équipe projet avaient été atteints, le CoPil a décidé que « les indicateurs présentés et leviers d'actions envisagés étaient du domaine d'action du DRCD, avaient été validés par l'équipe projet et ne nécessitaient donc pas le maintien d'un groupe projet prioritaire sur ce sujet spécifique ». Le 21 novembre, Sybil VEIL, directrice de la DPT, a informé les membres de l'équipe que « le groupe projet a parfaitement rempli ses objectifs ; il appartient maintenant au DRCD de poursuivre la mise à jour et la diffusion régulière de ces indicateurs, dont la qualité et la fiabilité se sont améliorées grâce à la démarche entreprise ».

### Missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI) :

- mise à jour du tableau de bord MERRI. Créé en 2010, ce « tableau de bord MERRI » spécifique permet notamment le suivi des indicateurs MERRI de 2008 à 2012, aux niveaux national, AP-HP, groupes hospitaliers, hôpitaux et pôles. Ce tableau de bord récapitule également l'ensemble des évolutions dans le calcul des scores et la répartition des crédits depuis la création de l'enveloppe MERRI ;
- mise à jour de la rubrique du site intranet du DRCD dédiée aux indicateurs MERRI. Cette rubrique précise le modèle MERRI national, retrace son historique, explicite la répartition interne à l'AP-HP, et présente les quatre indicateurs de la part modulable MERRI (« Publications scientifiques », « Enseignement », « Recherche clinique » et « Valorisation »). Les scores sont détaillés, autant que possible, par GH, hôpital, pôle, service. Il est également présenté la répartition interne de la part variable MERRI allouée aux CIC, CRC, CRB, tumorothèques et activités de gestion des collections biologiques d'origine humaine dédiées à la recherche et à l'enseignement.
- élaboration des notes à l'attention de la Direction Générale, des Directions du Siège et des Directions de sites, relatives à la répartition interne à l'AP-HP des crédits MERRI, part modulable et part variable ;
- élaboration et diffusion de supports de présentation pédagogiques (diaporama, tableaux et graphiques) ;
- réponses aux sollicitations des directions des 12 GH, des correspondants recherche et des contrôleurs de gestion des sites, pour la répartition interne des crédits MERRI qui leur sont attribués ;
- élaboration de tableaux de simulations des impacts, sur l'AP-HP et ses sites, des évolutions du modèle MERRI prévues pour 2013.

### Tableau de bord managérial du DRCD :

- mise à jour et consolidation des 22 onglets du tableau de bord managérial du DRCD ;
- création de l'onglet de suivi de l'activité de « Promotion internationale » ;
- mise en place d'un suivi mensuel du nombre de projet de recherche en cours à promotion AP-HP, avec déclinaisons par GH et par URC ;
- insertion de l'indicateur de suivi du taux d'inclusion tel que défini par l'équipe projet « Développer la recherche clinique » de la Direction du Pilotage de la Transformation (DPT).

### Rapport d'activité 2011 du DRCD-DIRC :

- consolidation et enrichissement du contenu du rapport d'activité ;
- coordination de l'ensemble des contributions de chaque pôle, URC et structures du périmètre du DRCD (plus de 60 contributeurs) ;
- harmonisation et validation de l'ensemble du document (146 pages) ;
- parution et expédition mi-juin.

### Rapport d'activité 2011 de l'AP-HP :

- rédaction de la partie « Recherche » du rapport d'activité institutionnel de l'AP-HP ;
- transmission des éléments utiles à la réalisation de la partie « Recherche » de la brochure institutionnelle de l'AP-HP.

### Contribution à l'élaboration de l'état des prévisions de recettes et de dépenses (EPRD) du DRCD :

Apport, au pôle Gestion et à la Direction du DRCD, d'éléments relatifs à l'activité recherche gérés par le DRCD (nombre de projets financés, nombre de projets en cours, nombre de brevets déposés, évolutions annuelles, taux de succès, etc.).

### Enquête annuelle du ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche relative aux moyens dédiés à la recherche dans les établissements de santé :

- sollicitations des référents concernés : responsables de pôle du DRCD et directions du siège de l'AP-HP ;
- recueil des différents éléments permettant de compléter cette enquête ;
- consolidation des données ;
- transfert du document finalisé au ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche.

## DOSSIERS PRIORITAIRES EN 2013

### Rapport d'autoévaluation du DRCD à l'Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (AERES) :

La mission confiée à l'AERES par la loi n°2006-450 du 18 avril 2006 de programmation pour la recherche est notamment d'évaluer les activités de recherche conduites par les établissements et organismes de recherche, les établissements d'enseignement supérieur et de recherche, les établissements et les fondations de coopération scientifique ainsi que l'agence nationale de la recherche. Dans un premier temps, l'AERES a orientée ses campagnes d'évaluation vers les universités et les formations que celles-ci dispensent. Les organismes de recherche (Inserm, CNRS, Inra, CEA...) et leurs unités de recherche ont également été intégrés à cette procédure d'évaluation. Plus récemment, les centres d'investigation clinique (CIC), structures de recherche intégrées aux pôles hospitaliers, ont été soumis à l'expertise de l'AERES. L'étape suivante consiste en l'évaluation de la recherche hospitalière, définie comme celle effectuée en dehors des unités labellisées. A ce titre, sont concernés la politique de l'hôpital en matière de recherche, la production scientifique de ses pôles hospitalo-universitaires et l'efficacité de ses structures de soutien à la recherche (DRCD/URC à l'AP-HP).

Fin 2012, l'AERES a missionné le Pr. Gérard BREART pour mener à bien une phase pilote d'évaluation de la recherche hospitalière. L'objectif est d'élaborer un référentiel d'évaluation adapté aux établissements de santé. Cette phase pilote fait appel au volontariat. Ainsi, les établissements de santé situés dans le périmètre des universités de Nancy, Lille, Toulouse et Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines (UVSQ) se sont portés volontaires. L'Ile-de-France est donc concernée dans le périmètre de l'UVSQ, c'est-à-dire : les CH de Versailles, le CHI de Poissy-Saint-Germain et l'hôpital Foch pour les hôpitaux hors CHU et, pour l'AP-HP, le GH Hôpitaux universitaires Paris Ile-de-France Ouest (Ambroise Paré, Raymond Poincaré, Sainte-Perline), ainsi que ses structures de soutien à la recherche que sont le DRCD et l'URC implantée sur ce GH.

Le DRCD est concerné par cette procédure d'autoévaluation en tant que structure de soutien à la recherche. Le pôle a coordonné l'élaboration du rapport d'autoévaluation.

## Evaluation des universités par l'agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (AERES) – Vague D et E :

Dans le cadre de l'évaluation des universités par l'AERES (vague D et E), le pôle a été sollicité pour fournir des indicateurs relatifs à l'activité de recherche clinique des Groupes hospitaliers de l'AP-HP présents au sein des 7 périmètres hospitalo-universitaires d'Ile-de-France : Paris-Diderot, Paris-Nord, Paris-Descartes, Pierre et Marie Curie (UPMC), Paris-Sud, Paris Est Créteil (UPEC) et Versailles Saint-Quentin en Yvelines (UVSQ).

## Bilan à mi-parcours (2010-2012) du volet « Recherche et innovation » du Plan stratégique (2010-2014) de l'AP-HP :

- Contribuer à la réalisation du bilan à mi-parcours (2010-2012) du volet « Recherche et innovation » du Plan stratégique (2010-2014) de l'AP-HP ;
- Transmettre les éléments de suivi de l'activité permettant la réalisation d'un rapport de 35 pages détaillant les objectifs, les actions mises en œuvre et les impacts à mi-parcours ;
- Consolider et valider les données chiffrées.

## Profil « Recherche » des Groupes hospitaliers :

Réaliser et diffuser un document relié contenant les profils « Recherche » des 12 groupes hospitaliers (GH) de l'AP-HP.

Ce document identifiera et présentera notamment, au sein des 12 GH :

- les différentes structures de soutien à la recherche ;
- les thématiques principales de recherche ;
- l'activité de recherche clinique à promotion AP-HP, académique et industrielle ;
- la production bibliométrique ;
- la dimension européenne et internationale ;
- les efforts de valorisation ;
- l'évolution de l'activité sur 5 ans.

Ce document servira notamment à la réalisation en 2014 du volet « Recherche et Innovation » du Plan Stratégique 2015-2019 de l'AP-HP.

## Répartition des MERRI 2013 et simulation des MERRI 2014 :

- définir, en collaboration étroite avec la DEFIP, les clefs de répartition interne à l'AP-HP des crédits MERRI 2013 (part modulable et part variable) ;
- produire notes et tableaux de répartition de ces crédits au sein de l'AP-HP ;
- transmettre aux directions des GH les éléments leur permettant de réaliser leur répartition interne ;
- détailler, par GH, pôles et services, les scores des différents indicateurs ;
- Participer et représenter l'AP-HP aux groupes de travail ministériels relatifs au suivi de l'activité recherche des établissements de santé, à la définition des indicateurs d'activité et au financement MERRI ;
- analyser les impacts des différentes modifications des modes de calcul des indicateurs MERRI 2014 proposés par la DGOS ;
- réaliser des tableaux de simulations des effets sur l'AP-HP et ses structures des modifications et évolutions des financements ;
- mettre à jour le tableau de bord MERRI du DRCD.

## Tableau de bord managérial du DRCD :

- mettre à jour, en continu, les 22 onglets du tableau de bord ;
- consolider les indicateurs de suivi existants ;
- créer un onglet « Qualité et Gestion des Risques » ;
- développer l'onglet « Gestion » ;
- recomposer l'onglet « Appels à projets » (distinction des appels à projets ministériels et institutionnels, détail des appels à projets cancer et hors cancer, suivi spécifique des projets hors appel d'offre et des appels à candidatures) ;
- réaliser un onglet « Promotion institutionnelle » prenant en compte le contenu des « fiches de suivi des projets » conçues en 2012 par le pôle Promotion.

## Indicateurs et suivi d'activité :

- participer, dans le cadre de la mise en place du système d'information de la recherche, aux travaux visant à l'élaboration d'outils informatiques permettant l'alimentation de tableaux de bord automatisés, à partir d'indicateurs pertinents et définis en commun ;
- élaborer, en collaboration avec les responsables d'URC et le pôle Système d'information recherche, un tableau de bord standardisé de suivi d'activité des URC.

## Rapport d'activité 2012 du DRCD-GIRCI :

- coordonner et appuyer l'ensemble des contributeurs (19 responsables de pôle, 14 responsables d'URC, 3 responsables de structures dans le périmètre du DRCD, les adjoints et équipes de l'ensemble de ces responsables, ainsi qu'une dizaine d'autres contributeurs) ;
- consolider et enrichir chacune des parties ;
- harmoniser le document final (152 pages) ;
- transférer le « bon à tirer » (BAT) à chacun des responsables pour corrections éventuelles et validation ;
- Parution et expédition fin mai.

## Rapport d'activité 2012 de l'AP-HP :

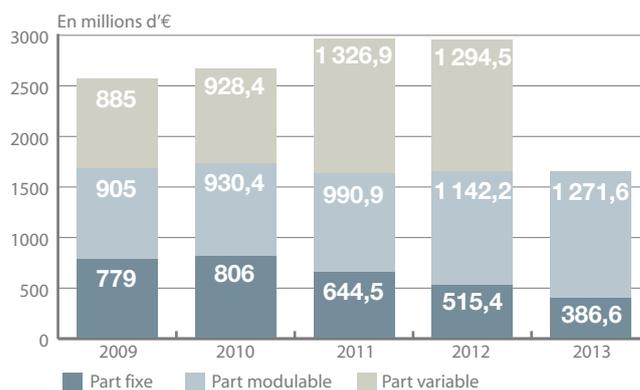
Mise à jour de la partie « Recherche » du rapport d'activité institutionnel de l'AP-HP.

## CHIFFRES CLEFS

Ci-dessous, à travers différents indicateurs, quelques données illustrent la répartition de l'activité de recherche à l'AP-HP.

Plus de détails, notamment les scores par GH, hôpitaux, pôles et services, sont disponibles sur l'intranet du DRCD, rubrique « [Indicateurs d'activité](#) ».

## Evolution des montants alloués nationalement par la DGOS aux trois parts du financement MIG MERRI

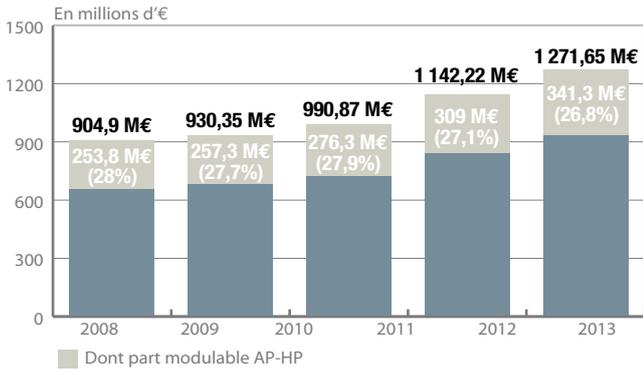


Sources :

- 2009-2012 : DGOS, Circulaires tarifaires de fin d'année ;
- 2013 : DGOS, 1<sup>ère</sup> circulaire tarifaire (la part variable, compte tenu notamment de son compartiment « Appels à projets », ne peut être connu dans son intégralité qu'en fin d'année).

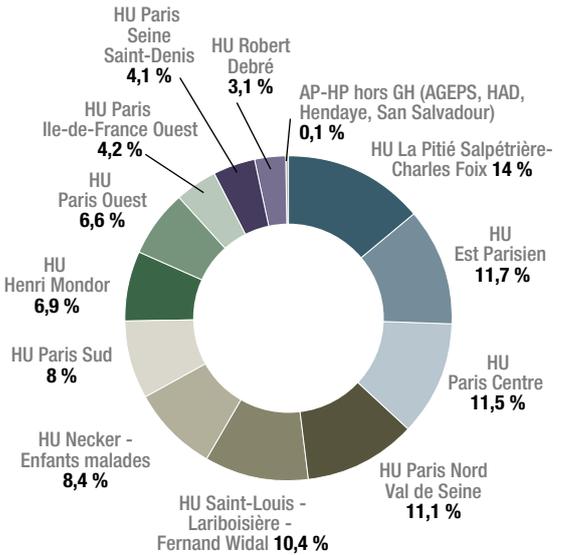
La suppression de la part fixe est prévue par la DGOS pour 2016. Depuis 2012, 20% de celle-ci ont été transférés vers la part modulable.

**Evolution du montant national alloué à la part modulable du financement MIG MERRI**

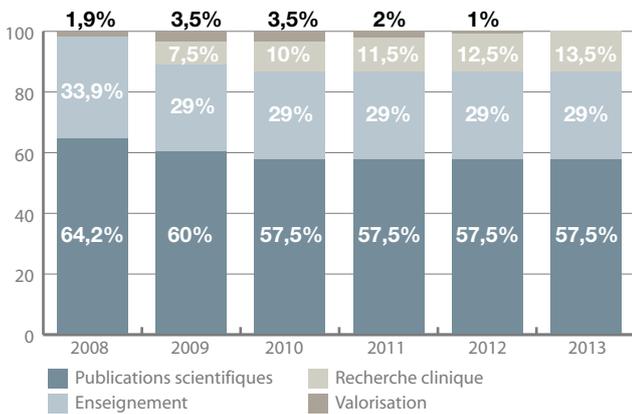


Sources : DGOS, Circulaires tarifaires de fin d'année (sauf 1<sup>ère</sup> circulaire tarifaire pour 2013)

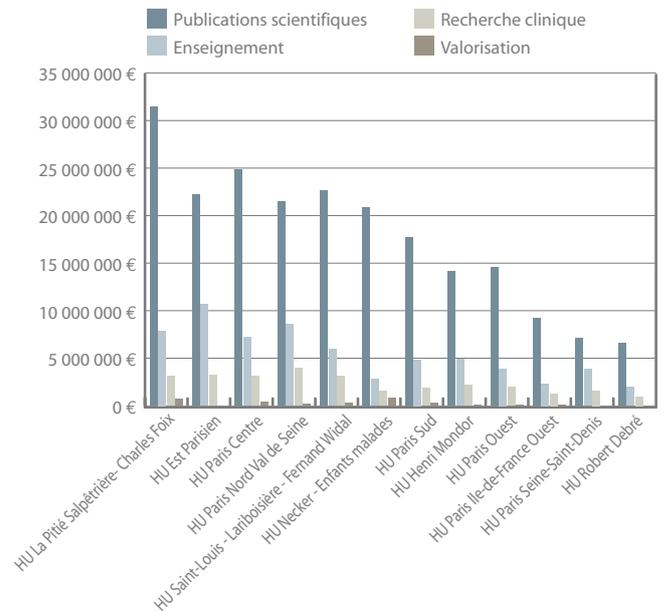
**Répartition des financements MIG MERRI 2012, part modulable, alloués aux Groupes hospitaliers de l'AP-HP**



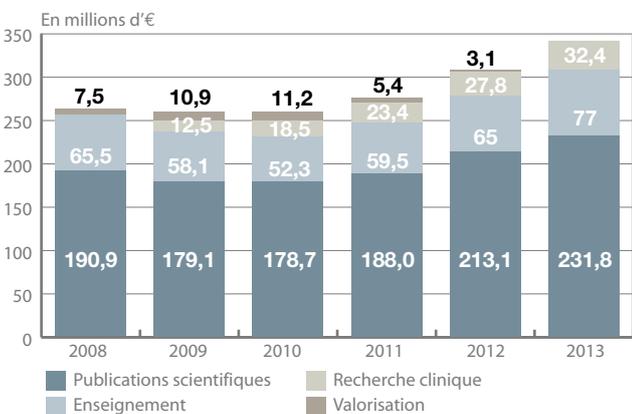
**Evolution de la proportion des indicateurs dans la part modulable du financement MIG MERRI**



**Répartition des montants alloués aux GH de l'AP-HP sur chacun des indicateurs de la part modulable du financement MIG MERRI 2012**



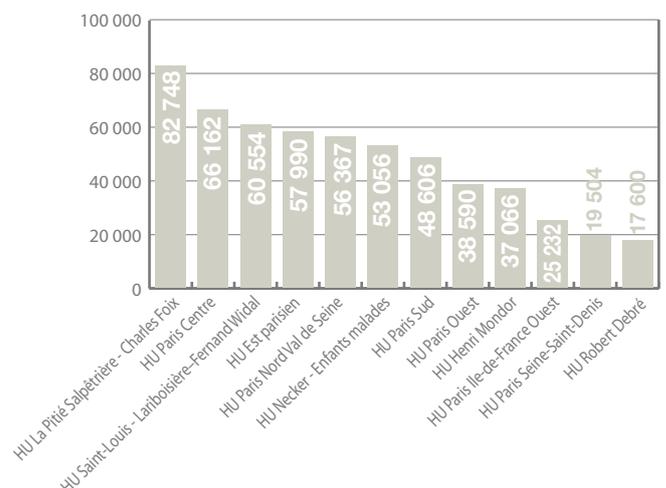
**Evolutions des montants alloués à l'AP-HP sur chaque indicateur de la part modulable MERRI**



Sources : DGOS, Circulaires tarifaires de fin d'année (sauf 1<sup>ère</sup> circulaire tarifaire pour 2013)

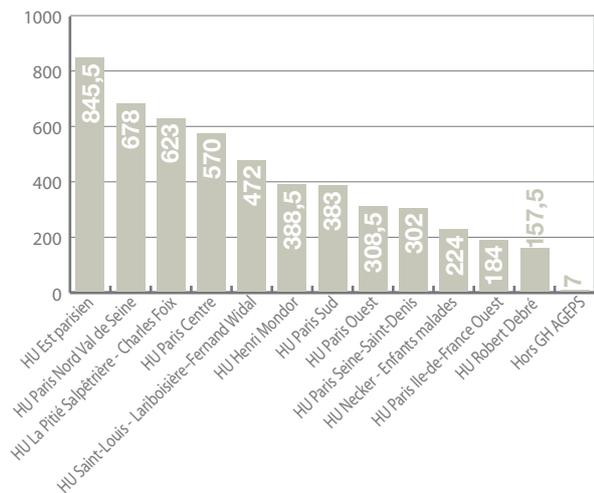
**Classement des Groupes hospitaliers par score « Publications scientifiques » (SIGAPS)**

Publications 2007-2010, transmises via SIGAPS en 2011, pour les MERRI 2012

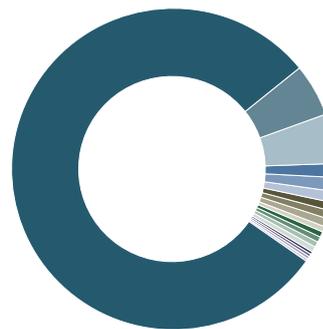


GESTION - SI - COMMUNICATION - BIBLIOMETRIE - INDICATEURS - CANCER - EUROPE - JURIDIQUE - PVT-GEDIT - OTT&P - CENGES - P° INDUSTRIELLE - P° ACADÉMIQUE - PARTENARIATS - OGR - VIGILANCE - PROMOTION - APPELS A PROJETS

**Classement des Groupes hospitaliers par score « Enseignement »  
(Critère MERRI 2011)**



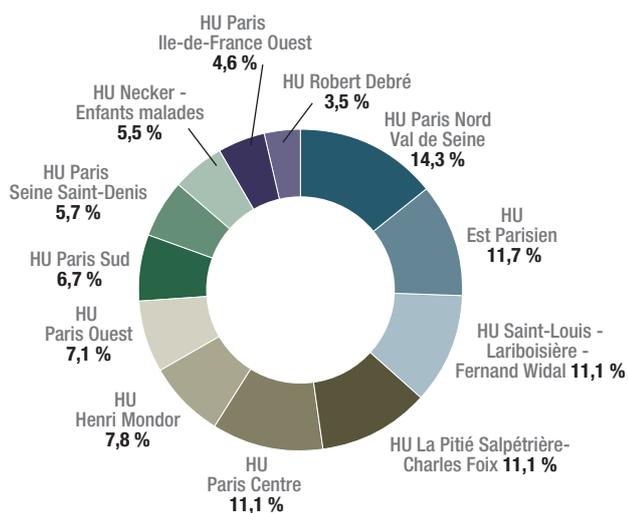
**Financements MIG MERRI 2012, part modulable, alloués aux établissements de santé d'Ile-de-France (Source : DGOS)**



AP-HP	309 008 360 €
IGR	21 171 824 €
INSTITUT CURIE	19 328 730 €
HOPITAL FOCH	5 927 247 €
CHS SAINTE-ANNE	5 211 679 €
CH VERSAILLES	3 741 241 €
GROUPE HOSPITALIER SAINT-JOSEPH	3 466 187 €
CHI CRETEIL	3 094 830 €
FONDATION OPHTHALMOLOGIQUE ROTHSCHILD	2 967 903 €
CHI POISSY ST-GERMAIN	2 853 428 €
INSTITUT MUTUALISTE MONTSOURIS	2 352 743 €
CHNO DES QUINZE-VINGT	2 230 845 €
GCS UNICANCER	2 131 071 €
CENTRE CHIRURGICAL MARIE LANDELONGUE	1 953 370 €
GH DIACONESSES CROIX SAINT-SIMON	1 262 113 €
CH SUD-FRANCIEN	882 286 €
CH HÔPITAUX DE SAINT-AURICE	628 591 €
CH ORSAY - LONGJUMEAU	353 889 €

**Proportion de chaque Groupes hospitaliers dans le score « Recherche clinique » (SIGREC)**

Essais 2010, transmis via SIGREC en 2011, pour les MERRI 2012



# Cellule Expertise bibliométrique

## SIGAPS – SIGREC

**Responsable :** Lesya BAUDOIN  
**Localisation :** Hôpital Saint-Louis

### Missions

La publication scientifique est le principal vecteur de diffusion de la connaissance, aussi elle représente une matière adéquate et fiable pour évaluer les résultats de l'activité de recherche.

L'analyse bibliométrique, à travers l'exploitation statistique des publications, permet de mesurer la production scientifique quantitative et qualitative d'un pays, d'une structure, d'un chercheur. Elle apporte une appréciation complémentaire à l'expertise scientifique.

L'analyse bibliométrique est un outil essentiel pour :

- fournir des éléments de comparaison globale (à l'échelle internationale ou inter-organisme par exemple) ;
- suivre l'évolution d'une discipline ;
- identifier des réseaux de collaboration ;
- estimer l'impact des travaux d'un pays, d'un organisme ou d'un chercheur.

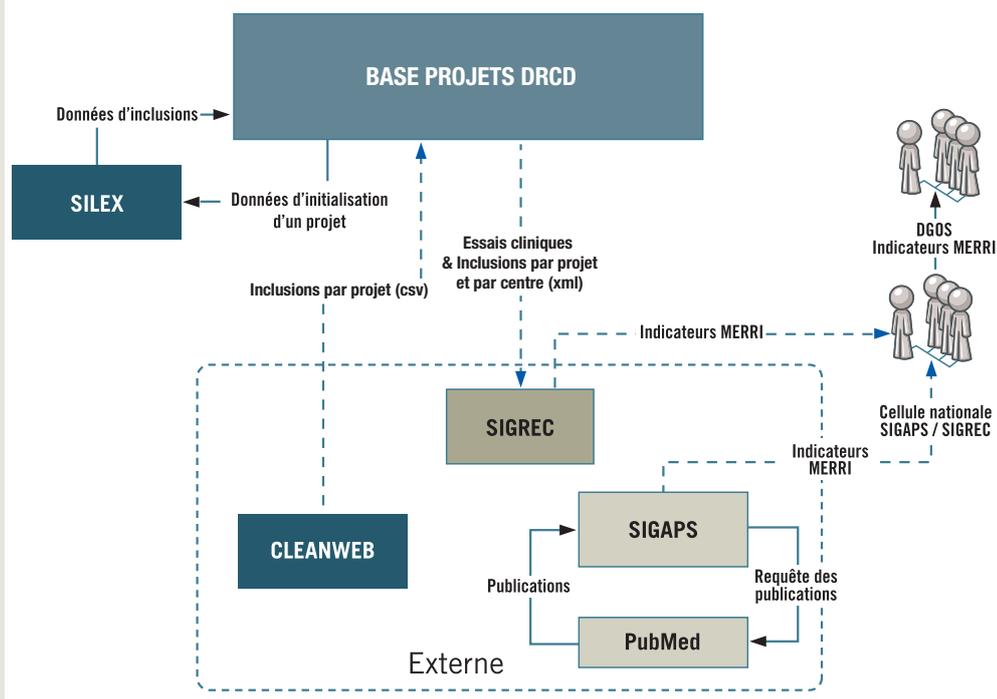
Afin de recenser précisément les publications scientifiques et d'analyser cette production scientifique, l'AP-HP a mis en place une cellule d'Expertise bibliométrique qui s'appuie notamment sur SIGAPS (Système d'interrogation, de gestion et d'analyse des publications scientifiques).

Parallèlement à l'administration de l'outil informatique SIGAPS, la cellule bibliométrie intervient auprès des équipes qui le souhaitent afin de diffuser et expliciter son domaine d'expertise.

Par ailleurs, l'AP-HP, dans le cadre de sa triple mission de soins, d'enseignement et de recherche, maintient depuis de nombreuses années une base de données assurant la gestion des essais cliniques : la Base Projets. Cette dernière a permis à l'AP-HP de répondre rapidement et efficacement à la demande ministérielle de participation au logiciel national de suivi des essais cliniques et des inclusions réalisés dans les établissements de santé : SIGREC (Système d'information et de gestion de la recherche et des essais cliniques). Annuellement, les essais cliniques à promotion AP-HP sont donc importés dans SIGREC, permettant ainsi un recensement national des essais cliniques institutionnels et des inclusions réalisées par chacun des centres recruteurs.

La participation à ce projet national a nécessité la coordination de différents intervenants au sein de l'AP-HP. En effet, les essais cliniques peuvent être promus non seulement par notre institution mais également par d'autres CHU, des CH, CHS, les CLCC, les établissements de la FEHAP, des promoteurs académiques (comme les associations, les groupes coopérateurs, les EPST, les fondations,...), ou les industriels.

Schéma d'organisation des différentes bases de données permettant d'alimenter SIGAPS et SIGREC



**Bibliométrie – SIGAPS**

- Lesya BAUDOIN, responsable de la cellule Expertise bibliométrique ;
- Administration du logiciel SIGAPS ;
- Études bibliométriques sectorielles ou thématiques ;
- Conseils, veille et expertise en matière de bibliométrie.

**SIGREC**

- Coordination : Lesya BAUDOIN ;
- Référent essais à promotion AP-HP : Vincent AKIKI, chef de projets au pôle Promotion ;
- Référent essais à promotion académique : Elisabeth KOENIG-BERARD, responsable du Guichet des essais à promotion académique ;
- Référent essais à promotion industrielle : Stéphane PILATE, responsable du Guichet des essais à promotion industrielle.

**FAITS MARQUANTS EN 2012**

- Calcul des indicateurs SIGAPS par structure (GH, hôpital, pôle, service par spécialité) ;
- Intégration, dans SIGAPS et SIGREC, de la structuration de l'AP-HP en pôles hospitalo-universitaires (PHU) ;
- Aide à l'import des données AP-HP dans la base nationale SIGREC ;
- Elaboration des tableaux de bord bibliométriques dans le cadre de la labellisation des Centres intégrés (CIN) et Centres experts (CEX) en cancérologie ;
- Production et publication d'analyses bibliométriques thématiques.

**DOSSIERS PRIORITAIRES EN 2013**

- Maintien d'un taux de validation manuelle des publications de l'AP-HP dans l'outil SIGAPS supérieur à 95% ;
- Production d'analyses bibliométriques et bibliographiques thématiques ;
- Participation à la réalisation de « Profils Recherche » des GH de l'AP-HP ;
- Communication, à destination des praticiens de l'AP-HP, sur les principes, les enjeux et les bonnes pratiques de la bibliométrie à travers l'intranet, l'internet et dans les GH.

**CHIFFRES CLEFS****BIBLIOMÉTRIE**

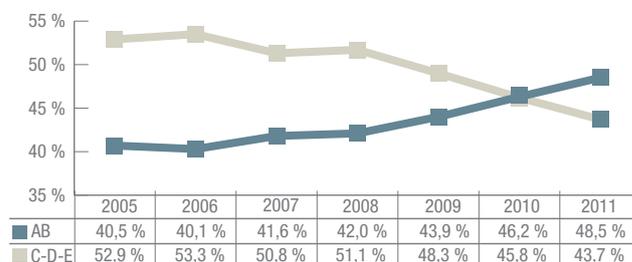
**Sur un pas de temps de 4 ans (2008 - 2011), 32 068 publications scientifiques** comportent dans leurs signataires au moins un auteur appartenant à l'AP-HP. Cela représente une participation des auteurs de l'AP-HP à 41% **des publications hospitalières françaises** (41,4% en 2007-2011, 41,3% en 2006-2009, 40,2% en 2004-2008 et 39,7% en 2003-2007).

**En 2011, 8 282 publications scientifiques** ont été signées et validées par au moins un praticien de l'AP-HP.

**DONNÉES SIGAPS**

**Évolution qualitative de la production scientifique de l'AP-HP de 2005 à 2011**

> **Classement des publications scientifiques dans les revues du rang A et B versus C, D et E**



Depuis la mise en place de SIGAPS, on peut constater une amélioration significative du choix des revues dans lesquelles les auteurs de l'AP-HP publient. **En effet, la proportion des revues de rang A ou B évolue de 40,5% en 2005 à 48,5% en 2011.**

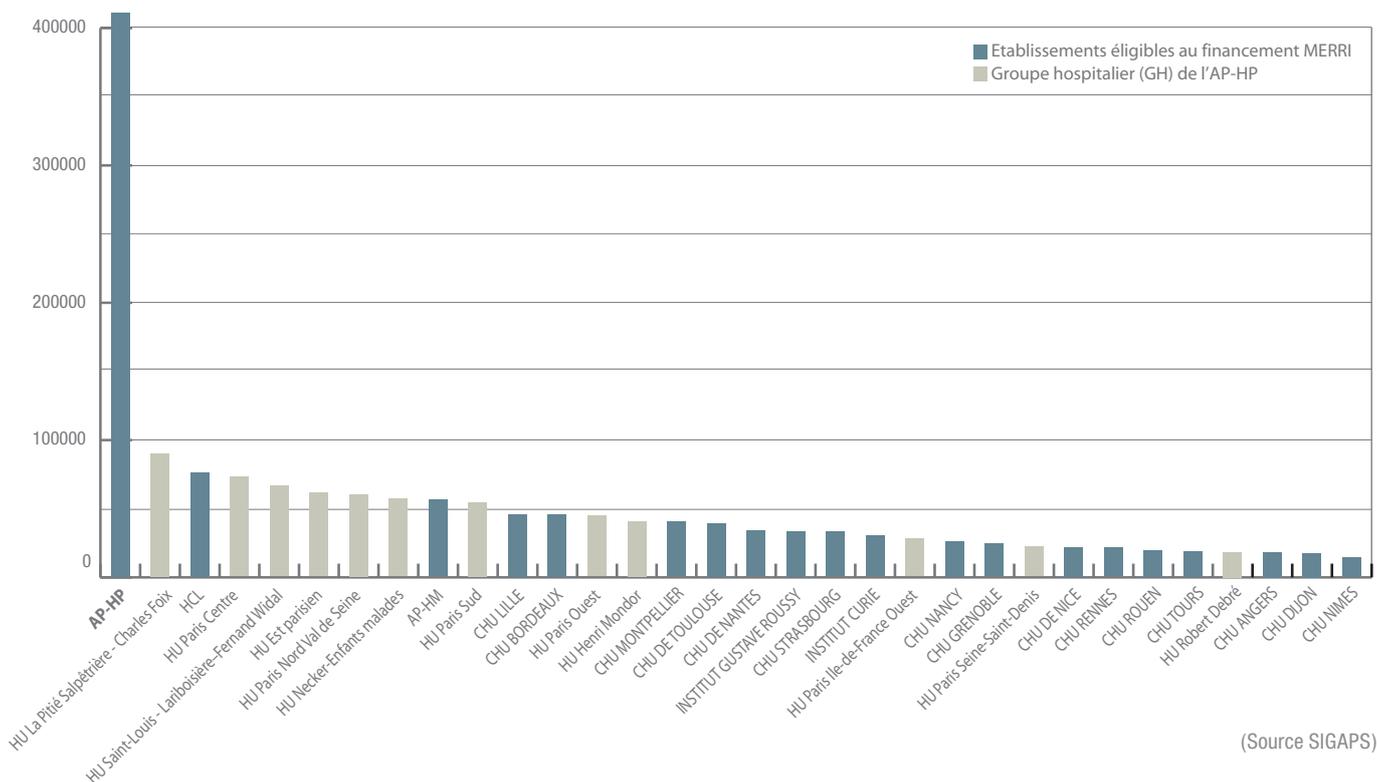
**Positions d'auteurs de l'AP-HP dans les publications scientifiques**

Nombre de publications signées en :	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2005-2011
1 <sup>ère</sup> position d'auteur	46,6%	45,8%	44,5%	42,7%	43,5%	43,3%	41,7%	43,9%
2 <sup>ème</sup> position d'auteur	8,2%	7,4%	7,6%	7,5%	7,3%	7,4%	6,9%	7,4%
3 <sup>ème</sup> position d'auteur	5,1%	5,8%	5,4%	5,6%	5,7%	5,8%	5,7%	5,6%
Autres positions d'auteur	16,4%	17,1%	18,1%	19,1%	19,9%	20,8%	21,3%	19,1%
Position en dernier auteur (DA)	23,8%	23,8%	24,3%	25,1%	23,6%	22,8%	24,3%	24,0%
<b>Total AP-HP</b>	<b>6 890</b>	<b>7 131</b>	<b>7 344</b>	<b>7 732</b>	<b>7 902</b>	<b>8 260</b>	<b>8 282</b>	<b>53 433</b>

Données SIGAPS au 1<sup>er</sup> février 2013

Les parts respectives de position d'auteurs « significative » (1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> ou dernière) diminuent d'une manière constante, alors que les « autres positions d'auteurs », moins significatives, progressent.

## Score SIGAPS MERRI 2013 (Publications 2008-2011, comptabilisées en 2012)



(Source SIGAPS)

Ce graphique présente les scores SIGAPS retenus pour l'allocation du financement MIG MERRI 2013, part modulable, sur l'indicateur « Publications scientifiques ». Ces scores sont comptabilisés en 2012 et prennent en compte les publications scientifiques parues entre 2008 et 2011.

Ce graphique positionne les 20 premiers établissements (sur les 96 établissements éligibles au financement MERRI en 2013). Avec un score de 410 646 points, l'AP-HP devance les HCL (75 927 points) et l'AP-HM (75 927 points).

Ce graphique interclasse également les 12 Groupes hospitaliers (GH) de l'AP-HP dans ce classement national. On peut ainsi constater que les 12 GH de l'AP-HP ont un score supérieur ou égal aux plus importants CHU de France. Le GH Hôpitaux universitaires La Pitié-Salpêtrière – Charles Foix est, à lui seul, positionné à la première place de ce classement national.

## DONNÉES SIGREC : ESSAIS<sup>1</sup> ET INCLUSIONS

### Essais et inclusions réalisés en 2011 et répertoriés<sup>2</sup> par SIGREC en 2012

(Classement par nombre d'essais en cours dans l'année par GH)

Groupe hospitalier	Promotion AP-HP		Promotion institutionnelle <sup>1</sup> (hors AP-HP)	
	Essais	Inclus	Essais	Inclus
Hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis (AVC-JVR-RMB)	33	257	20	106
Hôpitaux universitaires Saint-Louis - Lariboisière-Fernand Widal (SLS-LRB)	61	964	50	497
Hôpitaux universitaires Paris Nord Val de Seine (BCH-BJN-BRT-LMR-CRC)	74	1 844	42	792
Hôpitaux universitaires La Pitié Salpêtrière-Charles Foix (PSL-CFX)	112	1 700	47	281
Hôpitaux universitaires Est parisien (SAT-TNN-TRS-RTH)	64	706	61	545
Hôpitaux universitaires Paris Sud (BCT-PBR-ABC)	44	616	17	172
Hôpitaux universitaires Henri Mondor (HMN-ERX-DPR-GCL)	48	823	37	253
Hôpitaux universitaires Paris Centre (CCH-HTD-BRC)	63	1 120	33	389
Hôpitaux universitaires Paris Ouest (HEGP-CCL-VGR)	49	991	29	242
Hôpitaux universitaires Paris Ile-de-France Ouest (APR-RPC-BRK-SPR)	20	145	10	143
Hôpital universitaire Necker - Enfants malades (NCK)	41	546	17	148
Hôpital universitaire Robert Debré (RDB)	28	1 010	11	47

### Lecture du tableau

Le GH Hôpitaux universitaires Saint-Louis - Lariboisière-Fernand Widal, participe à 61 essais à promotion AP-HP pour lesquels il y a eu 964 inclusions au sein de ce GH. Par ailleurs, 50 essais à promotion institutionnelle (hors AP-HP) ont lieu sur ce GH : ils ont inclus 497 patients.

1. Essais à promotion institutionnelle : il s'agit ici des essais répertoriés par SIGREC pour la répartition des crédits MERRI. Ce sont donc les essais dont la promotion est assurée par les CHU, certains CH et CHS, les CLCC ainsi que des établissements privés à but non lucratif (EBNL). Les essais à promotion académique ou industrielle ne sont pas pris en compte.

2. Pour SIGREC, seuls sont pris en compte les essais RBM et RSC, et ayant au moins 1 inclus dans l'année considérée (cf. circulaire DGOS).

# Cellule Communication

**Responsable :** Direction du DRCD  
**Assistante :** Catherine PASSEE-COUTRIN  
**Localisation :** Hôpital Saint-Louis

La cellule communication a une fonction d'interface à la fois entre le DRCD-GIRCI Ile-de-France et les autres services et directions de l'AP-HP, et entre l'AP-HP et ses partenaires de recherche. A ce titre, ses missions sont :

- > Participer à la définition des orientations en matière de communication, organisation, coordination et diffusion des informations ;
- > Assurer le développement et la maintenance des sites intranet et internet du DRCD et du GIRCI d'Ile-de-France ;
- > Créer de nouveaux supports de communication adaptés à l'attention des investigateurs de l'AP-HP, des promoteurs institutionnels, académiques et industriels, du grand public ;
- > Formuler des propositions innovantes, permettant d'affirmer et de faire connaître le rôle de l'AP-HP en tant que premier promoteur institutionnel de recherches biomédicales en Europe ;
- > Organiser des journées d'informations à l'attention de la communauté médicale et des partenaires de l'AP-HP impliqués dans la recherche ;
- > Coordonner et développer des relations de partenariat avec les médias ;
- > Assurer la diffusion des appels à projets auprès des investigateurs.

## Présentation

La cellule communication est directement pilotée par la Direction du DRCD, appuyée d'une assistante en partie dédiée à cette mission.

La cellule communication met en œuvre la politique de communication, selon les orientations et la supervision de la Direction. Elle s'assure de la production et/ou de la mise à jour des différents outils de communication. Elle répond, avec l'aval de la Direction, aux sollicitations des responsables de pôle, d'URC et d'autres structures du périmètre du DRCD. Enfin, son mode de diffusion et d'enrichissement du contenu est basé sur la contribution et l'implication constante de tous les acteurs de la recherche de l'AP-HP, et plus particulièrement des personnels du DRCD.

La cellule communication dispose d'outils tels que les sites internet et intranet, la « Lettre » semestrielle du DRCD-GIRCI, la plaquette de présentation « La recherche clinique à l'AP-HP » (français, anglais, chinois) et le Rapport d'activité annuel du DRCD-GIRCI. La cellule communication organise également différents séminaires et manifestations. Enfin, elle assure la diffusion de notes, informations et communiqués.

## FAITS MARQUANTS EN 2012

### LA LETTRE DU DRCD-DIRC

Deux numéros ont été édités, en juin et en décembre, chacune à plus de 9 000 exemplaires. La réalisation de « La Lettre » nécessite, pour chaque numéro, la coordination de près de 30 contributeurs et intervenants. Cette année, de nombreux thèmes majeurs ont fait l'objet d'articles et de dossiers spéciaux. On peut citer notamment, la loi Jardé, la présentation d'URC et de centres de recherche spécifiques, les résultats des appels à projets, les études phares de l'année 2012, ... « La Lettre » est ainsi devenue le magazine institutionnel de référence sur la recherche clinique à l'AP-HP.

### DÉPARTEMENTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (DHU)

Mise en ligne, sur la rubrique internet spécifiquement dédiée, des résultats du 1<sup>er</sup> appel à projets DHU et présentations des 8 projets sélectionnés.

Réalisation de vidéos de présentation des DHU : interviews de la présidente du jury (Pr. Kathryn WOOD), du président du CoPil (Pr. Jean-François DHAINAUT), de la Directrice générale de l'AP-HP (Mme Mireille FAUGERE), du Président de la commission médicale d'établissement de l'AP-HP (Pr. Loïc

CAPRON), du Président-directeur général de l'Inserm (Pr. André SYROTA), du Doyen de l'université Pierre et Marie Curie (Pr. Serge UZAN), du Président de l'université Paris-Descartes (Pr. Frédéric DARDEL), et des porteurs des 8 projets sélectionnés.

Dans le cadre du 2<sup>nd</sup> appel à projets DHU, mise à jour des rubriques intranet et internet spécifiquement dédiées : téléchargement du 2<sup>nd</sup> appel à projets, des critères d'évaluation, du dossier de candidature, ...

### COLLOQUE NATIONAL DHU À L'ÉCOLE DU VAL-DE-GRÂCE

Le colloque s'est tenu le 20 septembre à l'école du Val-de-Grâce. En lien avec le siège de l'AP-HP, la cellule communication du DRCD a apporté son soutien logistique pour la préparation et le déroulé du colloque. Parmi les participants étaient présents des représentants des universités, des directeurs de CHU ainsi que des médecins. Durant cette journée, une présentation complète du « label DHU » en Ile-de-France a été réalisée.

### CARTOGRAPHIE DE LA RECHERCHE À L'AP-HP

Mise à jour et création de nouvelles cartographies de l'activité recherche de l'AP-HP : Structures de soutien à la recherche clinique (DRCD-GIRCI, URC, CIC, CRC) ; Centres de ressources biologiques (CRB et tumorothèques) ; Structures partenariales de recherche ; Périmètre hospitalo-universitaire

d'Ile-de-France. Une nouvelle charte graphique a été adoptée afin de rendre la lecture des cartes plus claire et plus lisible. Les cartographies sont téléchargeables sur les sites intranet et internet du DRCD.

## DOSSIERS PRIORITAIRES EN 2013

### REFONTE DU SITE INTERNET DU DRCD

La direction de la communication de l'AP-HP a mis en place un nouvel outil web. Un transfert de l'ancien site vers le nouveau sera effectué courant 2013. Ce nouveau site offrira une information plus ergonomique et plus riche. Le portail du DRCD regroupera l'ensemble des sites des structures du DRCD. Il comprendra notamment 12 espaces présentant les 12 URC, leur organisation, leur activité, leurs spécificités éventuelles, leurs actualités et coordonnées.

### DÉPARTEMENTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES :

- Couverture médiatique et réalisation de communiqués de presse ;
- Dans le cadre du 2<sup>nd</sup> appel à projets, mise à jour de la rubrique internet consacrée aux DHU et réalisation de vidéos de présentation des projets retenus.

### GUIDE PATIENT : « LA RECHERCHE BIOMÉDICALE : POURQUOI ET COMMENT Y PARTICIPER ? »

Elaboration d'un guide pédagogique et pratique à l'attention des patients participant à une recherche biomédicale.

### JOURNÉE D'ACCUEIL DES NOUVEAUX ARRIVANTS

Une journée d'accueil est prévue courant 2013. Cette journée permet aux nouveaux arrivants d'être accueillis dans notre structure (DRCD-Siège comme DRCD-URC), de mieux prendre connaissance de l'ensemble des missions et de l'organisation du DRCD, et de mieux appréhender le fonctionnement de la recherche clinique au sein de l'ensemble de l'AP-HP.

### PLAQUETTE DE PRÉSENTATION DU DRCD

Mise à jour de la plaquette de présentation du DRCD, version française et anglaise.

## CHIFFRES CLEFS 2012 :

Le **Rapport d'activité** 2011 du DRCD-DIRC a été édité à **1 500 exemplaires**. Il a été expédié à plus de **660 destinataires** (314 au sein de l'AP-HP et 346 hors AP-HP) et a été **téléchargé plus de 3 300 fois** sur les sites intranet et internet (contre près de 800 fois pour le Rapport 2008, 1 000 fois pour le 2009 et 1 500 fois pour le 2010).

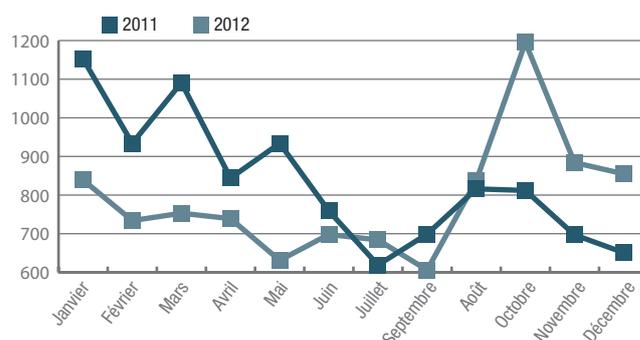
La **Lettre** du DRCD-DIRC est éditée deux fois par an à plus de **9 000 exemplaires** chacune. Elle est expédiée à plus de **8 000 destinataires**. En moyenne, les Lettres sont **téléchargées 3 000 fois chacune** (1 700 en 2011) sur les sites intranet et internet du DRCD.

### INTRANET DRCD

Le site intranet du DRCD est accessible exclusivement aux seuls personnels de l'AP-HP. **En 2012, le site intranet du DRCD a reçu 9 455 visites**. La consultation du site intranet du DRCD est passée d'une moyenne mensuelle de 1 030 visites en 2010 à 851 en 2011 et 788 en 2012. Cette baisse de la consultation du site intranet s'explique par le lancement fin 2010 du site internet du DRCD et le basculement concomitant d'une partie de l'audience du site intranet vers le site internet.

La consultation du site intranet varie en fonction des actualités : lancements et résultats des appels à projets, évaluations de fin d'année, campagnes de formations, actualités MERRI (janvier, mars et octobre en particulier), et congés estivaux et de fin d'année,...

### Evolution du nombre de visites mensuelles du site intranet du DRCD



### Top 5 des articles les plus lus sur l'intranet du DRCD :

- Travailler au DRCD (offres d'emploi, formations, ateliers de recherche clinique) ;
- Indicateurs d'activité (MERRI, SIGAPS, SIGREC) ;
- Nous connaître (annuaire, organigramme, rapport d'activité) ;
- Unités de recherche clinique (URC) ;
- Le guichet des essais à promotion industrielle.

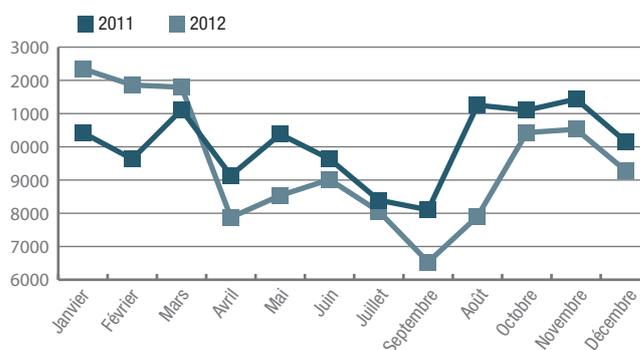
### INTERNET DRCD-DIRC

Avant le lancement de son nouveau site internet, fin 2010, le nombre de consultations mensuelles de l'ancien site était de moins de 6 000 visites.

**En 2012, la moyenne annuelle est de 9 513 visites par mois** (contre 10 065 en 2011). Des pics de consultation sont atteints lors d'événements : lancements ou résultats des appels à projets, parution de « La Lettre du DRCD-DIRC », du Rapport d'activité annuel notamment, ... Des creux sont perceptibles lors des périodes congés estivales et de fin d'année.

**En 2012, le site internet du DRCD-DIRC a reçu 114 162 visites** (contre 121 776 en 2011).

### Evolution du nombre de visites mensuelles du site internet du DRCD-GIRCI



### Top 5 des articles les plus lus sur le site internet du DRCD-DIRC :

- Appels à projets (PHRC, PSTIC, PREPS, PHRIIP, CRC, ...) ;
- Structures de soutien à la recherche (URC, CIC, CRC) ;
- Mieux nous connaître (Organigramme, annuaire, Lettre, Rapport, ateliers de la recherche clinique) ;
- Gestion administrative et financière des essais à promotion industrielle ;
- Appel à projets DHU.

Le site est consulté plus particulièrement entre janvier et mars (résultats de l'appel à projets DHU, ...) et octobre/novembre (résultats et lancements des appels à projets).

# Pôle Système d'information de la recherche

Responsable : Chantal LUCAS  
Localisation : Hôpital Saint-Louis

## Missions

Fournir et maintenir un système d'information en alignement avec le volet « Recherche et innovation » du Plan Stratégique 2010 – 2014 de l'AP-HP, répondant aux besoins des différents acteurs de la recherche clinique, et conforme aux exigences réglementaires :

- soit par le développement de logiciels et d'interfaces spécifiques,
- soit par l'acquisition de solutions du marché.

Garantir, en collaboration avec l'Agence technique informatique (ATI), la continuité de service et la sécurité du système d'information de la recherche (SIR), en alignement avec les niveaux définis par les utilisateurs pour la disponibilité, l'intégrité, la confidentialité et la traçabilité des informations de la recherche clinique.

Fournir aux utilisateurs un support et une assistance de proximité, permettant de prendre en charge les demandes de service ainsi que la résolution des incidents liés au SIR, qu'ils soient relatifs aux aspects applicatifs ou aux aspects matériels (réseau, serveurs, postes de travail, ...).

## Présentation

Le pôle SIR est composé de 8 personnes :

Responsable du pôle : Chantal LUCAS

Gestion de projets : Yseult VILLETTE

Développement-Applications internes-Interfaces : Martin LILAMAND, Remy GARCIA

Cahiers d'observation électroniques : Fabien MAUGARD

Centre de services : Eric VERCHERAT, Jeanine LE BLEIS

Bureautique – Système – Réseau : Alain DAGES

Le SIR comporte actuellement **plus d'une vingtaine de logiciels** au niveau du DRCD Siège :

- > logiciels développés en interne : Gestion des appels à projets ; Gestion de l'Office de transfert de technologie et des partenariats industriels (OTT&PI) ; Gestion des projets de recherche clinique ; Suivi des inclusions pour les études sans cahier d'observation électronique ; Gestion budgétaire pluriannuelle des projets de recherche clinique ; Outil de diffusion de documents liés à la recherche.
- > logiciels du marché, spécifiques au DRCD : Gestion des événements indésirables graves ; Gestion des cahiers d'observation électroniques ; Gestion des randomisations.
- > logiciels institutionnels : Gestion des services informatiques (inventaire, incidents, demandes service) ; Gestion du temps de travail ; Gestion des processus ; Gestion des ressources humaines ; Gestion financière ; Gestion des sites intranet et internet.
- > logiciels nationaux/internationaux : Gestion des publications scientifiques ; Gestion des projets de recherche clinique et des inclusions associées ; Gestion de la conservation d'éléments du corps humain ; Dépôt des projets relatifs à la recherche et à l'innovation en santé ; Déclarations relatives aux études de recherche clinique : EudraCT, EudraVigilance, Clinical Trials, CNIL, etc...

La gouvernance du système d'information de la recherche est désormais assurée par un Comité de pilotage, commun au système d'information de la recherche et aux aspects organisationnels (démarche processus), avec un objectif constant de rapprochement institutionnel, de recherche d'efficacité et d'alignement à la stratégie du DRCD et plus généralement de l'AP-HP. Ce Comité de pilotage est composé de la Direction du DRCD, d'un responsable et d'un responsable adjoint d'URC, du responsable du pôle SIR, du cadre en charge de la coordination du pôle Promotion et de la personne en charge de la refonte organisationnelle des processus du DRCD.

Les projets importants sont gérés avec des instances de type Comité de pilotage et Comité projet.

De plus, pour le logiciel de gestion des cahiers d'observation électroniques, un Comité qualité permet de passer en revue les incidents les plus critiques par rapport aux recherches, et un réseau de référents eCRF dans les URC – réuni 3 à 4 fois par an au niveau du DRCD Siège – permet d'assurer le paramétrage des eCRF ainsi qu'un premier niveau d'assistance auprès des investigateurs et des techniciens d'études cliniques (TEC) en charge de la saisie.

## FAITS MARQUANTS EN 2012

### GOVERNANCE DU SIR :

Adaptation du schéma directeur informatique sur 2012-2014 détaillant la refonte du système d'information de la recherche (SIR), devenue nécessaire suite à la forte croissance de l'activité de recherche clinique et à l'évolution structurelle du DRCD ; définition des projets prioritaires sur 2012 et des ressources nécessaires (budget, RH), en alignement avec la stratégie du DRCD et de l'AP-HP.

Rapprochement du DRCD auprès du Siège de l'AP-HP, pour intégrer le SIR à la nouvelle gouvernance du système d'information de l'AP-HP dans le cadre de la création d'une Direction du système d'information (DSI) centrale AP-HP, et permettre la prise en compte des spécificités de la recherche clinique ; obtention de l'accord de principe du Secrétaire Général.

Premiers groupes de travail avec l'équipe projet de refonte du SIR, composée de référents représentatifs des principaux métiers de la recherche, afin de commencer à définir les expressions de besoins en s'appuyant sur les résultats de la démarche de refonte des processus métiers : initialisation de la démarche à travers le projet de mise en place d'un outil de gestion électronique de documents (GED) et de gestion de formulaires associés à des processus métiers.

Généralisation du fonctionnement du Centre de services (suivi centralisé des incidents et des demandes de services) à toutes les applications du SIR du DRCD ; escalade des demandes vers les fournisseurs de services extérieurs au DRCD ; définition d'un catalogue de demandes de service ; diffusion de tableaux de bord permettant de piloter l'activité du Centre de services et d'améliorer le service rendu auprès des utilisateurs du SIR ; mise en place d'un fonds documentaire interne lié au SIR.

Formation ITIL du personnel du Centre de services.

### GESTION DU PORTEFEUILLE DE PROJETS DÉFINIS COMME PRIORITAIRES :

**Evolution de la Base Projets du DRCD-Siège**, en fonction des priorités établies par le CoPil du SIRO, dont : l'export vers l'application nationale SIGREC des projets « Cancer », à la demande de l'INCa ; l'intégration de la notion de Groupement hospitalier (GH), notamment pour la gestion des courriers au sein de l'AP-HP ; l'amélioration de la gestion des projets à promotion internationale, à promotion académique, des projets non interventionnels et des exports pour les projets à promotion AP-HP et à promotion industrielle ; l'alignement des exports de projets à la version 8.2 du portail EudraCT ; l'adaptation nécessaire au remplacement de l'Affssaps par l'ANSM ; etc.

**Gestion des événements indésirables graves (EIG)** : rédaction d'un cahier des charges en vue du référencement d'une nouvelle solution, afin de répondre aux nouvelles orientations du pôle Vigilance, suite au changement de gouvernance.

**Optimisation de la gestion des inclusions** : initialisation de l'homogénéisation, la simplification et la sécurisation des modalités de remontée des inclusions auprès du DRCD-Siège ; développement de la saisie des inclusions des projets de recherche non interventionnelle dans l'application locale SILEX.

**Gestion des cahiers d'observation électroniques** : poursuite des actions nécessaires dans le cadre de l'augmentation constante du nombre d'e-CRF CleanWEB™ ; gestion des évolutions fonctionnelles et techniques souhaitées :

- poursuite du travail effectué avec le réseau des référents e-CRF des UR (communication, homogénéisation et sécurisation des pratiques de paramétrage et d'utilisation du logiciel ; amélioration de l'assistance des utilisateurs ; finalisation d'un cycle de formation sur la nouvelle version de CleanWEB™ ; traçabilité des incidents/demandes de service dans l'outil SM7 avec escalade vers la société éditrice, le cas échéant) ;
- poursuite de l'alignement fonctionnel des deux versions de CleanWEB™ ;
- poursuite de l'optimisation du circuit de traitement des demandes de

nouveaux cahiers d'observation électroniques, par une personne en charge des aspects administratifs et budgétaires du Pôle SIR (gestion des demandes, des devis, des commandes, des vérifications d'aptitude (VA), des vérifications de service régulier (VSR), de la facturation et du suivi budgétaire des prestations liées aux cahiers d'observation électroniques en nombre toujours croissant : + 50% de commandes sur 2012 par rapport à l'année précédente) ;

- premières réunions avec le Centre de compétences et de services Domaine patient de l'AP-HP, afin d'analyser les possibilités d'interconnexion entre le SIR et Système d'information clinique.

### Contribution à l'amélioration de la communication, de la gestion des connaissances et de la gestion documentaire au sein du DRCD :

- poursuite de la cartographie fonctionnelle des processus métiers et des applications ; rédaction d'une cartographie technique du SIR ; poursuite du partage des informations via les solutions existantes (SILEX est désormais accessible par les chefs de projet du pôle Promotion, par exemple) ;
- rédaction d'un cahier des charges, gestion d'un appel d'offre et référencement d'une solution de gestion électronique de documents (GED) et de gestion de formulaires associés à des processus métiers, intégré au SIR existant ; contribution au travail de recensement et d'analyse du fonds documentaire des différents secteurs d'activité du DRCD, afin de préparer le travail d'analyse de paramétrage de l'outil de gestion électronique de documents.

**Développement de requêtes** spécifiques afin de faciliter le pilotage stratégique et opérationnel du DRCD.

**Refonte de la solution de gestion de l'activité du pôle OTT&PI** : définition exhaustive des besoins du pôle OTT&PI et rédaction d'un cahier des charges en vue d'un appel d'offres pour le référencement d'une solution répondant aux besoins spécifiques des métiers de l'OTT&PI ;

**Optimisation de la solution de gestion des appels à projets** : utilisation de la plateforme INNOVARC pour le PHRC national, adaptation de la solution interne pour les CRC et PHRC interrégional 2012.

**Poursuite de la sécurisation du SIR** : alignement institutionnel de la gestion des infrastructures, participation au réseau institutionnel des responsables de la sécurité du système d'information de l'AP-HP, poursuite des contacts avec l'Agence technique informatique (ATI) de l'AP-HP en vue de la mise en place d'un contrat de service pour le SIR.

## DOSSIERS PRIORITAIRES EN 2013

### GOVERNANCE DU SIR :

Adaptation du schéma directeur informatique sur 2013-2015 détaillant la refonte du système d'information de la recherche (SIR), devenue nécessaire suite à la forte croissance de l'activité de recherche clinique et à l'évolution structurelle du DRCD, en lien avec le plan stratégique du DRCD et de l'AP-HP ; définition des projets prioritaires sur 2013 et des ressources nécessaires (budget, RH).

Poursuite de l'intégration du DRCD à la nouvelle gouvernance du système d'information de l'AP-HP, afin de faciliter la prise en compte des spécificités de la recherche clinique.

Poursuite des groupes de travail avec l'équipe projet de refonte du SIR, composée de référents représentatifs des principaux métiers de la recherche, afin de définir les expressions de besoins en s'appuyant sur les résultats de la démarche de refonte des processus métiers :

- finalisation de la démarche liée au projet de mise en place d'un outil de gestion électronique de documents (GED) et de gestion de formulaires associés à des processus métiers, avec les attentes suivantes : aide à la rédaction des spécifications générales et anticipation des impacts de la solution référencée, paramétrage, validation fonctionnelle et déploiement de la solution, aide à la rédaction des guides utilisateurs et formation des utilisateurs, contribution aux retours d'expériences.
- autres thèmes de travail envisagés : dictionnaire de données pour définir

un langage commun et déterminer des référentiels, gestion du cycle de vie des projets de recherche quel que soit le type de recherche, gestion budgétaire des projets, etc.

Poursuite de l'optimisation des pratiques informatiques via l'application ciblée des référentiels de gouvernance (COBIT), de services informatiques (ITIL), de gestion des risques et de la sécurité (ISO 27000).

**Finalisation de la mise en place du Centre de services et de l'outil de gestion du support utilisateurs :** mise en place dans l'outil SM7 de la fonctionnalité de demandes de service, et du libre-service permettant aux utilisateurs de soumettre directement leurs demandes ; gestion du parc bureautique dans l'outil de gestion des incidents et demandes de service, poursuite de la constitution du fonds documentaire du SIR et de son support utilisateurs ; prise en charge du support de niveau 1 pour les applications du Domaine gestion de l'AP-HP.

## GESTION DU PORTEFEUILLE DE PROJETS DÉFINIS COMME PRIORITAIRES :

**Evolution de la Base Projets du DRCD-Siège,** en fonction des priorités établies par le CoPil du SIR et de l'Organisation.

Appel d'offres pour référencer une **nouvelle solution de gestion des événements indésirables graves (EIG)** conforme aux exigences exprimées dans le cahier des charges rédigé en 2012, suite au changement de gouvernance du pôle Vigilance ; mise en œuvre de la solution retenue, et gestion des impacts sur le SIR existant.

**Finalisation de l'optimisation de la gestion des inclusions :** industrialisation, simplification et sécurisation du circuit de remontée des inclusions auprès du DRCD-Siège ; mise en production d'une possibilité de remontée des inclusions en mode cumulé, initialement pour les recherches non interventionnelles.

**Gestion des cahiers d'observation électroniques :** poursuite des actions nécessaires dans le cadre de l'augmentation constante du nombre d'e-CRF CleanWEB™ ; gestion des évolutions fonctionnelles et techniques souhaitées :

- poursuite du travail effectué avec le réseau des référents e-CRF des UR (communication, homogénéisation et sécurisation des pratiques de paramétrage et d'utilisation du logiciel : travail prioritaire sur les formulaires de notification d'EIG ; amélioration de l'assistance des utilisateurs ; procédures centrales ou à destination des référents e-CRF ; traçabilité des incidents/demandes de service et gestion d'indicateurs ; audits internes sur la gestion déconcentrée des centres et des comptes utilisateurs ; etc.) ;
- finalisation de l'alignement fonctionnel des deux versions de CleanWEB™ ; amélioration de l'export des données, des outils de suivi et des fonctionnalités de Data Management (double saisie, comparaison de bases, etc.) pour les études utilisant des CRF papier ; mise en conformité du logiciel avec les standards internationaux de recueil, d'échange et d'archivage des données (CDISC) ;
- poursuite de l'optimisation de l'intégration de CleanWEB™ au SIR, voire au système d'information institutionnel de l'AP-HP.

## Contribution à l'amélioration de la communication, de la gestion des connaissances et de la gestion documentaire au sein du DRCD :

- poursuite de la cartographie des processus métiers et des applications, et du partage des informations via les solutions existantes ;
- mise à disposition d'un site web permettant de partager la connaissance des processus métiers cibles du DRCD ;
- mise en place d'un annuaire commun au DRCD dans sa globalité ;
- mise en place de deux solutions de visioconférence, afin de faciliter le travail collaboratif avec les différents partenaires du DRCD-Siège ;
- mise en place de la solution de gestion électronique de documents (GED) et de gestion de formulaires, en s'appuyant sur la démarche de refonte des processus métiers ; intégration au SIR existant.

Développement d'un outil **d'informatique décisionnel**, afin de faciliter le pilotage opérationnel et le pilotage stratégique du DRCD.

Appel d'offres en vue du **remplacement de la solution de gestion de l'activité du pôle OTT&PI**, à partir du cahier des charges rédigé en 2012 ; mise en place de la solution référencée, à partir des processus cibles, en intégration avec le reste du SIR.

Assistance à l'informatisation de **Pharmacies à usage interne (PUI) pilotes**, pour la gestion des essais cliniques.

## Poursuite de l'intégration du SIR au système d'information institutionnel, notamment :

- au Système d'information clinique, avec le Centre de compétences et de services Domaine patient ;
- au Système d'information gestion, avec l'optimisation de la mise en place de SAP au sein du DRCD ; analyse d'opportunité de la création d'un établissement DRCD pour faciliter le suivi du personnel et le suivi budgétaire du DRCD au sein du SI Gestion ; optimisation des interfaces permettant d'alimenter l'application locale de suivi budgétaire des projets de recherche ; utilisation du module institutionnel de BI (Business Intelligence) ; développement d'un outil permettant le suivi budgétaire pluriannuel des projets de recherche ;
- aux référentiels de l'AP-HP (besoin prioritaire au niveau de l'alimentation automatisée de l'annuaire de l'application nationale SIGREC avec les structures et le personnel médical de l'AP-HP).

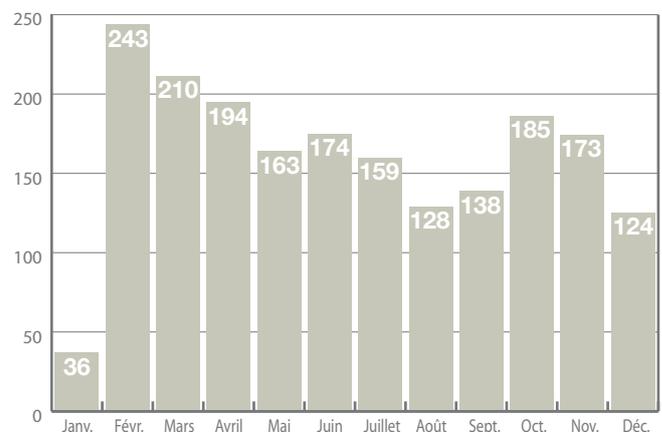
**Poursuite de la sécurisation du SIR :** migration de la messagerie électronique vers la nouvelle solution institutionnelle, permettant à terme des échanges cryptés ; migration de l'antivirus ; mise en place des nouvelles consignes institutionnelles concernant la gestion des infrastructures et la sécurité logique des systèmes d'information de l'AP-HP ; mise en exergue de l'entité DRCD au sein des serveurs d'infrastructure afin de mieux intégrer l'infrastructure du DRCD à l'infrastructure de l'AP-HP, finalisation de la mise en place d'un contrat de service avec l'ATI pour le SIR.

## CHIFFRES CLEFS

### CENTRE DE SERVICES :

Après une mise en route pilote en janvier 2012, le Centre de Services du pôle SIR fonctionne en routine depuis le mois de février 2012, avec une moyenne d'environ 8 demandes d'assistance enregistrées par mois.

### Nombre de demandes d'assistance informatique par mois



### Base Projets :

En 2012, la Base Projets du DRCD a fait l'objet de nombreuses évolutions (une trentaine de nouvelles versions mineures dans l'année).

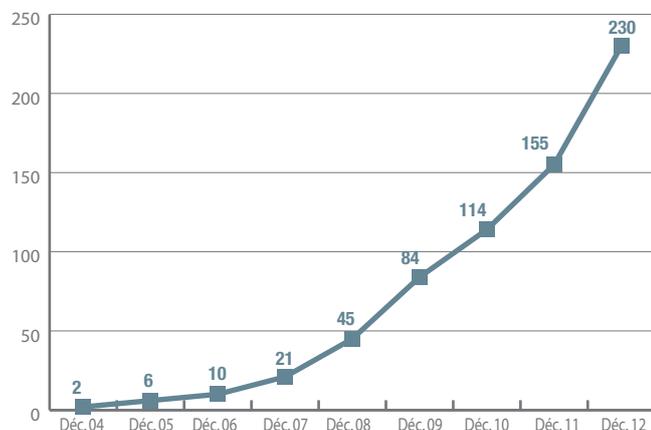
Le Centre de services a enregistré près de 300 demandes d'interventions relatives à ce logiciel .

### CleanWEB™ (cahiers d'observation électroniques) :

En 2012, le logiciel CleanWEB™ a fait l'objet de 6 mises à jour importantes, dont une concernant l'optimisation de l'export des inclusions pour alimenter la Base Projets du DCRD-Siège.

Comme le montre la courbe ci-dessous, le nombre d'eCRF a poursuivi sa forte augmentation en 2012 : près du double de cahiers électroniques ont été initiés par rapport à l'année 2011.

#### Nombre d'études utilisant CleanWeb™



Au 31/12/2012, 230 recherches à promotion AP-HP (soit environ 40 % des projets en cours) utilisaient CleanWEB™.

Ce qui représente environ, depuis la mise en place du logiciel en 2004 :

- 82 900 patients (36 % de plus que l'an dernier),
- 9 000 utilisateurs (50 % de plus que l'an dernier),
- 820 établissements ou cabinets médicaux (36 % de plus que l'an dernier),
- 40 pays.

## PROJET ORIENTÉ GIRCI

Le CDISC (*Clinical Data Interchange Standard Consortium*) est un consortium international à but non lucratif qui vise à standardiser les formats de recueil de données dans la recherche clinique.

Le CDISC sera le standard utilisé pour régir les échanges de données entre le futur dossier patient électronique de l'AP-HP (ORBIS) et les cahiers d'observation électroniques.

Tous les six mois, le GIRCI Ile-de-France, en partenariat avec le groupe des utilisateurs francophones du CDISC, organise des réunions avec les Data Managers institutionnels pour faire le point sur l'avancée de ce standard, remplissant ainsi pleinement son rôle d'animateur de la recherche inter-hospitalier.

# Pôle Gestion

**Responsable :** Thérèse LE GOASDUFF

**Localisation :** Hôpital Saint-Louis

Le pôle Gestion du DRCD est en charge du suivi de toutes les fonctions administratives et intervient en tant que support des différents pôles du DRCD (Siège et URC).

Les fonctions assurées par le pôle Gestion sont :

- suivi des ressources humaines ;
- gestion économique et conventions ;
- élaboration et suivi du budget ;
- contrôle de gestion des projets de recherche clinique ;
- gestion des recettes affectées.

## Présentation

L'activité du pôle Gestion est en relation directe avec la quantité de projets de recherche gérés par le DRCD. Hormis en 2012, le nombre de projets gérés par le DRCD est en constante augmentation (plus 10% par an et plus 121% entre 2004 et 2012). La baisse de 2012 est en particulier due à la notification tardive des projets retenus au titre de l'année 2012 (cf. graphique page 77).

Hors 2012, cette augmentation de l'activité s'est traduite par une augmentation des recettes, des achats, des conventions, des effectifs, et un portefeuille de projets par contrôleur de gestion de plus en plus important.

En 2012, afin d'assurer ses différentes missions, le pôle Gestion est composé de 14 personnes et, est organisé selon l'arborescence ci-dessous :

RESSOURCES HUMAINES FORMATION	GESTION ÉCONOMIQUE CONVENTIONS	ÉLABORATION ET SUIVI DU BUDGET DRCD	CONTRÔLE DE GESTION DES PROJETS DE RECHERCHE CLINIQUE	GESTION DES RECETTES AFFECTÉES (RAF)
<b>Alexandra BAUDIFFIER</b> Nassima BEN-ARMOR Sandrine VELMIR	<b>Gaëlle QUENTIN</b> Fatiha BELADASSI Saliha MADI-AKIL	<b>Sandrine FORSTIN</b>	<b>Thomas BRICE</b> Vincent CUADRADO Nathalie FAYOUX-STECIW Julien GAGNIER Raymond BA Khou YANG	<b>Agnès BARBAZANGE</b> <b>Miljan MIJOVIC</b> (Europe)

## LES RESSOURCES HUMAINES ET LA FORMATION

**Référent :** Alexandra BAUDIFFIER

Assistée de Nassima BEN AMOR et Sandrine VELMIR

La cellule des ressources humaines est composée de 3 personnes.

Les personnels du DRCD sont localisés dans différentes structures : le siège du DRCD est implanté essentiellement dans l'enceinte de l'hôpital Saint-Louis ; les URC sont réparties au sein de chaque GH.

L'objectif de la cellule ressources humaines est d'être à la disposition des personnels du DRCD en maintenant le lien entre le DRCD, la DRH de l'AP-HP et les DRH des GH. Son rôle est donc de gérer l'ensemble des effectifs et d'harmoniser les pratiques au sein des différentes structures de gestion.

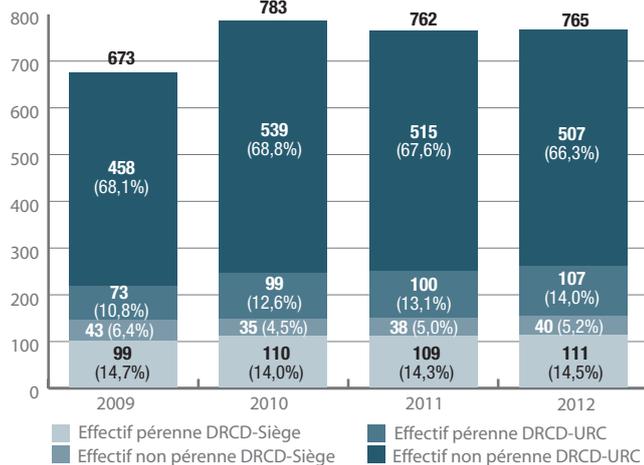
Afin d'atteindre ces objectifs, le suivi des personnels des URC est réparti comme suit :

<b>Alexandra BAUDIFFIER</b>	GH HU Paris Sud
	GH HU Henri Mondor
<b>Nassima BEN AMOR</b>	GH HU Paris Seine-Saint-Denis
	GH HU Paris Ouest
	GH HU Paris Ile-de-France Ouest
	GH HU Robert Debré
	GH HU Est Parisien
	GH HU Saint-Louis – Lariboisière-Fernand Vidal
<b>Sandrine VELMIR</b>	GH HU Paris Nord Val-de-Seine
	GH HU Paris Centre
	GH HU Necker - Enfants malades
	GH HU La Pitié-Salpêtrière – Charles Foix

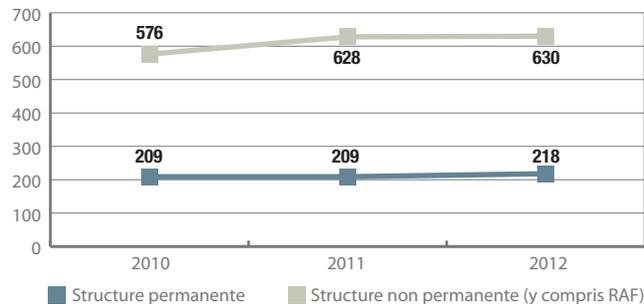
## PERSONNEL NON MÉDICAL

La croissance conséquente des projets de recherche retenus dans le cadre des appels à projets a nécessité un renforcement des effectifs. Le délai d'instruction et d'obtention des autorisations préalable au démarrage des projets provoque un décalage entre l'acceptation des projets et l'impact sur les effectifs, d'où une hausse des effectifs principalement sur 2010. Depuis, l'élaboration budgétaire des états des prévisions de recettes et de dépenses (EPRD), imposant une stabilisation des effectifs du DRCD indépendamment des projets retenus et des budgets alloués, le nombre d'agents au tableau prévisionnel des emplois et ressources (TPER) - hors personnels gérés sur RAF - se maintient autour de 770 équivalents temps plein (ETP).

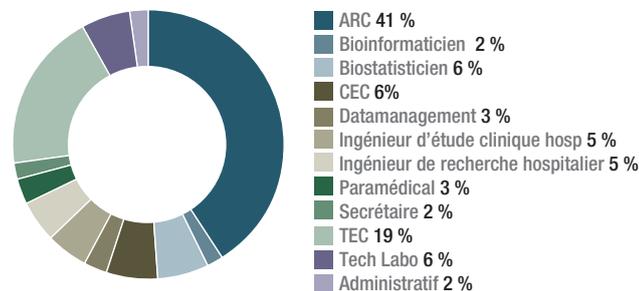
Evolution des effectifs en personnel non médical (en ETP 2009-2012)



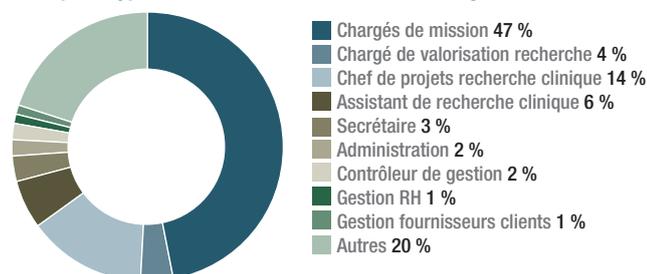
Evolution des effectifs en personnel non médical (en équivalent temps plein rémunéré [ETPR], y compris sur RAF, 2010-2012)



Principaux types de métiers exercés au sein des URC



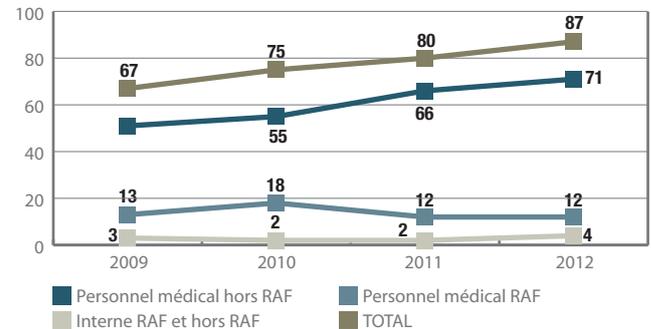
Principaux types de métiers exercés au DRCD-Siège



## PERSONNEL MÉDICAL

En 2012, les effectifs médicaux relevant du DRCD sont de 87 ETPR.

Le graphique ci-dessous représente l'évolution du personnel médical depuis 2009. L'augmentation correspond à la volonté affichée du DRCD de prendre à sa charge un effectif médical minimal par GH et URC.



Ces praticiens exercent pour la grande majorité dans les URC.

Depuis 2011, assisté du CeNGEPS, le DRCD a financé des pharmaciens pour les pharmacies à usage interne (PUI) des GH. De ce fait, le nombre de praticiens à la charge du budget de la recherche clinique a augmenté.

Par ailleurs, compte tenu de la complexification des projets de recherche et des risques encourus croissants qui en découlent pour les patients y participant, la Direction du DRCD s'est engagée dans une politique de développement de la fonction vigilance des essais cliniques. Ainsi plusieurs recrutements, en particulier de personnel médical, ont été réalisés au sein du pôle Vigilance du DRCD.

Répartition du personnel médical par statut

STATUT	ETPR au 31/12 2012	ETPR moyen 2012
<b>Praticiens hors internes et étudiants</b>	<b>76,55</b>	<b>70,77</b>
PHU Temp	1	0,25
PU-PH	1	0,95
CCA-AHU	1	0,83
PH-PT (y compris pharmacien AR)	12,4	12,07
PH temps partiel	0,33	0,33
Praticiens attachés renouvelables de droit	16,82	15,67
Praticiens attachés sans renouvellement de droit	44	39,75
Assistants des hôpitaux	0	0,92
<b>Internes FF internes</b>	<b>5</b>	<b>3,65</b>
<b>Praticiens rémunérés sur RAF Hors Internes</b>	<b>10,22</b>	<b>11,91</b>
Praticiens contractuels temps partiel	0	0,15
Praticiens contractuels plein temps	1	0,76
Praticiens attachés sans renouvellement de droit	6	5,64
Praticiens attachés renouvelables de droit	2,22	5,25
Assistants des hôpitaux	1	0,08
<b>Internes FF internes</b>	<b>0</b>	<b>0,67</b>
<b>TOTAL PRATICIENS</b>	<b>91,77</b>	<b>87</b>

## LA FORMATION

### FORMATION INSTITUTIONNELLE

**Référent :** Sandrine VELMIR

La fonction recherche au sein de l'AP-HP est une activité en constante progression depuis ces dernières années pour laquelle les effectifs ont augmenté et les métiers sont diversifiés. La diversité des diplômes pouvant mener à des emplois recherche rend indispensable la dispensation d'une formation continue adaptée. De ce constat, il est apparu nécessaire d'harmoniser les pratiques « métier » et donc d'harmoniser les compétences nécessaires à leurs réalisations.

Le plan de formation continue et de développement des compétences du DRCD propose des formations spécifiquement dédiées aux personnels exerçant des métiers de la recherche mais également des actions dédiées aux fonctions support et aux fonctions transversales telles que le management ou la conduite de projet. L'objectif général étant la professionnalisation de la fonction recherche pour l'ensemble des acteurs.

La diffusion de l'information sur les actions proposées se fait par :

> le site intranet du DRCD :

- accès au plan de formation institutionnel ;
- catalogue de formations dédiées à la recherche ;
- actions de formation coordonnées par le DRCD inscrites ou non au plan de formation institutionnel ;
- journées d'information organisées par des organismes extérieurs dédiées aux métiers de la recherche.

> les responsables des URC pour une diffusion large ou ciblée aux personnels ;

> les responsables des services de formation continue des sites hospitaliers pour le suivi administratif des inscriptions.

Les axes prioritaires sont au nombre de cinq :

- l'accès au plan de formation institutionnel ;
- les formations externes professionnalisantes et/ou diplômantes ;
- la formation en anglais ;
- les ateliers de recherche clinique ;
- l'apprentissage.

Les personnels sont fortement intéressés par les formations proposées, 179 se sont inscrits à des formations et 147 personnes ont bénéficié d'au moins 1 jour de formation en 2012 avec un total de 643 jours de formation dispensés.

Les formations réalisées par l'AP-HP, en particulier bureautique et informatique, ont été suivies par 103 personnes pour un total de 261 jours de formation. 46 agents ont bénéficié de formations payantes dont 8 pour des formations diplômantes de type VAE ou Master.

### FORMATION RECHERCHE CLINIQUE

**Responsable de l'enseignement :** Pr. Olivier CHASSANY

**Responsable de l'organisation :** Stéphane GEYSSENS et Karen SADOUN

Depuis 3 ans, le DRCD offre une formation de qualité et évolutive : les ateliers de recherche clinique. Cette formation accueille tous les professionnels de la recherche (TEC, ARC, CEC, chefs de projets, chargés de missions, investigateurs, etc.) souhaitant bénéficier d'une formation, d'une remise à niveau ou d'informations pratiques. Le programme s'inspire très largement du référentiel élaboré en 2009 par le Leem et l'ANSM. Il est constitué de treize modules répartis, pour cette troisième édition, de novembre 2012 à juin 2013, à raison d'une session tous les 15 jours. En 2012, la capacité d'accueil a été significativement augmentée pour recevoir davantage de professionnels de la recherche de l'AP-HP et des établissements de santé, membres du GIRCI Ile-de-France.

### Modules de formation des ateliers de recherche clinique et nombre de participants

Modules	Dates	Nombre de participants
Module 1 : L'histoire et l'organisation de la recherche clinique	23/11/2012	49
Module 2 : La typologie des appels à projets	07/12/2012	38
Module 3 : Les aspects budgétaires et de valorisation de la recherche clinique	11/01/2013	42
Module 4 : La typologie des projets de recherche et la rédaction des protocoles	25/01/2013	47
Module 5 : Les aspects financiers et contractuels des projets	08/02/2013	57
Module 6 : Le circuit des médicaments et la spécificité des dispositifs médicaux en recherche clinique	22/02/2013	58
Module 7: Les ressources biologiques utilisées à des fins scientifiques	08/03/2013	35
Module 8: La vigilance des essais cliniques	15/03/2013	41
Module 9 : Le cahier d'observation (CO)	29/03/2013	32
Module 10 : Les demandes d'autorisation	12/04/2013	50
Module 11 : Les bonnes pratiques cliniques et l'assurance de la qualité de la recherche	17/05/2013	60
Module 12 : La gestion d'une recherche clinique sur un site d'investigation	31/05/2013	41
Module 13 : Protocoles de recherche et évaluation économique	14/06/2013	prochainement
	<b>Total</b>	<b>550</b>

Répartition par établissements d'origine des participants	Effectifs
GH Hôpitaux universitaires Saint-Louis - Lariboisière-Fernand Widal	88
GH Hôpitaux universitaires Paris Nord Val-de-Seine	76
GH Hôpitaux universitaires Paris Centre	52
DRCD siège	51
GH Groupe hospitalier universitaire La Pitié-Salpêtrière - Charles Foix	46
GH Hôpitaux universitaires Paris Ile-de-France Ouest	42
GH Hôpitaux universitaires Henri Mondor	37
GH Hôpitaux universitaires Est parisien	36
GH Hôpitaux universitaires Paris Sud	18
GH Hôpitaux universitaires Paris Ouest	17
GH Hôpital universitaire Necker - Enfants malades	15
AGEPS	14
GH Hôpital universitaire Robert Debré	13
GH Hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis	2
CH Créteil	17
Centre chirurgical Marie Lannelongue	14
CH de Versailles	7
CHS Sainte-Anne	5
<b>Total</b>	<b>550</b>

# GESTION ÉCONOMIQUE ET CONVENTIONS

**Référent :** Gaëlle QUENTIN  
Assistée de Fatiha BELLADASSI

La cellule de gestion économique est composée de 3 personnes.

Les fonctions assurées concernent :

- les passations des commandes ;
- les demandes de mise en paiement des commandes réalisées ;
- le suivi des conventions ou contrats.

## LES COMMANDES ET DEMANDES DE MISE EN PAIEMENT

Le suivi des commandes et des paiements est assuré par Gaëlle QUENTIN et Fatiha BELADASSI.

La majorité des commandes réalisées porte sur les déplacements de la totalité des personnels du DRCD (Siège et URC). Les autres commandes sont liées aux nombreuses dispositions financières (conventions, contrats, collaborations), aux surcoûts liés aux projets, aux formations et aux frais généraux divers.

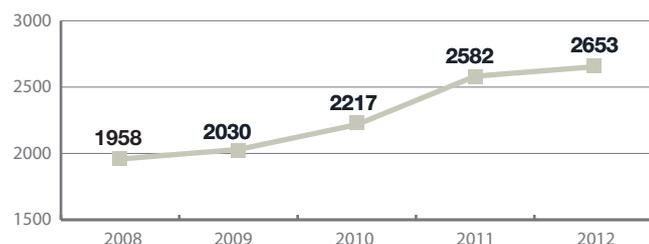
Ces commandes peuvent être imputées soit sur le budget général du DRCD soit sur les recettes affectées (RAF).

L'évolution des projets de recherche en cours génère une croissance importante de l'activité de ce secteur. Pour exemple, les commandes ont augmenté de 35% en 4 ans.

### Evolution annuelle du nombre de demandes de mise en paiement adressées au pôle Gestion

Année	Nombre de demandes de mise en paiement	Evolution en nombre d'une année sur l'autre	Pourcentage d'évolution d'une année sur l'autre
2008	1958	-	-
2009	2030	+ 72	4 %
2010	2217	+ 187	9 %
2011	2582	+ 365	16 %
2012	2653	+ 71	3 %

### Demandes de mises en paiement (2008 – 2012)



## LES CONVENTIONS

La gestion des conventions, seconde forte activité de cette cellule est réalisée par Saliha AKIL-MADI.

Les conventions permettent de définir précisément les accords entre les différentes structures coopérant pour un même projet. Ces structures peuvent être d'autres hôpitaux, des instances nationales, internationales, d'autres organismes de recherche (Inserm, CEA,...), des universités, des fondations, des associations, des sociétés privées (laboratoires de recherche,...),...

De ce fait, la nature des conventions diffèrera selon le partenaire et la nature du partenariat. Elles peuvent être :

- des conventions de prestation ;
- des contrats centres ;
- des conventions de collaboration ;
- des courriers.

Les conventions sont générées à l'initiative du chef de projets du pôle Promotion. Leur suivi, les paiements ainsi que les recettes liées sont à la charge de la cellule convention du pôle Gestion.

C'est également une activité en forte croissance. Les partenaires financiers, indispensables à la réalisation de nombreux projets, projets de plus en plus multicentriques et avec des structures associées hors AP-HP, génèrent un accroissement des conventions.

## ELABORATION ET SUIVI DU BUDGET

**Référent :** Sandrine FORSTIN

### LES RECETTES

Les recettes proviennent de l'enveloppe de financement MIG MERRI, parts variables, pour le financement du DRCD, des URC et du GIRCI.

Ces recettes sont complétées par les financements alloués suite aux résultats des appels à projets ministériels (PHRC, PHRI, PSTIC, PREPS, PRT).

Des apports de partenaires extérieurs, appelés recettes affectées (RAF), viennent compléter notre budget.

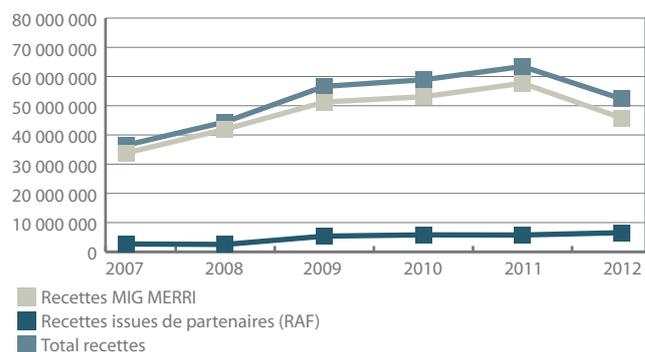
Des modifications substantielles, à l'initiative de la DGOS, des modes de financement ont provoqué une forte baisse des recettes en 2012.

### Recettes (2007-2012)

	Recettes MIG MERRI	Dont dotation MIG MERRI non pérenne	Recettes issues de partenaires (RAF)	TOTAL RECETTES
2007	33 816 938 €	26 629 109 €	2 681 854 €	36 498 792 €
2008	41 935 783 €	36 028 790 €	2 524 285 €	44 460 068 €
2009	51 267 545 €	47 146 000 €	5 365 744 €	56 633 289 €
2010	53 090 522 €	47 744 000 €	5 801 090 €	58 891 612 €
2011	57 695 699 €	31 639 453 €	5 751 238 €	63 446 937 €
2012*	45 810 151 €	21 062 971 €	6 551 478 €	52 361 629 €

Source : CEX DEFIP  
\* CEX2012 = Recettes CRPPM

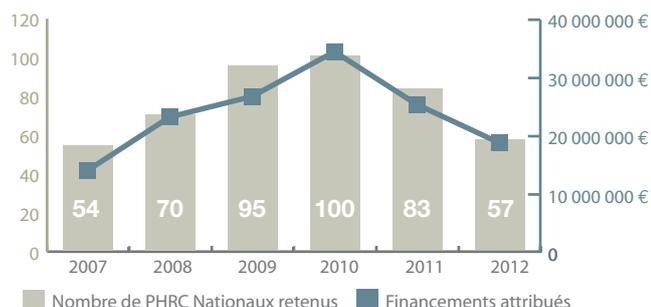
### Evolution des recettes 2007-2012



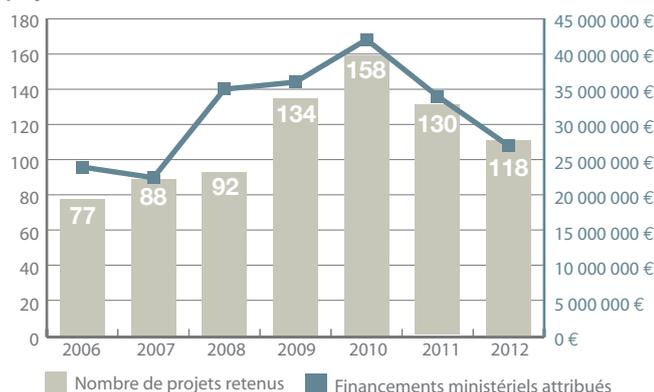
Les modifications de financement, 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> tranche des projets versées sous condition, y compris pour les projets autorisés en 2010 et 2011, la forte diminution de l'enveloppe nationale pour les projets 2012 et par conséquent pour les dotations octroyées à l'AP-HP, ont provoqué une baisse de recettes de 11M€ en 2012.

Même si la proportion des projets retenus par l'AP-HP aux appels à projets ministériels représentent toujours près de 30% des financements alloués nationalement, l'impact des changements de règles représente une baisse de plus 17% des financements du DRCD.

## Evolution du nombre de projets de recherche de l'AP-HP retenus au PHRC national et des financements alloués



## Evolution du nombre de projets AP-HP retenus parmi les appels à projets à financement ministériel



## LES DÉPENSES

Les dépenses constatées de 2007 à 2012 sont les suivantes :

T1 : Charges d'exploitation relative au personnel

T2 : Charges d'exploitation à caractère médical

T3 : Charges d'exploitation à caractère hôtelier

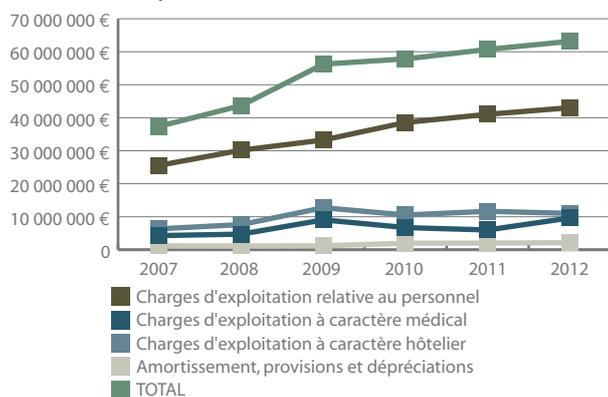
T4 : Amortissement, provisions et dépréciations

	T1	T2	T3	T4	TOTAL
2007	25 573 495 €	4 294 557 €	6 343 677 €	1 179 259 €	37 390 988 €
2008	30 171 129 €	4 738 016 €	7 634 364 €	1 156 535 €	43 700 044 €
2009	33 254 612 €	9 057 937 €	12 734 729 €	1 196 985 €	56 244 263 €
2010	38 576 891 €	6 721 580 €	10 537 914 €	1 989 480 €	57 825 865 €
2011	41 036 439 €	5 996 035 €	11 652 854 €	2 012 751 €	60 698 079 €
2012*	43 042 358 €	6 936 130 €	11 019 273 €	2 145 977 €	63 143 738 €

Source : Compte de résultat notifié DEFIP

\*2012 : dépenses constatées

## Evolution des dépenses 2007-2012



Nous constatons une évolution sensible des dépenses de personnel et des dépenses à caractère médical ces dernières années dues au démarrage des nombreux projets obtenus depuis 2009.

## CONTRÔLE DE GESTION DES PROJETS DE RECHERCHE CLINIQUE

Référent : Thomas BRICE

La cellule contrôle de gestion des projets est en charge du suivi de toutes les dépenses afférentes aux projets quelles que soient les sources de financement (ministérielle, RAF, ..).

Sa structuration a pour objectif d'optimiser les échanges avec, tout particulièrement, le pôle promotion, les URC et les directions fonctionnelles des sites notamment direction des ressources humaines et directions en charge de la recherche des groupes hospitaliers.

Afin de répondre au mieux à ces missions, les différents projets promus par le DRCD sont attribués aux contrôleurs de gestion en fonction du GH auquel ils sont rattachés.

La répartition est la suivante :

<b>Vincent CUADRADO</b>	GH HU Paris Seine-Saint-Denis
	GH HU Paris Nord Val-de-Seine
	GH HU Robert Debré
	GH HU Saint-Louis – Lariboisière-Fernand Vidal
<b>Nathalie FAYOUX (Intérim Khou YANG)</b>	GH HU Paris Sud
	GH HU Paris Ouest
	GH HU Henri Mondor
<b>Thomas BRICE</b>	GH HU Paris Centre
	GH HU Paris Ile-de-France Ouest
	GH HU Necker - Enfants malades
<b>Raymond BA</b>	GH HU La Pitié-Salpêtrière – Charles Foix
	GH HU Est Parisien

L'organisation géographique et les efforts de gestion initiés dès 2009 et poursuivis depuis, permettent la réduction progressive des délais de mise à disposition des crédits. Un travail en étroite collaboration avec le pôle promotion a été réalisé pour le suivi de l'instruction technico-réglementaire des études.

La cellule contrôle de gestion a modifié son organisation afin de répondre plus rapidement à la demande de libération des crédits des projets. La nouvelle règle depuis 2012 d'attribution des financements va nécessiter une organisation adaptée sur les années à venir.

## GESTION DES RECETTES AFFECTÉES

Référent : Agnès BARBAZANGE

Assistée de Miljan MIJOVIC

La gestion administrative et financière des fonds alloués sous forme de recettes affectées (RAF) est sous la responsabilité de cette cellule. Cela consiste en la gestion des conventions, des contrats d'accès aux données, des crédits et des dépenses, y compris les RAF européennes, Cancer, CeNGEPS, STEM-Pôle (région)... Ce suivi est réalisé en partenariat avec la DEFIP et la cellule « élaboration et suivi budgétaire » du DRCD. Les fonds alloués par les RAF sont très aléatoires et dépendent notamment de l'intérêt porté par les industriels aux projets réalisés.

Ce secteur a également en charge les conventions en partenariat avec les laboratoires pharmaceutiques fournissant à titre gracieux ou payant des médicaments, des dispositifs médicaux ou des produits thérapeutiques annexes pour les protocoles de recherche cliniques se déroulant sur les sites de l'AP-HP. Cela représente une trentaine de conventions annuelles.

## FAITS MARQUANTS EN 2012

### Dans le domaine des ressources humaines :

Le DRCD s'est engagé dans la **formation** des futurs professionnels de la recherche clinique. A ce titre, nous accueillons au sein du DRCD et des URC, **14 apprentis** encadrés par le personnel « recherche » expérimenté, afin de nous permettre de recruter du personnel formé à la recherche clinique au sein de l'AP-HP.

Un effort important est également réalisé sur les formations diplômantes, 8 agents ont bénéficié de ces formations en 2012, formations qui se poursuivent en 2013.

Le DRCD a également poursuivi son **rééquilibrage du personnel pérenne** par rapport au personnel non pérenne afin de stabiliser son personnel. Cela est un préalable à la prise en compte de processus de qualité.

L'effectif global pérenne est passé de 172 en 2009 à 237 en décembre 2012, soit une augmentation d'environ 38 %.

**Dans le cadre du système d'information**, l'année 2012 a également permis de poursuivre la fiabilisation des données nécessaires au suivi des états de dépenses des recherches. Cette action a été menée autant que possible avec les équipes du NSI gestion.

Le DRCD a également été force de proposition auprès de la Direction des ressources humaines pour une évolution significative du « **Guide de gestion des personnels recherche** ».

Le premier guide de gestion a été réalisé en 2009. Il est un support indispensable au recrutement des personnels de recherche clinique, ces métiers spécifiques n'étant pas référencés dans les grilles de la fonction publique hospitalière.

Le nouveau guide, qui doit être opérationnel en avril 2013, doit permettre de faire face à un marché de l'emploi particulièrement concurrentiel dans ces métiers à haute technicité. Le nouveau guide tend à s'aligner sur les conditions d'emploi proposées par nos partenaires et nos concurrents. Les conditions de recrutement sont améliorées (reprise de l'ancienneté, CDI, ...), le mode d'attribution de la prime de technicité (ou « prime variable recherche ») évolue vers plus de souplesse, le personnel encadrant des URC (CEC notamment) se voit reconnaître le grade de chef de projets, etc.

## DOSSIERS PRIORITAIRES EN 2013

### Poursuivre la fiabilisation des interfaces entre les données de gestion du NSI et nos outils propres à la recherche

De nombreux ajustements sont encore nécessaires en termes d'interface pour intégrer les dépenses autres que le personnel dans les outils de gestion internes au DRCD.

Le pôle Gestion est à disposition du Centre de Compétence Domaine Gestion (CCDG) pour tester et valider les résultats d'interface des dépenses. Il devient indispensable d'avoir une automatisation de ces interfaces permettant l'absence de retraitement manuel des informations.

### Dans le domaine du Budget des projets

Le pôle Gestion doit poursuivre son rôle de référent en veille réglementaire afin d'apporter aux différents GH et URC les informations nécessaires à l'élaboration et au suivi des budgets des projets. Les nouveaux outils de dépôt de projets (INNOVARC ou autres à venir), les nouvelles règles de sélection d'un projet prenant en compte la qualité du montage budgétaire, les nouveaux modes de financement liés à l'avancement du projet, imposent un suivi strict des projets et partagé entre les différents pôles du DRCD.

## ACTIONS ORIENTÉES GIRCI

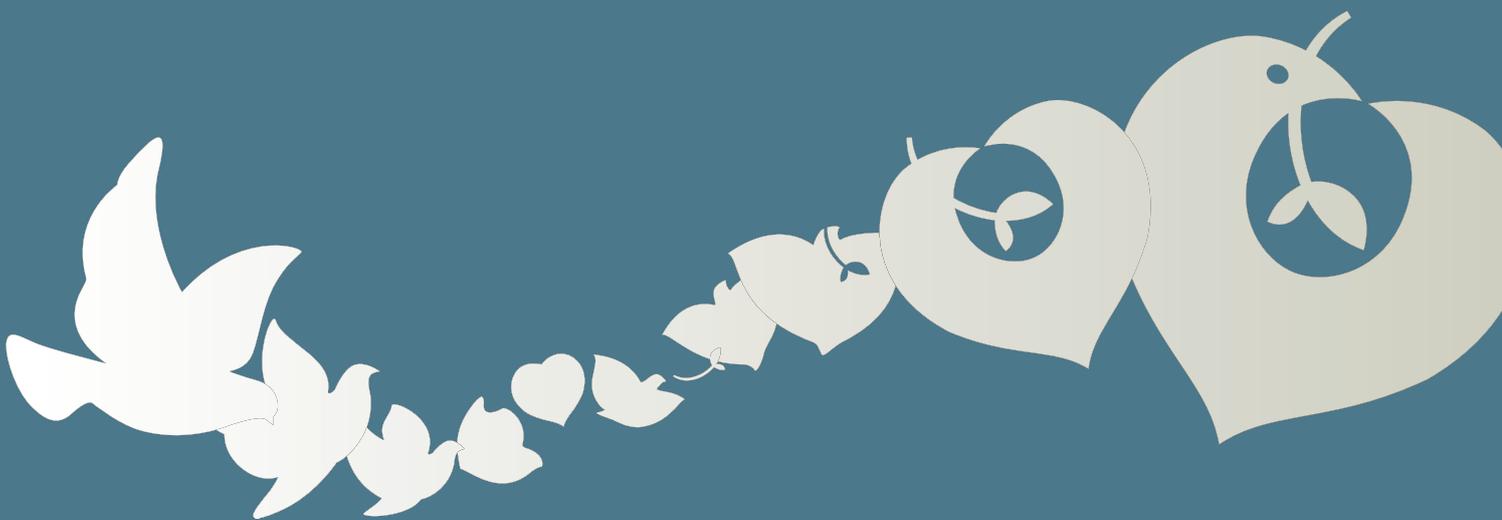
L'axe « formation continue des personnels de recherche » est étendu aux hôpitaux du GIRCI Ile-de-France notamment dans le cadre des « Ateliers de recherche clinique ».

Le pôle gestion poursuivra en 2013 son assistance aux sites du GIRCI au même titre qu'aux GH et aux URC.





# Unités de recherche cliniques (DRCD-URC)



## Hôpitaux AP-HP rattachés

- > Cochin - Saint-Vincent-de-Paul
- > Hôtel-Dieu
- > Broca - La Roche Foucauld

## Hôpitaux hors AP-HP rattachés

- > CHS Sainte-Anne
- > Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph
- > Institut Mutualiste Montsouris
- > Hôpital d'instruction des armées du Val-de-Grâce

**Responsable :** Pr. Jean-Marc TRELUYER

**Adjoint :** Dr Hendy ABDOL

**Localisation :** Hôpital Cochin (Pavillon Tarnier)

## Organisation

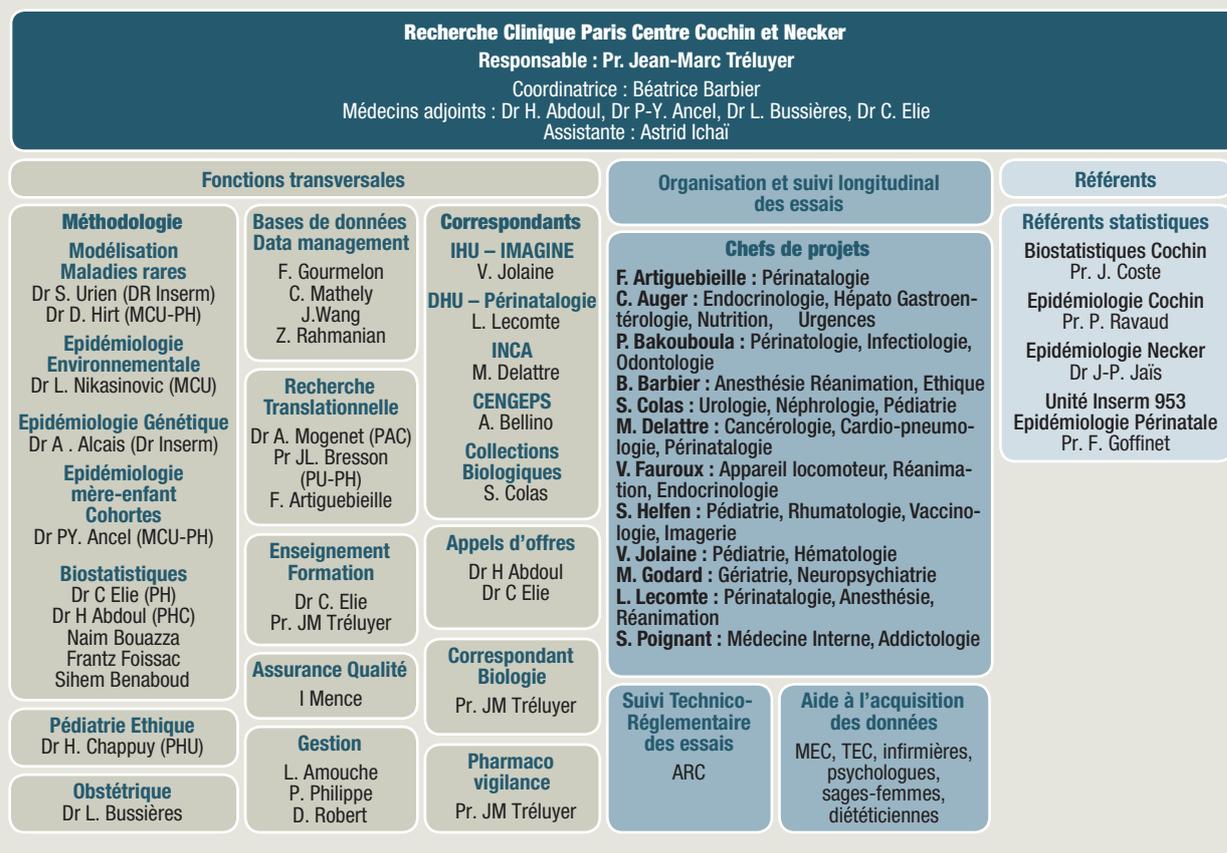
L'activité et le fonctionnement de l'Unité de recherche clinique (URC) du Groupe hospitalier (GH) Hôpitaux universitaires Paris Centre sont mutualisés avec ceux du GH Hôpital universitaire Necker - Enfants malades pour ce qui concerne les thématiques communes (pathologies mère-enfants et hématologie par exemple) et les fonctions supports ainsi qu'avec le Centre d'investigation clinique pluri-thématiques (CIC-P 0901 Cochin Necker - Enfants malades) pour la partie aide à l'acquisition des données.

Les attachés de recherche clinique (ARC) et les techniciens d'essais cliniques (TEC) sont coordonnés par des coordinateurs d'études cliniques (CEC) pour former des équipes de 4 à 8 personnes travaillant sur des thématiques les plus homogènes possibles.

A côté de ces équipes thématiques existent des fonctions supports transversales : méthodologie, assurance qualité, data management, gestion, préparation des appels à projets,...

Une convention a été établie avec le Centre hospitalier spécialisé (CHS) Sainte-Anne pour prendre en charge les projets de recherche clinique de celui-ci. Nous avons aussi des collaborations avec l'Institut Mutualiste Montsouris et le groupe hospitalier Paris Saint-Joseph en particulier sur les thématiques de l'adolescence, de la psychiatrie et de la cancérologie. C'est ainsi environ 10 équivalents temps plein (ETP) qui travaillent pour ces trois hôpitaux.

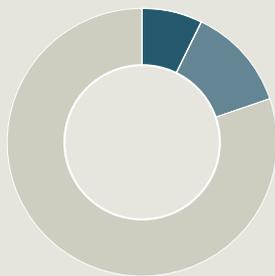
L'organigramme ci-dessous présente l'organisation fonctionnelle des URC des GH Hôpitaux universitaires Paris Centre et Necker - Enfants malades.



**Moyens humains :**

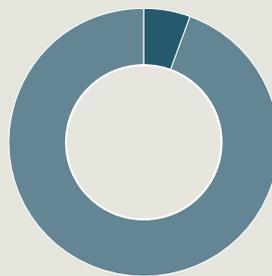
162 personnes sont mutualisées entre l'URC du GH Hôpitaux universitaires Paris Centre et l'URC du GH Necker - Enfants malades.

Tableau prévisionnel des emplois rémunérés (TPER)



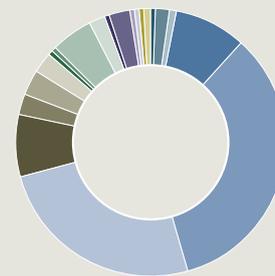
TPER du GH : 12  
 TPER PM / PNM permanent du DRCD : 20  
 TPER non permanents du DRCD : 130

Répartition PM et PNM



Personnel médical (PM) : 9  
 Personnel non médical (PNM) : 153

Répartition par métiers



Responsable 1  
 Adjoints 3  
 Chargé de mission 1  
 Chefs de projets 14  
 ARC 55  
 TEC 41  
 Biostatisticiens 12  
 Data Managers 4  
 ACH / Adjoints administratifs 5  
 Secrétaires médicales 4  
 Référent assurance-qualité 1  
 Doctorant 1  
 Tech. Labo 8  
 Psychologues 3  
 Bio-informaticien 1  
 IDE 4  
 Sage-femme 1  
 IE 1  
 IR 1  
 MEC 1

**Moyens matériels :**

L'URC dispose d'environ 350 m<sup>2</sup> à l'Hôpital Cochin (Pavillon Tarnier) avec 42 postes de travail informatiques ainsi que 5 postes au CHS Sainte-Anne. Ces postes sont mutualisés.

## Le mot du responsable

L'évolution de la structure a été marquée par une importante augmentation de l'activité ces quatre dernières années grâce à une collaboration efficace entre URC, CIC, services d'épidémiologie et biostatistique (Pr. COSTE, Pr. RAVAUD) et l'unité Inserm U953.

Notre premier objectif est de pouvoir mettre à disposition des investigateurs l'ensemble des outils nécessaires à l'aboutissement de leurs projets malgré les contraintes administratives et financières. Cela a été possible grâce à la mutualisation des activités entre les URC du GH Hôpitaux universitaires Paris Centre et l'URC du GH Necker - Enfants malades.

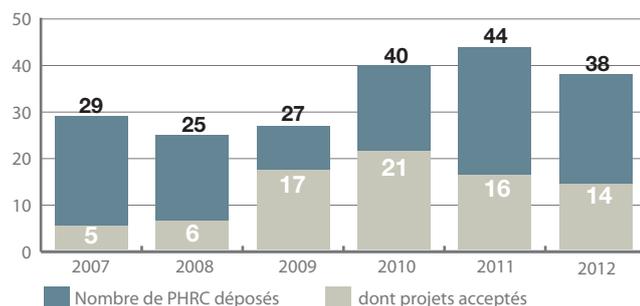
Notre deuxième objectif, essentiel en tant que structure de recherche clinique hospitalo-universitaire, est de développer l'enseignement de la recherche clinique, tant théorique que pratique.

Un objectif plus spécifique est d'aider pour la recherche clinique au développement du Département hospitalo-universitaire (DHU) « Risque et Grossesse » sous la direction du Pr. GOFFINET.

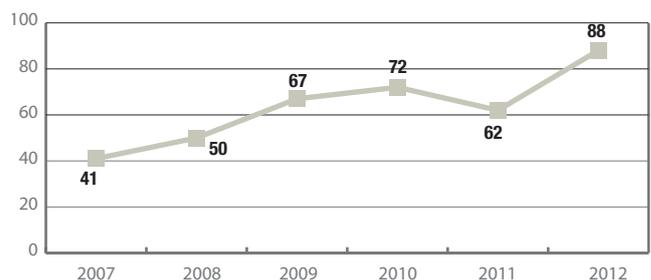
Les grands axes de recherche de l'URC et du CIC sont la pathologie périnatale avec des approches à la fois épidémiologiques et pharmacologiques, la cancérologie, les maladies de système, la gériatrie. Néanmoins, l'URC travaille avec l'ensemble des pôles et la très grande majorité (>90%) des services cliniques et biologiques du GH Hôpitaux universitaires Paris Centre.

**CHIFFRES CLEFS**

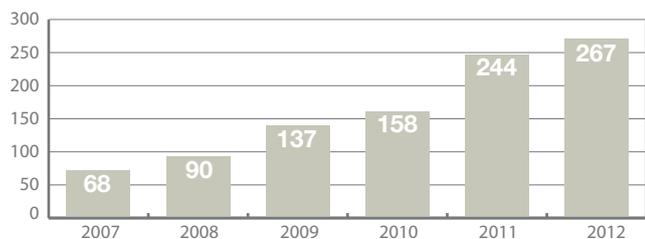
Nombre de PHRC déposés et acceptés



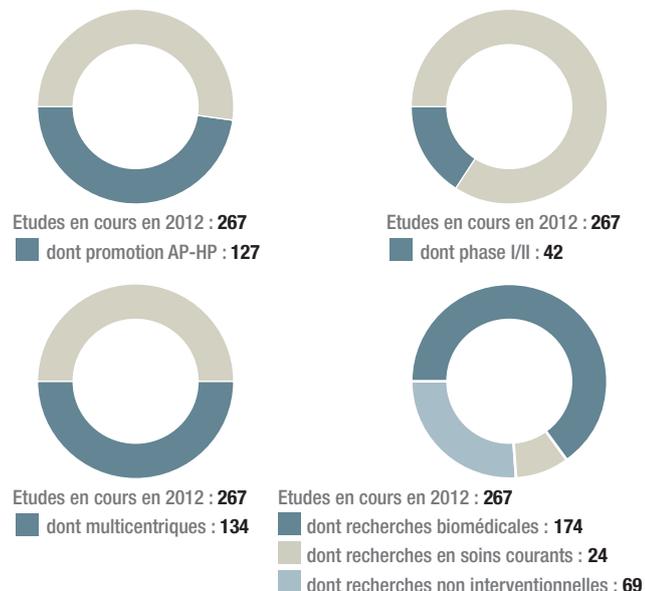
Evolution du nombre de nouvelles études suivies par l'URC



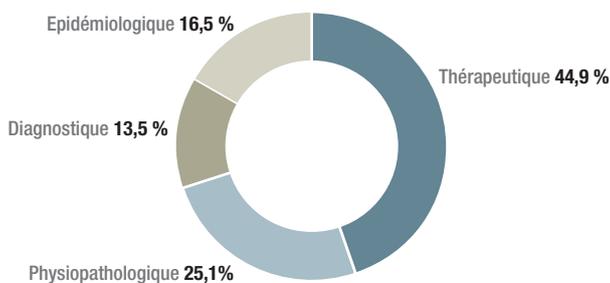
### Evolution du nombre d'études suivies par l'URC, tous promoteurs confondus



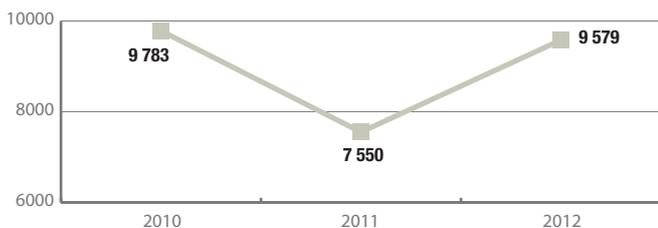
### Nombre d'études suivies par l'URC en 2012, tous promoteurs confondus



### Répartition par type de recherche des études en cours en 2012

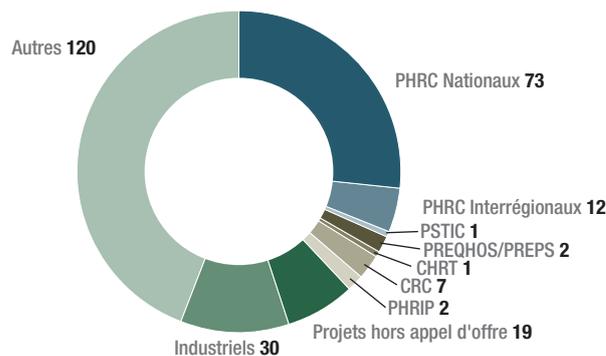


### Evolution du nombre de patients inclus dans l'année



Nombre de centres recruteurs impliqués dans les études suivies par l'URC : **2 684**

### Nombre de projets par type de financement en 2012



## RECHERCHES PHARES EN 2012

**DESIR** : Il s'agit d'une cohorte française sur le DEvenir des Spondylarthropathies Indifférenciées Récentes (DESIR). C'est une étude de recherche clinique de patients souffrant de douleurs inflammatoires du dos susceptibles de correspondre à une spondylarthrite ankylosante sous la direction du Pr. DOUGADOS. Cette cohorte a comme promoteur l'AP-HP et comme partenaires principaux la Société française de rhumatologie, l'Inserm et la fondation Wyeth. Les objectifs principaux sont d'étudier l'histoire naturelle des rachialgies inflammatoires récentes, d'identifier les facteurs prédictifs de développement d'une spondylarthropathie et les facteurs de progression de la maladie, incluant les facteurs génétiques, ethniques et environnementaux d'étudier les impacts humains et économiques des patients avec une rachialgie inflammatoire récente. Les 700 patients prévus ont fini d'être inclus en 2010 et sont suivis sur plusieurs années. Plusieurs articles ont été ou seront prochainement publiés.

**EPICARD** : EPIdémiologie des enfants ou fœtus porteurs de Cardiopathies congénitales (PHRC nationaux 2004, 2008 et 2011). Les cardiopathies congénitales (CC) sont les plus fréquentes des malformations (près de 1% des naissances) et sont responsables d'environ 50% de la mortalité infantile par malformation. De plus, malgré les progrès, le pronostic sur le plan cardiaque et général, ainsi que sur le devenir neuro-développemental des enfants reste réservé pour beaucoup de CC majeures ou complexes. Les objectifs de l'étude EPICARD sont 1) d'estimer la prévalence, la prise en charge médicale et chirurgicale des nouveau-nés atteints de cardiopathie congénitale, 2) d'évaluer la mortalité, la morbidité et le devenir neuro-développemental de ces enfants, 3) d'identifier les facteurs liés au pronostic à court et long terme. L'étude EPICARD est une étude de cohorte prospective en population, comprenant un suivi à long terme, des enfants ayant une cardiopathie congénitale dans la population des mères résidant en région parisienne (Paris et les départements de la petite couronne). Au total, 2 867 dont 2 348 naissances vivantes, 466 interruptions médicales de grossesse et 53 mort-nés ont été inclus. Le suivi des enfants de la cohorte EPICARD comprend des informations sur la santé de l'enfant et son devenir neuro-développemental jusqu'à l'âge de 8 ans. A 3 ans et demi, des consultations de suivi ont été organisées. Parmi les 1 165 enfants éligibles, 975 (84%) ont été revus et examinés à cet âge. Les travaux menés à partir de l'étude ont donné lieu à plusieurs publications importantes sur la prévalence des cardiopathies congénitales (Khoshnood B et al., Heart 2012), le risque spécifique de cardiopathie associé aux traitements de l'infertilité (Tararbit K et al., Eur Heart Journal 2012) et les associations entre cardiopathies congénitales et prématurité (Laas E et al., Pediatrics 2012). L'année 2013 va être marquée par le début du suivi des enfants à l'âge de 8 ans.

**TRACOR** : Il s'agit d'une étude randomisée étudiant l'Impact de la TRAction contrôlée du CORDon au cours de la délivrance sur l'incidence de l'hémorragie du post partum : cette étude a été réalisée en collaboration avec l'unité Inserm U953 (épidémiologie mère enfant ; Pr. GOFFINET). 8 000 patientes ont été incluses dans l'étude dont les résultats ont été publiés dans le BMJ en avril 2013.

## PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2012

Ci-dessous, une sélection de 12 publications particulièrement significatives :

1. Preterm birth and congenital heart defects: a population-based study. Laas E, Lelong N, Thieulin AC, Houyel L, Bonnet D, Ancel PY, Kayem G, Goffinet F, Khoshnood B; EPICARD Study Group. *Pediatrics*. 2012 Oct;130(4):e829-37.
2. Determination of optimal cholecalciferol treatment in renal transplant recipients using a population pharmacokinetic approach. Benaboud S, Urien S, Thervet E, Prié D, Legendre C, Souberbielle JC, Hirt D, Friedlander G, Tréluyer JM, Courbebaisse M. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 Aug 31.
3. Expression and induction by dexamethasone of ABC transporters and nuclear receptors in a human T-lymphocyte cell line. Manceau S, Giraud C, Declèves X, Batteux F, Chéreau C, Chouzenoux S, Scherrmann JM, Weill B, Perrot JY, Tréluyer JM. *J Chemother*. 2012 Feb;24(1):48-55.
4. Relationships between recent intraplaque hemorrhage and stroke risk factors in patients with carotid stenosis: the HIRISC study. Turc G, Oppenheim C, Naggara O, Eker OF, Calvet D, Lacour JC, Crozier S, Guegan-Massardier E, Hénon H, Neau JP, Toussaint JF, Mas JL, Méder JF, Touzé E; HIRISC study investigators. Collaborators (39) Calvet D, Turc G, Domigo V, Lamy C, Touzé E, Mas JL, Naggara O, Oppenheim C, Meder JF, Lacour JC, Ducrocq X, Schmitt E, Bracard S, Crozier S, Samson Y, Bonneville F, Dormont D, Paquet C, Godenèche G, Vandermarck P, Hénon H, Lefebvre C, Lucas C, Leys D, Gauvrit JY, Henda R, Leclerc X, Pruvo JP, Triquenot-Bagan A, Guégan-Massardier E, Mihout B, Douvrin F, Gérardin E, Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012 Feb;32(2):492-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.239335.
5. Efficiency of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in children born in mainland France between 1996 and 2003. Coulm B, Coste J, Tardy V, Ecosse E, Roussey M, Morel Y, Carel JC; DHCSF Study Group. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012 Feb;166(2):113-20.
6. Defective nuclear localization of Hsp70 is associated with dyserythropoiesis and GATA-1 cleavage in myelodysplastic syndromes. Frisan E, Vandekerckhove J, de Thonel A, Pierre-Eugène C, Sternberg A, Arlet JB, Floquet C, Gyan E, Kosmider O, Dreyfus F, Gabet AS, Courtois G, Vyas P, Ribeil JA, Zermati Y, Lacombe C, Mayeux P, Solary E, Garrido C, Hermine O, Fontenay M. *Blood*. 2012 Feb 9;119(6):1532-42.
7. Effect of routine controlled cord traction as part of the active management of the third stage of labour on postpartum haemorrhage: multicentre randomised controlled trial (TRACOR). Deneux-Tharaux C, Sentilhes L, Maillard F, Closset E, Vardon D, Lepercq J, Goffinet F. *BMJ*. 2013 Mar 28;346:f1541.
8. Low rate of pandemic A/H1N1 2009 influenza infection and lack of severe complication of vaccination in pregnant women: a prospective cohort study. Launay O, Krivine A, Charlier C, Truster V, Tsatsaris V, Lepercq J, Ville Y, Avenell C, Andrieu T, Rozenberg F, Artigebielle F, Tréluyer JM, Goffinet F; Inserm COFLUPREG Study Group. *PLoS One*. 2012;7(12):e52303.

Quatre publications 2012 issues de la cohorte DESIR :

1. Briot K, Durmez A, Paternotte S, Miceli-Richard C, Dougados M, Roux C. Bone oedema on MRI is highly associated with low bone mineral density in patients with early inflammatory back pain: results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov 17.
2. Blachier M, Coutanceau B, Dougados M, Saraux A, Bastuji-Garin S, Ferkal S, Le Corvoisier P, Farrenq V, Poulain C, Ghaleh B, Canoui-Poitrine F, Claudepierre P. Does the site of magnetic resonance imaging abnormalities match the site of recent-onset inflammatory back pain? The DESIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2012 Aug 14.
3. Wendling D, Prati C, Demattei C, Miceli-Richard C, Daures JP, Dougados M. Impact of uveitis on the phenotype of patients with recent inflammatory back pain: data from a prospective multicenter French cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jul;64(7):1089-93. doi: 10.1002/acr.21648.
4. Chung HY, Machado P, van der Heijde D, D'Agostino MA, Dougados M. Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):809-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200180.

**BALTHAZAR** : Il s'agit d'une étude de cohorte dont le but est la mise en évidence de marqueurs biologiques de la maladie d'Alzheimer (MA) afin d'optimiser les prises en charge diagnostiques et thérapeutiques. Ce projet vise donc à déterminer l'intérêt diagnostique et pronostique de nouveaux marqueurs plasmatiques de la MA. Plus de 500 patients ont été inclus dans cette étude sous la direction du Pr. HANON (Hôpital Broca) en faisant une des plus importantes cohortes mondiales concernant cette pathologie.

Plusieurs études très importantes sont en cours, dont notamment :

**BACLOVILLE** dont l'objectif est d'étudier l'efficacité du baclofène dans le sevrage à l'alcool ;

**NEUREPO** dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité de l'Erythropoïétine à forte dose dans la prévention des séquelles de l'encéphalopathie anoxo-ischémique néonatale ;

**TOBI** ayant pour but l'intérêt éventuel du Topiramate dans l'obésité sévère de l'enfant et l'adolescent ;

**EpoACR 02** dont l'objectif est de mettre en évidence l'intérêt de l'érythropoïétine dans l'arrêt cardiaque, dont les inclusions viennent de se finir et dont les résultats seront disponibles très prochainement.

## DOSSIERS PRIORITAIRES EN 2013

Les dossiers prioritaires pour 2013 sont :

- la structuration de la recherche clinique dans le cadre des deux DHU créés sur Cochin ;
- la poursuite de notre effort sur l'enseignement, tant par la formation des médecins cliniciens (accueil d'internes, Master 2, doctorants) que par l'enseignement magistral ;
- le développement de la recherche paramédicale ;
- la poursuite de la collaboration avec les établissements hors AP-HP du GIRCI Ile-de-France : le CHS Sainte-Anne, le Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph, l'Institut Mutualiste Montsouris et l'hôpital d'instruction des armées du Val-de-Grâce.

## Hôpitaux AP-HP rattachés

- > Henri Mondor
- > Albert Chenevier
- > Emile Roux
- > Joffre - Dupuytren
- > Georges Clémenceau

## Hôpitaux hors AP-HP rattachés

- > Centre hospitalier intercommunal de Créteil (CHIC) Croix Saint-Simon

**Responsable** : Pr. Jean-Marc TRELUYER

**Adjoint** : Dr Caroline ELIE

**Localisation** : Hôpital Necker (Pavillon Blumenthal)

## Organisation

L'activité et le fonctionnement de l'Unité de recherche clinique (URC) du Groupe hospitalier (GH) Necker - Enfants malades sont mutualisés avec ceux du GH Hôpitaux universitaires Paris Centre pour ce qui concerne les thématiques communes (pathologies mère-enfant et hématologie par exemple) et les fonctions supports ainsi qu'avec le Centre d'investigation clinique pluri-thématiques (CIC-P 0901 Cochin Necker - Enfants malades) pour la partie aide à l'acquisition des données.

Les attachés de recherche clinique (ARC) et les techniciens d'essais cliniques (TEC) sont coordonnés par des coordinateurs d'études cliniques (CEC) pour former des équipes de 4 à 8 personnes travaillant sur des thématiques les plus homogènes possibles.

A côté de ces équipes thématisées existent des fonctions supports transversales : méthodologie, assurance qualité, data management, gestion, préparation des appels à projets,...

L'organigramme ci-dessous présente l'organisation fonctionnelle des URC des GH Hôpitaux universitaires Paris Centre et Necker - Enfants malades.



## Moyens humains

162 personnes sont mutualisées entre l'URC du GH Necker - Enfants malades et l'URC du GH Hôpitaux universitaires Paris Centre.

## Moyens matériels

L'URC du GH Necker - Enfants malades est localisée dans le pavillon Blumenthal. Il bénéficie de plus de 200 m<sup>2</sup> avec 34 postes informatiques de travail mutualisés avec le CIC.

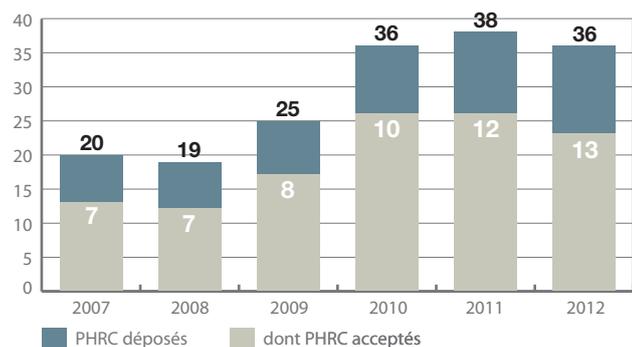
Notre premier objectif est de pouvoir mettre à disposition des investigateurs l'ensemble des outils nécessaires à l'aboutissement de leurs projets malgré les contraintes administratives et financières. Cela a été possible grâce à la mutualisation des activités entre l'URC du GH Hôpitaux universitaires Paris Centre, l'URC du GH Necker - Enfants malades et le CIC.

L'activité de l'URC s'exerçant dans le Centre hospitalier universitaire (CHU) que constitue l'AP-HP, notre deuxième objectif est de développer l'enseignement de la recherche clinique, tant théorique que pratique, en tant que structure de recherche clinique hospitalo-universitaire. En effet, il existe peu de structures capables de former les professionnels de la recherche clinique et les URC peuvent offrir cette opportunité. Cet objectif concerne tant les médecins et les scientifiques que le personnel paramédical et les professionnels de la recherche clinique : ARC, TEC, data manager, chefs de projets, M1, M2, thèses de 3ème cycle.

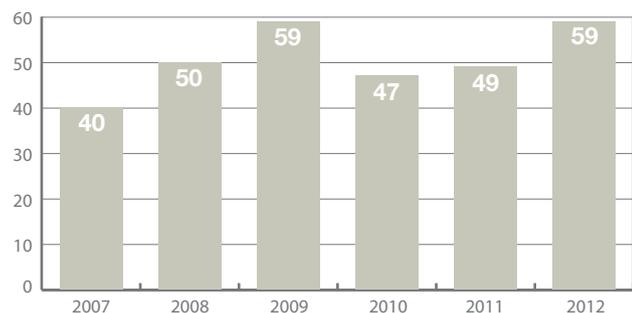
Un troisième objectif est de poursuivre le développement des interfaces avec les structures de recherche fondamentale du GH. L'URC a été étroitement associée au projet d'Institut hospitalo-universitaire (IHU). Cette intégration de la recherche clinique dans l'IHU sera facilitée par la localisation des locaux de recherche clinique (URC, CIC, biostatistique) dans le bâtiment « Imagine » où seront situés aussi des unités de recherche fondamentale, des centres de maladies rares et le Centre de ressources biologiques (CRB) du GH Necker - Enfants malades.

## CHIFFRES CLEFS

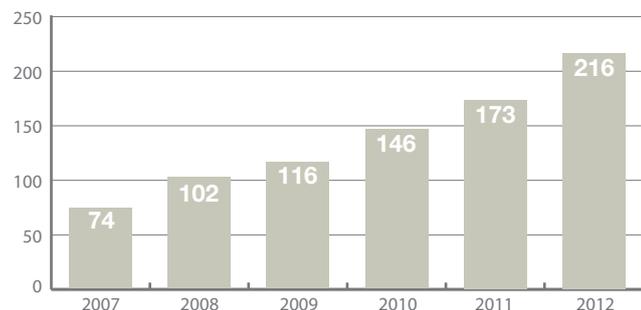
Evolution du nombre de PHRC nationaux déposés et acceptés



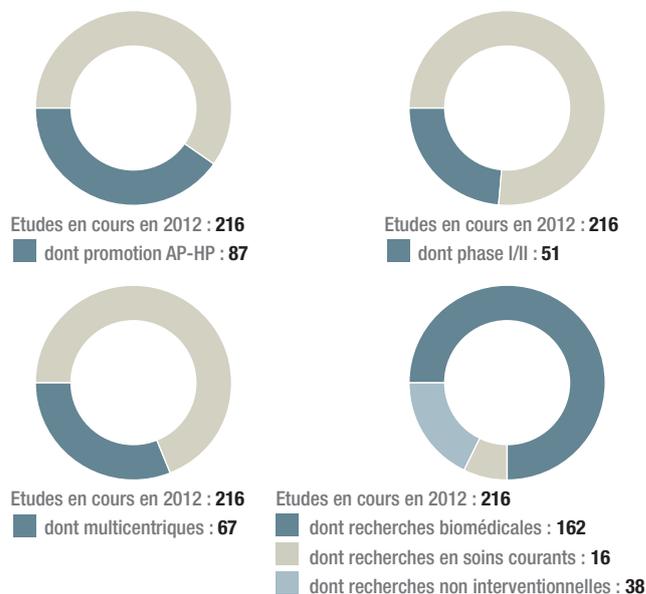
Evolution du nombre de nouvelles études suivies par l'URC



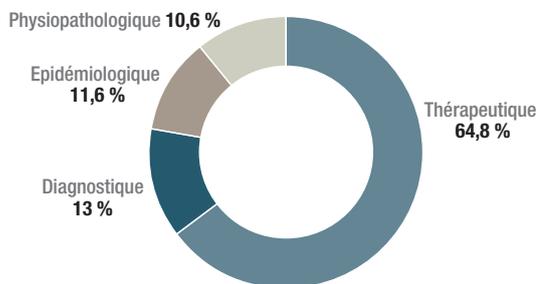
Evolution du nombre d'études suivies par l'URC, tous promoteurs confondus



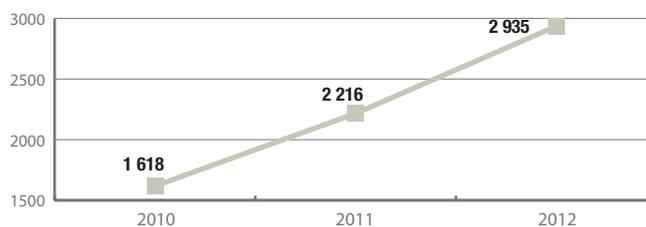
Nombre d'études suivies par l'URC en 2012, tous promoteurs confondus



Répartition par type de recherche des études en cours en 2012

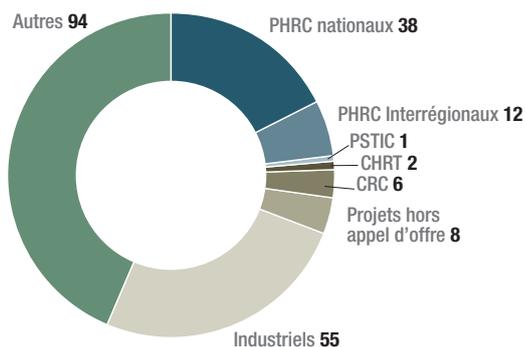


Evolution du nombre de patients inclus dans l'année



Nombre de centres recruteurs impliqués dans les études suivis par l'URC : 1 077

Nombre de projets par type de financement en 2012



## RECHERCHES PHARES EN 2012

**Epo-ACR-02** : Traitement par forte dose d'un analogue d'érythropoïétine après arrêt cardiaque : essai multicentrique contrôlé randomisé. Collaboration entre le service de réanimation médicale de l'hôpital Cochin (Pr. CARIOU), le département d'anesthésie réanimation du GH Necker - Enfants malades (Dr VIVIEN) et le service d'hématologie du GH Necker - Enfants malades (Pr. HERMINE). Un grand nombre de SAMU français participe à cette étude qui a pour but de mettre en évidence le rôle neuroprotecteur de l'EPO en cas d'arrêt cardiaque. Les inclusions ont été complétées en 2012 et l'analyse des résultats est en cours.

**Cohortes « transition »** : Dans le cadre d'une collaboration avec les services de génétique, de neurologie pédiatrique et d'immuno-hématologie et avec le soutien de la fondation Wyeth, il est étudié le devenir à l'âge adulte des enfants atteints de maladies chroniques (neurofibromatose, épilepsie, rhumatisme de l'enfant). Sont particulièrement étudiés le passage d'une structure de soins pédiatriques à une structure de soins adultes et la qualité de vie à l'âge adulte. Plus de 800 enfants ont été inclus dans cette étude et les résultats vont être prochainement publiés.

**Beta-myaline** : Etude de la relation entre le passage transplacentaire de la betaméthasone étudiée en pharmacocinétique de population et la survenue ou la gravité d'une maladie des membranes hyalines. Cette étude, sous la direction du Pr. Y. VILLE (Obstétrique, GH Necker - Enfants malades), en collaboration avec le service d'obstétrique de l'hôpital Cochin (Pr. GOFFINET) et de néonatalogie (Pr. JARREAU) ainsi que de la pharmacologie (Pr. TRELUYER), a pour objectif d'expliquer la variabilité de l'effet des corticoïdes dans la prévention de la maladie des membranes hyalines.

**EPIPAGEADO : Devenir respiratoire à l'adolescence des grands prématurés de la cohorte EPIPAGE** : Dans le cadre d'une collaboration entre le service de pneumologie pédiatrique du GH Necker - Enfants malades (Pr. DELACOURT) et l'unité Inserm U953 (Pr. GOFFINET), ce travail a pour but d'identifier les déterminants à l'adolescence de la fonction respiratoire des anciens prématurés. Cette étude se fait à partir des données recueillies dans la cohorte EPIPAGE dédiée aux prématurés qui a permis de suivre plus de 2 500 prématurés avec une évaluation de la fonction respiratoire à l'adolescence.

**Etude Pegase : Pharmacogénétique de la réponse aux 2 adrénérgiques dans les crises d'asthme de l'enfant** : L'étude Pégase, réalisée en collaboration entre l'URC, le CIC, les urgences pédiatriques (Dr CHAPPUY), la pharmacologie de l'hôpital Cochin (Dr GIRAUD) et la pneumologie pédiatrique (Pr. DE BLIC) a pour but d'étudier les déterminants génétiques de la réponse aux 2 adrénérgiques dans les crises d'asthme de l'enfant afin de prédire le enfants répondeurs et adapter la prise en charge de l'enfant en fonction de ces déterminants génétiques. Plus de 150 enfants ont été inclus.

## DOSSIERS PRIORITAIRES EN 2013

L'année 2013 sera marquée par le déménagement de l'URC et du CIC dans le bâtiment Imagine à proximité du CRB, du service de biostatistique et des unités de recherche d'Imagine.

La priorité de 2013 reste donc la structuration de la recherche clinique dans le cadre de l'IHU de génétique sous la direction du Pr. A. FISCHER. Nous allons poursuivre l'évaluation des thérapeutiques dans le cadre des maladies rares en collaboration avec le CIC mère-enfant et le service de pharmacologie sous la direction du Dr. S. URIEN (DR Inserm).

Nous souhaitons poursuivre notre effort sur l'enseignement tant par la formation des médecins cliniciens (accueil d'internes, Masters 2, doctorants) que par l'enseignement magistral. Un effort tout particulier sera réalisé pour développer la recherche paramédicale.

### PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2012

Ci-dessous, une sélection de 11 publications particulièrement significatives :

1. Launay O, Krivine A, Charlier C, Truster V, Tsatsaris V, Lepercq J, Ville Y, Avenell C, Andrieu T, Rozenberg F, Artiguelbielle F, Tréluyer JM, Goffinet F; Inserm COFLUPREG Study Group. Low rate of pandemic A/H1N1 2009 influenza infection and lack of severe complication of vaccination in pregnant women: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2012;7(12):e52303.
2. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulfraat N, Horneff G, Brik R, McCann L, Kasapcopur O, Rutkowska-Sak L, Schneider R, Berkun Y, Calvo I, Erguven M, Goffin L, Hofer M, Kallinich T, Oliveira SK, Uziel Y, Viola S, Nistala K, Wouters C, Cimaz R, Ferrandiz MA, Flato B, Gamir ML, Kone-Paut I, Grom A, Magnusson B, Ozen S, Sztajnbock F, Lheritier K, Abrams K, Kim D, Martini A, Lovell DJ; PRINTO; PRCSG. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Dec 20;367(25):2396-406
3. Bajolle F, Lasne D, Elie C, Cheurfi R, Grazioli A, Traore M, Souillard P, Boudjemline Y, Jourdain P, Bonnet D. Thromb Haemost. Home point-of-care international normalised ratio monitoring sustained by a non-selective educational program in children. *2012 Oct;108(4):710-8*
4. Chappuy H, Taupin P, Dimet J, Claessens YE, Tréluyer JM, Chéron G; Groupe Francophone de Réanimation & Urgences Pédiatriques. Do parents understand the medical information provided in paediatric emergency departments? A prospective multicenter study. *Acta Paediatr*. 2012 Oct;101(10):1089-94.
5. Benaboud S, Tréluyer JM, Urien S, Blanche S, Bouazza N, Chappuy H, Rey E, Pannier E, Firtion G, Launay O, Hirt D. Pregnancy-related effects on lamivudine pharmacokinetics in a population study with 228 women. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Feb;56(2):776-82
6. d'Alessandro E, Hubert D, Launay O, Bassinet L, Lortholary O, Jaffre Y, Sermet-Gaudelus I. Determinants of refusal of A/H1N1 pandemic vaccination in a high risk population: a qualitative approach. *PLoS One*. 2012;7(4):e34054
7. Bocquet N, Sergent Alaoui A, Jais JP, Gajdos V, Guignon V, Lacour B, Chéron G. Randomized trial of oral versus sequential IV/oral antibiotic for acute pyelonephritis in children. *Pediatrics*. 2012 Feb;129(2):e269-75
8. Langman CB, Greenbaum LA, Sarwal M, Grimm P, Niaudet P, Deschênes G, Cornelissen E, Morin D, Cochat P, Matossian D, Gaillard S, Bagger MJ, Rioux P. A randomized controlled crossover trial with delayed-release cysteamine bitartrate in nephropathic cystinosis: effectiveness on white blood cell cystine levels and comparison of safety. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Jul;7(7):1112-20
9. Foissac F, Tréluyer JM, Souberbielle JC, Rostane H, Urien S, Viard JP. Vitamin D3 supplementation scheme in HIV-infected patients based upon a pharmacokinetic modelling of 25-hydroxycholecalciferol. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Oct 17.
10. Micol R, Kayal S, Mahlaoui N, Beauté J, Brosselin P, Dudoit Y, Obenga G, Barlogis V, Aladjidi N, Kebaili K, Thomas C, Dulieu F, Monpoux F, Nové-Josserand R, Pellier I, Lambotte O, Salmon A, Masseau A, Galanaud P, Oksenhendler E, Tabone MD, Teira P, Coignard-Biehler H, Lantermier F, Join-Lambert O, Mouillot G, Theodorou I, Lecron JC, Alyanakian MA, Picard C, Blanche S, Hermine O, Suarez F, Debré M, Lecuit M, Lortholary O, Durandy A, Fischer A. Protective effect of IgM against colonization of the respiratory tract by nontypeable *Haemophilus influenzae* in patients with hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Mar;129(3):770-7
11. Leroy S, Romanello C, Smolkin V, Galetto-Lacour A, Korczowski B, Tuerlinckx D, Rodrigo C, Gajdos V, Moulin F, Pecile P, Halevy R, Gervaix A, Duhal B, Vander Borgh T, Prat C, Foix-L'Hélias L, Altman DG, Gendrel D, Bréart G, Chalumeau M. Prediction of moderate and high grade vesicoureteral reflux after a first febrile urinary tract infection in children: construction and internal validation of a clinical decision rule. *J Urol*. 2012 Jan;187(1):265-71

## Hôpitaux AP-HP rattachés

- > Henri Mondor
- > Albert Chenevier
- > Emile Roux
- > Joffre-Dupuytren
- > Georges Clémenceau

## Hôpitaux hors AP-HP rattachés

- > Centre hospitalier intercommunal de Créteil (CHIC)

**Responsable :** Pr. Sylvie BASTUJI-GARIN

**Adjoint :** Dr Sandrine KATSAHIAN

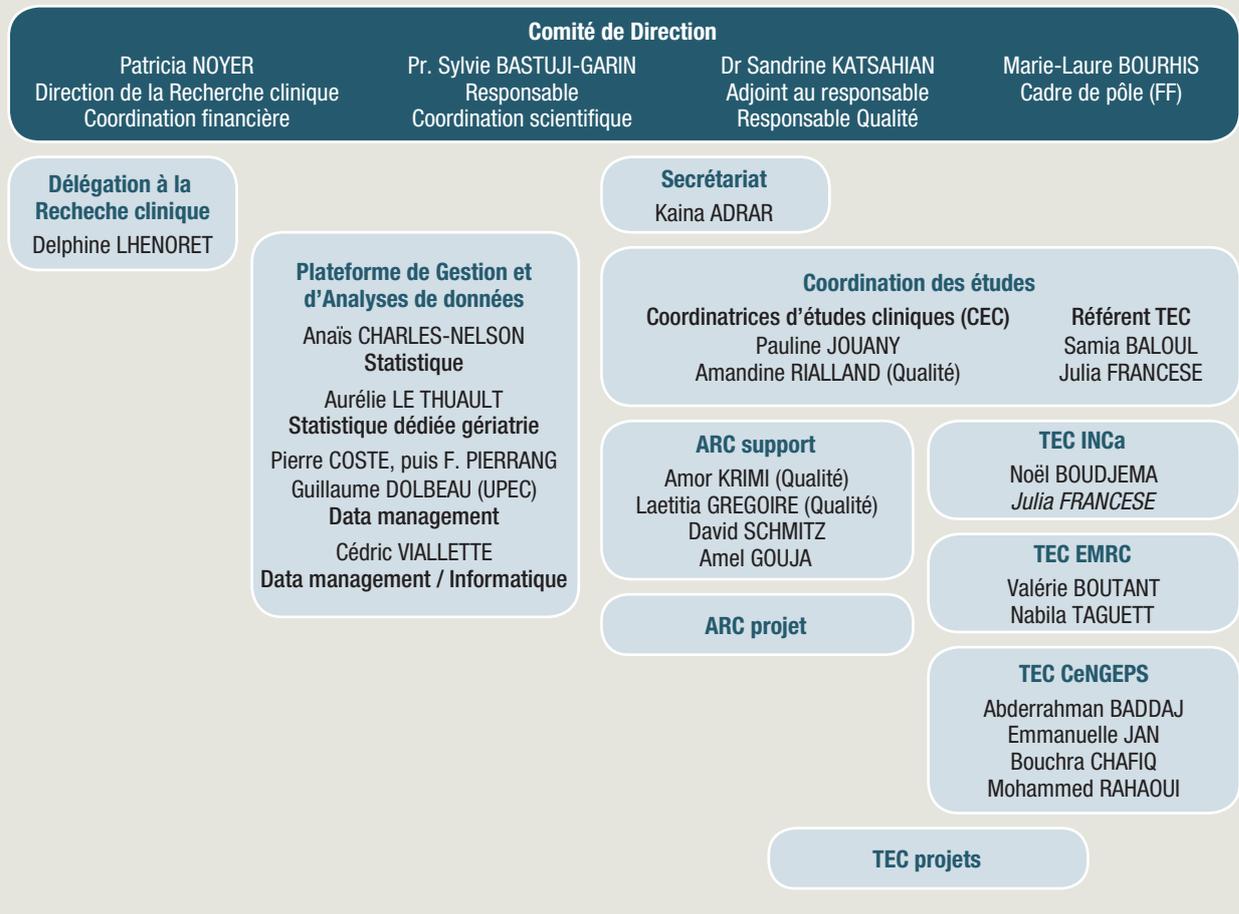
**Localisation :** Hôpital Henri Mondor

### Moyens humains

- > **Personnel médical :** 1 PU-PH, coordonnateur ; 1 PH, coordonnateur adjoint.
- > **Personnels non médicaux :** 1 cadre (cadre de pôle, financé par le GH) ; 1 secrétaire ; 3 coordinatrices d'études cliniques (CEC) ; 1 informaticien ; 2 data managers (dont un financé par l'université, UPEC) ; 1 statisticien ; 1 statisticien dédié à la gériatrie (PHRC régional 2011).
- > **Attachés de recherche clinique (ARC) et techniciens d'études cliniques (TEC), 41 personnes (29 ETP) :** 2 TEC sur poste pérenne (DRCD), dont 1 chargé de coordonner des TEC ; 2 ARC sur poste pérenne (DRCD) ; 3 ETP TEC CeNGEPS ; 2 ETP EMRC ; 0,4 ETP TEC sur financement INCa ; ainsi que 19,6 ETP TEC et ARC sur projets.

### Organisation

Notre organisation pyramidale reste stable avec un comité directeur, un groupe de coordination des études et une plateforme de gestion et d'analyse des données. Les réunions hebdomadaires du comité directeur permettent d'ajuster la politique de l'URC, les réunions hebdomadaires par groupes de projets ont été standardisées cette année. La coordination des TEC, en particulier des TEC CeNGEPS et EMRC, a été réorganisée, elle est à présent placée sous la responsabilité de Julia FRANCESE.



L'ouverture de l'URC sur l'environnement hospitalo-universitaire s'est poursuivie avec une participation très active des coordinatrices aux staffs de discussion des futurs projets avec les investigateurs. Les collaborations avec hôpitaux voisins augmentent, en particulier avec les investigateurs du Centre hospitalier intercommunal de Créteil. De même, le nombre de projets gériatriques réalisés en collaboration avec l'URC se développe considérablement (4 se mettent en place, plusieurs projets en cours). Cependant, l'offre de service de l'URC n'est pas encore assez développée vers certains hôpitaux gériatriques du GH.

Le personnel de l'URC était réparti sur l'hôpital Henri-Mondor, l'hôpital Albert Chenevier, et 3 étages de l'UFR de médecine, sans réseau informatique commun (réseaux hôpital, faculté et Inserm). Nous avons obtenu cette année le regroupement géographique de l'ensemble du personnel de la faculté dans un bâtiment proche de l'hôpital. Cette première étape encourageante permet une meilleure coordination et surtout le partage du réseau informatique de l'hôpital.

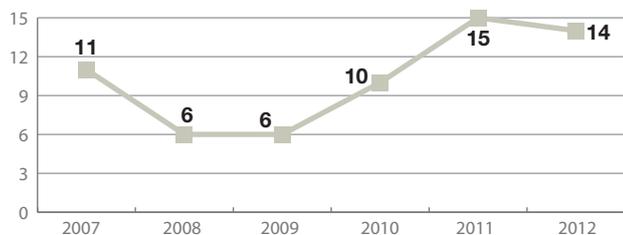
La création de trois départements hospitalo-universitaires (DHU) sur le GH (*Virus, Immunity, Cancer (VIC)* en 2012, *PErsonalised neurology and PSYchiatry (PEPSY)* et *Ageing Thorax-Vessels-Blood (A-TVB)* en 2013), va conduire l'URC à préciser son partenariat avec chacune de ces structures, tout en maintenant une URC unique.

## CHIFFRES CLEFS

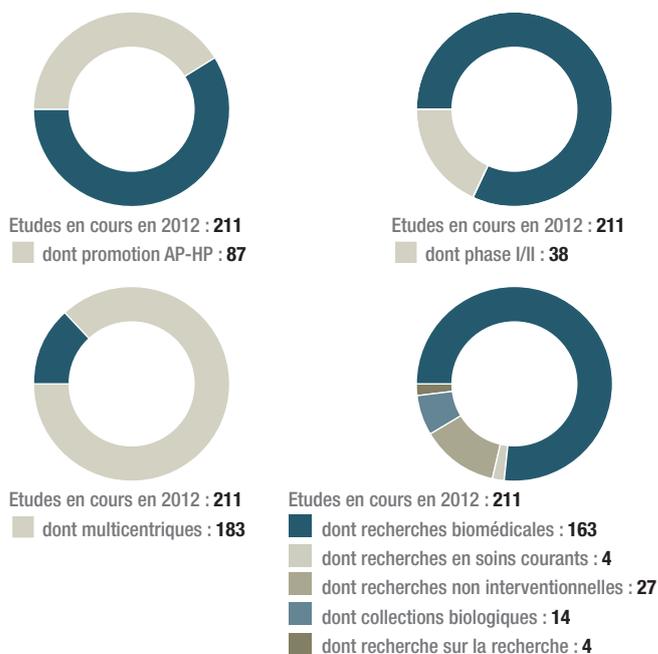
Nombre de projets de recherche déposés et acceptés

Types d'appel à projets de recherche	2007	2008	2009	2010		2011		2012	
	Acceptés	Acceptés	Acceptés	Déposés	Acceptés	Déposés	Acceptés	Déposés	Acceptés
PHRC National	5	5	4	17	7	20	10	15	2
PHRC interrégional*	1	1		2	1	7	4	5	2
PSTIC	1	-	2	-	-	-	-	-	-
CIRC-CRC-PAIR-RsR-PptS	2	-		6	1	6	1		1
Autres (médecine aiguë, recherche sur la recherche,...)	2	-	-	-	1	-	-	18	9
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>25</b>	<b>10</b>	<b>33</b>	<b>9</b>	<b>38</b>	<b>14</b>

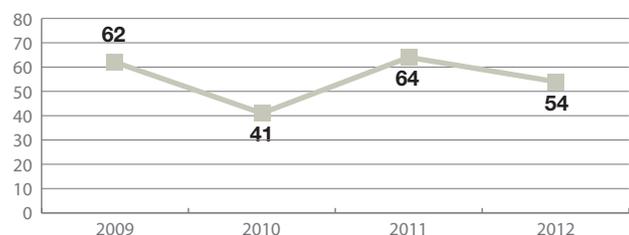
Evolution du nombre de projets acceptés aux appels d'offres



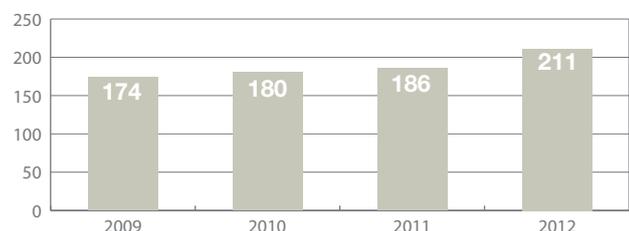
Evolution du nombre d'études suivies par l'URC, tous promoteurs confondus



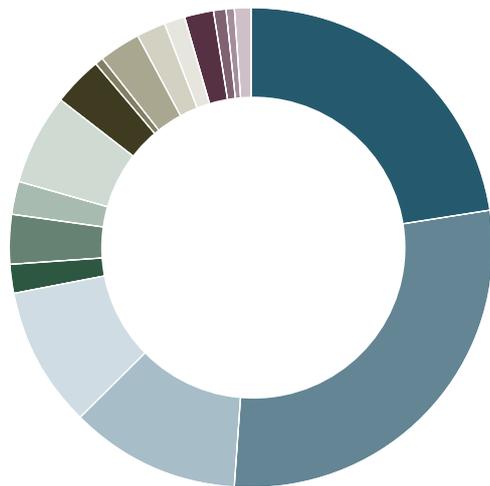
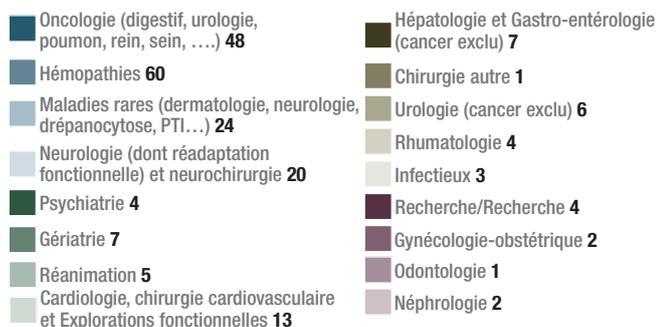
Evolution du nombre de nouvelles études suivies par l'URC



Evolution du nombre d'études suivies par l'URC, tous promoteurs confondus

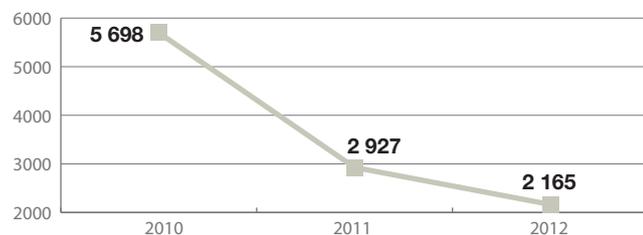


## Nombre d'études en cours en 2012 par thématique principale de recherche\*



\* NB : Une étude peut avoir trait à plusieurs thématiques. Seule la thématique principale est présentée ici.

## Evolution du nombre de patients inclus dans l'année\*

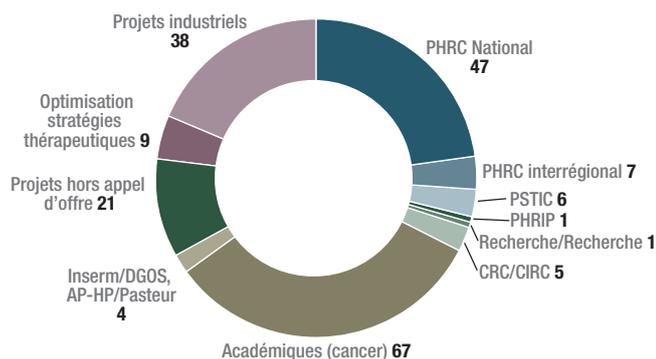


\* NB : De nombreuses études sont en suivi ou monitoring sans nouvelles inclusions, les études sans promotion AP-HP et gérées par des TEC dans les services n'ont pas été comptabilisées.

## Nombre de centres recruteurs impliqués dans les études suivies par l'URC en 2012 :

575, dont 197 centres ayant réellement inclus des patients en 2012.

## Nombre de projets en cours par type de financement



## RECHERCHES PHARES EN 2012

**PANORAMIX** (PHRC 2012- Investigateur coordonnateur : Dr RIGNON-BRET, Henri Mondor-Albert Chenevier) est un essai contrôlé randomisé, en chirurgie dentaire, dont l'objectif est d'évaluer l'intérêt d'un substitut osseux (dispositif médical) en prothèse dentaire amovible complète immédiate (PAC). L'hypothèse est que le Bio-Oss Collagen® (biomatériaux de substitution osseux) placé dans les alvéoles le jour des extractions permettrait de préserver le volume osseux des crêtes. La conservation de ce volume osseux est essentielle pour placer les implants dans une situation proche de celle des racines naturelles. La hauteur de la crête osseuse à un an sera comparée entre les patients randomisés stratégie classique, i.e., PAC immédiate maxillaire conventionnelle et ceux randomisés PAC avec mise en place de biomatériau de comblement osseux dans les sites d'extraction incisivo-canin Bio-Oss Collagen®.

**EFAPRE** (PHRC 2007 - Investigateur coordonnateur Dr Thomas DECAENS, Henri Mondor). Les critères (de Milan) de transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire, reposent sur l'étude de 48 patients publiée en 1996 ; cependant la France a continué à transplanter des malades en dehors de ces critères avec de bons résultats. Actuellement, différentes études montrent que le respect strict de ces critères, conduit à exclure à tort 10 à 15% de malades pour lesquels aucune alternative thérapeutique curative n'est possible. L'objectif de ce PHRC est de réévaluer les facteurs de risque de récurrence tumorale après transplantation hépatique pour CHC et d'utiliser ces facteurs pour créer un score évaluant au mieux les possibilités de transplantation selon des techniques modernes d'imagerie, de nouveaux tests sérologiques et de test de biologie moléculaire. Ce protocole national (17 centres de transplantation) a mobilisé dans chaque centre, des hépatologues, des chirurgiens, des radiologues, des anatomo-pathologistes, mais aussi les TEC et ARC, les infirmières coordinatrices de greffe, ainsi que les techniciens des centres de ressources biologiques, afin d'assurer l'exhaustivité des données recueillies. Une sérothèque et une tumorotheque ont été constituées dans le centre coordinateur. Les inclusions (372 malades) ont pris fin le 31/12/2012. Cette étude devrait permettre d'identifier de nouveaux marqueurs pronostiques de transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire et donc d'améliorer la sélection des malades à qui ce traitement profite le plus.

**EGESOR**, impact de l'évaluation approfondie et du suivi Gériatrique sur la Survie, l'état fonctionnel et nutritionnel des patients âgés atteints d'un cancer ORL (Appel d'offre INCa 2012 SHS-ESP - Investigateurs coordonnateurs : Pr. E. PAILLAUD, Henri-Mondor et Dr L. BRUGEL, CHIC). La survie des patients âgés atteints d'un cancer des Voies Aéro-Digestives Supérieures (VADS) est fortement diminuée par rapport à celle des plus jeunes. Les investigateurs ont postulé que l'évaluation Gériatrique Approfondie (EGA), dont l'utilité a été démontrée chez le sujet âgé non cancéreux, pourrait permettre de guider la décision thérapeutique et d'améliorer la tolérance aux traitements. L'objectif principal de cet essai multicentrique contrôlé randomisé est d'évaluer l'impact de l'EGA et le suivi gériatrique sur la survie et l'état fonctionnel et nutritionnel des patients âgés de 70 ans ou plus atteints d'un cancer des VADS. Les résultats pourraient impliquer une modification de prise en charge de ces cancers et souligner la nécessité d'une collaboration entre gériatres et ORL.

**SEPSISCOOL**, (PHRC2007-Investigateur coordonnateur : Dr F. SCHOR-TGEN, réanimation médical, Henri Mondor). Cet essai multicentrique randomisé, cherchait à évaluer l'impact du refroidissement externe dans les 48 premières heures d'un choc septique sur l'évolution de la défaillance hémodynamique. En effet, le refroidissement du corps est une pratique couramment utilisée par les infirmières de réanimation chez les patients hyperthermiques, cependant il n'était pas systématiquement prescrit et son utilité n'avait jamais été démontrée. Grâce au dynamisme des centres recruteurs, 200 patients avec un sepsis grave ont pu être inclus dans un délai de 18 mois. Les résultats de l'étude SEPSISCOOL, publiés en février 2012, démontrent que la proportion de patients chez qui les doses de vasopresseurs ont pu être diminuées de 50% à la 48<sup>ème</sup> heure est plus importante dans le groupe « refroidissement externe » que dans le groupe non traité. Cette recherche a permis de montrer qu'un contrôle de la fièvre par refroidissement externe permettait d'augmenter plus rapidement la pression artérielle au cours des premières 48 heures et de diminuer la mortalité chez les patients en choc septique.

## FAITS MARQUANTS EN 2012

**Déménagement.** L'année 2012 a été avant tout marquée par le déménagement (octobre) et le regroupement près de l'hôpital d'un tiers des personnels de l'URC antérieurement situés dans différents étages de l'UFR de médecine. Ce déménagement a nécessité une migration et un nouveau paramétrage de chacun des postes de travail afin de les intégrer au réseau de l'AP-HP. Ceci a été réalisé en collaboration avec le service informatique de l'hôpital. La moitié des postes de travail provenant de la faculté de médecine sont maintenant sous wprod, l'autre moitié devrait migrer durant le 1er trimestre 2013. Ainsi, d'ici quelques mois, l'ensemble des documents nécessaires aux études devrait être sur le NAS URC de l'hôpital, ce qui facilitera le partage et le travail collaboratif.

**Aide à la recherche clinique.** Nous avons poursuivi la structuration de l'aide à la recherche clinique. En 2012, 20 staffs ont eu lieu, auxquels ont participé les méthodologistes de l'URC, de santé publique, des enseignants chercheurs de l'EA4393 (épidémiologie clinique), des représentants du CIC, de la PRB, une coordinatrice ou un ARC de l'URC et l'ensemble des étudiants de l'URC et de santé publique (internes, stagiaires en recherche clinique en statistique ou CEC).

**Formation et enseignements.** Nous continuons à encadrer des stagiaires de différents métiers de la recherche clinique (2 internes, 1 étudiant licence Pro Recherche clinique, 3 M2 Recherche clinique, 2 stagiaires CEC en alternance (M2), 4 stagiaires ARC/TEC, 2 statisticiens de l'ISUP et 1 IUT STID, ainsi que 3 doctorants en recherche clinique). Le fait marquant est la soutenance d'une thèse de recherche clinique en octobre 2012 réalisée à partir de projets de recherche financés dans le cadre du PHRC. Nous avons également accueilli une externe qui souhaitait arrêter ses études et se réorienter vers un métier de la recherche clinique.

Nous poursuivons notre participation à l'enseignement de DU (formation des techniciens de recherche clinique et de ressources biologiques) et de M2 (Biothérapies tissulaires, cellulaires et géniques, cours « spécificités du monitoring des essais en biothérapie ») et coordonnons également le parcours recherche clinique du M2 Recherche en santé publique (co-habilité Université Paris Sud, UPEC et Paris Descartes). La participation et/ou la coordination de ces différents enseignements ainsi que l'encadrement de stagiaires issus de différentes formations sont fondamentaux pour la mise à jour des connaissances.

**Informatique, système d'information et sécurité.** Le développement de la base projets s'est poursuivi malgré le déménagement. En fin d'année, les données des études contenues dans les anciennes bases de données Access® ont été intégrées dans la nouvelle version de la base, celle-ci est maintenant accessible aux utilisateurs pour un test grandeur réel.

**Certification du GH Henri-Mondor.** Dans le cadre de la certification du groupe (visite en novembre 2012), nous avons mis en place une évaluation des pratiques professionnelles (EPP) centrée sur la conformité du classeur contenant l'essentiel des documents et données relatifs à une étude clinique gérée par l'URC (classeur étude). Nous nous sommes engagés dans la démarche (constitution du groupe de travail, validation du thème et des méthodes (janvier 2011-juin 2012) et conduisons l'évaluation initiale (bilan initial, identification des actions d'amélioration, ...).

## DOSSIERS PRIORITAIRES EN 2012

> **Création d'un Comité de pilotage de l'URC** associant un représentant de chacun des DHU du GH ainsi qu'un représentant de la plateforme de ressources biologiques et du CIC. Ce comité, qui n'a pu être créé l'an dernier, devrait permettre de formaliser la politique de l'URC en relation avec les trois DHU.

> **Poursuite de la démarche qualité, en particulier de l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) en cours.**

> **Utilisation effective en routine de la base projets et création d'une base de recueil** de données commune 3C/URC afin d'améliorer la visibilité de la recherche clinique en cancérologie sur le site et de faciliter les réponses aux demandes de l'INCa.

> **Réorganisation de la programmation des bases de données** afin d'organiser une saisie « au fil de l'eau » et de réduire le délai d'obtention d'une base gelée après la fin du suivi et du monitoring du dernier CRF.

## PROJETS ORIENTÉS GIRCI

En 2012, **89 études** ont été réalisées en collaboration avec **39 centres** en Ile-de-France hors de l'AP-HP, dont les 2 CLCC d'Ile-de-France (Institut Curie-René Huguenin et l'institut Gustave Roussy), 30 autres institutions d'Ile-de-France, dont les hôpitaux proches d'Henri-Mondor tels que l'hôpital national Saint-Maurice, l'hôpital Esquirol, le CH de Villeneuve-Saint-Georges et le CHI de Créteil (CHIC), mais également le centre chirurgical Marie Lannelongue, l'institut Pasteur, le CHS Sainte-Anne, le groupe hospitalier Saint-Joseph, l'hôpital Foch, le CH de Versailles, l'hôpital privé d'Antony, l'institut Mutualiste Montsouris, la fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild,...

De plus, nos TEC EMRC assurent l'inclusion et le suivi d'études de 7 hôpitaux ou cliniques de l'Essonne, des Hauts-de-Seine et du Val-de-Marne. Nous réalisons également la méthodologie de la majeure partie des études proposées par des investigateurs du Centre hospitalier intercommunal de Créteil (CHIC).

### PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2012

Ci-dessous, une sélection de 14 publications particulièrement significatives :

1. Pautas C, Sbidian E, Hicheri Y, Bastuji-Garin S, Bretagne S, Corbel C, Gregoire L, Maury S, Merabet L, Cordonnier C, Cambau E. A new workflow for the microbiological diagnosis of febrile neutropenia in patients with a central venous catheter. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Nov 21. [Epub ahead of print] PMID: 23171951
2. Canoui-Poitrine F, Le Thuaut A, Revuz JE, Viallette C, Gabison G, Poli F, Pouget F, Wolkenstein P, Bastuji-Garin S. Identification of Three Hidradenitis Suppurativa Phenotypes: Latent Class Analysis of a Cross-Sectional Study. *J Invest Dermatol.* 2012 Dec 13. doi: 10.1038/jid.2012.472. [Epub ahead of print] PMID: 23235532
3. Bouillanne O, Curis E, Hamon-Vilcot B, Nicolis I, Chrétien P, Schauer N, Vincent JP, Cynober L, Aussel C. Impact of protein pulse feeding on lean mass in malnourished and at-risk hospitalized elderly patients: A randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2012 Aug 30. doi:pii: S0261-5614(12)00182-3. 10.1016/j.clnu.2012.08.015
4. Chaumeil MM, Valette J, Baligand C, Brouillet E, Hantraye P, Bloch G, Gaura V, Rialland A, Krystkowiak P, Verry C, Damier P, Remy P, Bachoud-Levi AC, Carlier P, Lebon V pH as a biomarker of neurodegeneration in Huntington's disease: a translational rodent-human MRS study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012 May;32(5):771-9. doi: 10.1038/jcbfm.2012.15. Epub 2012 Feb 29.
5. El Helou A, Bastuji-Garin S, Paillaud E, Gracies JM, Skalli W, Decq P. Determinants for the use of ambulation AIDS in a geriatric rehabilitation care unit: a retrospective study. *J Am Med Dir Assoc.* 2012 Mar;13(3):279-83. Epub 2011 Jan 13
6. Laurent M, Bories PN, Le Thuaut A, Liuu E, Ledudal K, Bastuji-Garin S, Paillaud E. Impact of comorbidities on hospital-acquired infections in a geriatric rehabilitation unit: prospective study of 252 patients. *J Am Med Dir Assoc.* 2012 Oct;13(8):760.e7-760.e12. doi: 10.1016/j.jamda.2012.07.002. Epub 2012 Aug 11
7. Lekpa FK, Farrenq V, Canoui-Poitrine F, Paul M, Chevalier X, Bruckert R, Bastuji-Garin S, Claudepierre P. Lack of efficacy of abatacept in axial spondylarthropathies refractory to tumor-necrosis-factor inhibition *Joint Bone Spine.* 2012 Jan;79(1):47-50. Epub 2011 Apr 15
8. Lekpa FK, Poulain C, Wendling D, Soubrier M, De Bandt M, Berthelot JM, Gaudin P, Tousseiro E, Goupille P, Pham T, Sellam J, Bruckert R, Paul M, Farrenq V, Claudepierre P; the Club Rhumatismes et Inflammation. Is IL-6 an appropriate target to treat spondyloarthritis patients refractory to anti-TNF therapy? a multicentre retrospective observational study *Arthritis Res Ther.* 2012 Mar 9;14(2):R53
9. M Travert, Y Huang, A de Reynies, L de Leval, N Martin-Garcia, F Berger, J Briere, J Soulier, C Bastard, E Macintyre, T Marafioti and P Gaulard Molecular features of hepatosplenic T-cell lymphoma unravels potential novel therapeutic targets *Blood.* 2012 Jun 14;119(24):5795-806. Epub 2012 Apr 17.
10. Mekontso Dessap A, Roche-Campo F, Kouatchet A, Tomicic V, Beduneau G, Sonnevile R, Cabello B, Jaber S, Azoulay E, Castanares-Zapatero D, Devaquet J, Lellouche F, Katsahian S, Brochard L. Natriuretic Peptide-Driven Fluid Management during Ventilator Weaning: A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Sep 20
11. Quarrell OW, Handley O, O'Donovan K, Dumoulin C, Ramos-Arroyo M, Biunno I, Bauer P, Kline M, Landwehrmeyer GB; European Huntington's Disease Network. Discrepancies in reporting the CAG repeat lengths for Huntington's disease *Eur J Hum Genet.* 2012 Jan;20(1):20-6. doi: 10.1038/ejhg.2011.136. Epub 2011 Aug 3
12. Sbidian E, Hadj-Rabia S, Riccardi VM, Valeyrie-Allanore L, Barbarot S, Chosidow O, Ferkal S, Rodriguez D, Wolkenstein P, Bastuji-Garin S. Clinical characteristics predicting internal neurofibromas in 357 children with neurofibromatosis-1: results from a cross-sectional study. *Orphanet J Rare Dis.* 2012 Sep 3;7:62. doi: 10.1186/1750-1172-7-62
13. Zehou O, Bularca S, Bastuji-Garin S, Ortonne N, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Duong TA. Neurofibromatosis 1 phenotype associated to malignant peripheral nerve sheath tumours: a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Feb 21. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04485
14. Schortgen F, Clabaut K, Katsahian S, Devaquet J, Mercat A, Deye N, Dellamonica J, Bouadma L, Cook F, Beji O, Brun-Buisson C, Lemaire F, Brochard L. Fever Control Using External Cooling in Septic Shock: a Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 May 15;185(10):1088-95. Epub 2012 Feb 23

### Hôpitaux AP-HP rattachés

- > La Pitié-Salpêtrière
- > Charles Foix - Jean Rostand

### Hôpitaux hors AP-HP rattachés

- > GH Diaconesses – Croix-Saint-Simon
- > CH de Meaux
- > CH de Lagny Marne-la-Vallée
- > CH de Coulommiers
- > Hôpital d'instruction des armées Bégin
- > Centre médical de Forcilles

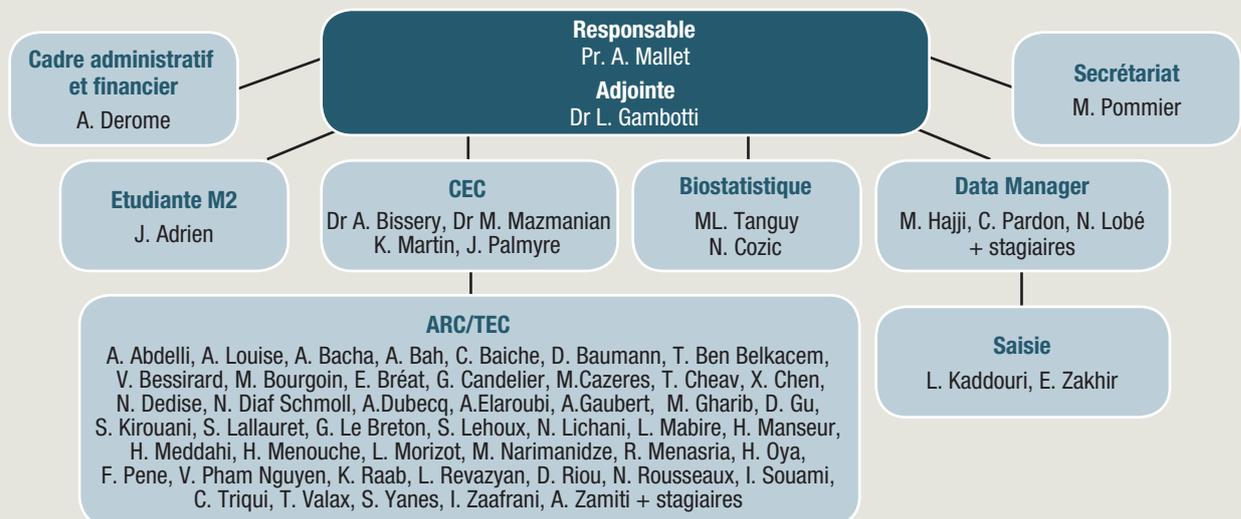
**Responsable :** Pr. Alain MALLET

**Adjointe :** Dr Laetitia GAMBOTTI

**Localisation :** Hôpital La Pitié-Salpêtrière (Pavillon Mazarin et Bâtiment de La Force)

### Equipe :

1 PU-PH, 1 praticien hospitalier (PH), 4 coordonnatrices d'études cliniques (CEC), 2 biostatisticiens, 3 data managers (DM), 48 attachés de recherche clinique / techniciens de recherche clinique (ARC/TEC), 2 opératrices de saisie, 1 secrétaire, 1 cadre administratif et financier, 1 interne.



### Organisation :

Les projets susceptibles d'être pris en charge par l'URC dans le cadre d'appels d'offres ou de projets hors appels d'offres, sont discutés à l'occasion d'une présentation par les investigateurs lors de la réunion hebdomadaire du Comité de la recherche clinique, créé par l'URC, et comprenant toutes les structures opérationnelles de la recherche clinique (CIC, CIB, CRB, PUI).

Une équipe projet est constituée pour l'élaboration du dossier (PH de l'URC et statisticien) puis lorsque le projet est promu/financé, la CEC participe, avec le responsable de l'unité et la PH, à la réunion tripartite. Le travail sur le protocole et ses annexes est réalisé en partenariat avec le chef de projet. Parallèlement à l'obtention des autorisations réglementaires (CPP, ANSM), l'équipe projet est complétée : ARC, TEC, DM sont désignés et placés sous la responsabilité d'une CEC dont la mission est d'assurer le suivi du bon déroulement de l'étude.

Les CEC organisent des réunions de coordination des équipes projet autant que de besoin : suivi de l'avancement de l'étude et, le cas échéant, mise en place des mesures de correction, suivi des fonctions de monitoring (contrôle des rapports de monitoring), établissement d'un calendrier prévisionnel des opérations à réaliser en vue d'étapes décisives (analyses intermédiaires par exemple).

Une réunion regroupant la PH, les CEC et le responsable de l'URC a lieu de manière hebdomadaire. Toutes les questions concernant l'URC y sont discutées et plus particulièrement le suivi de l'avancement (instruction et déroulement) des projets, répartition des personnels (ARC, TEC, DM) intervenant sur les études.

Une réunion de l'ensemble des personnels de l'URC a lieu chaque mois. Elle porte sur nos pratiques et sur leur amélioration. Durant cette réunion, les nouvelles d'intérêt général (dont la restitution des travaux des groupes de travail DRCD et des ateliers de recherche clinique) sont par ailleurs données.

Une réunion mensuelle concerne le suivi du data management (et de la saisie) réunissant les DM (+/- opératrices de saisie), les CEC et le responsable de l'URC.

L'URC du GH La Pitié-Salpêtrière – Charles Foix est une structure transversale ouverte à tous les porteurs de projets. Elle apporte aide et soutien à toutes les étapes de la recherche clinique, principalement institutionnelle. Tenir ce cap suppose des adaptations organisationnelles en fonction de l'évolution des particularités du GH et de l'évolution des projets pris en charge.

De façon générale, l'URC progresse dans sa structuration et en escompte une plus grande efficacité. Des responsabilités spécifiques ont été confiées aux ARC et TEC les plus dynamiques. Les groupes de travail et l'animation scientifique se sont renforcés grâce à l'action de l'équipe de coordination qui a été cette année renforcée par l'arrivée d'une 4ème coordinatrice recrutée en interne. L'arrivée à terme d'un nombre grandissant de projets a souligné la nécessité de renforcer l'équipe de data management, une fonction majeure de la recherche clinique.

En 2012, le GH a obtenu un nombre important de projets financés suite à l'appel à projets ministériel (PHRC, PHRI, PREPS). Il est tout particulièrement à souligner un excellent taux de réussite à l'appel d'offre PHRC INCa où nous sommes en concurrence avec nos collègues des centres de lutte contre le cancer (CLCC), ainsi que le financement d'un projet dans le cadre du PHRI.

La coopération avec les instituts intégrés constitués sur le CHU se développe ; les collaborations avec l'IHU des neurosciences se multiplient dans le cadre de la conduite des études cliniques qui s'y déroulent, non seulement lorsqu'elles sont à promotion AP-HP, mais également d'études plus translationnelles et promues par l'Inserm. L'URC joue également un rôle important dans certaines études de l'IHU ICAN (cardio métabolisme nutrition) en intervenant notamment pour assurer le monitoring d'études à promotion non AP-HP.

Nous voyons dans la multiplication des demandes d'intervention de l'URC auprès de promoteurs extérieurs à notre institution le signe d'une reconnaissance du professionnalisme des acteurs de l'URC (ARC et CEC) dans ce domaine.

L'année 2012 a été marquée également par la naissance formelle et l'organisation de l'Institut universitaire de cancérologie dont la vocation, à l'instar des IHU, est de coordonner et valoriser toutes les actions menées en cancérologie, de la recherche fondamentale aux soins. Un axe spécifique autour de la notion de cohorte a été défini ; il englobe la constitution, le suivi, la définition d'études de séries de patients précisément caractérisés. Notre sentiment est que l'URC devrait jouer un rôle particulier sur ce sujet, compte tenu de son expérience dans le développement, la maintenance et l'assurance qualité des bases de données patients, expérience acquise dans le cadre des études cliniques qui parfois précisément se transforment en cohortes suivies à long terme. C'est ici le professionnalisme de l'équipe de data management que l'on doit souligner.

Par ailleurs, nous avons souligné l'an dernier qu'il était nécessaire de fluidifier les relations entre l'URC et le bureau de la recherche du GH. Ceci dans un triple objectif : permettre une gestion financière des projets plus efficace, disposer d'une vision plus exhaustive de la recherche clinique effectuée sur le GH, en sorte que le faire-savoir en ce domaine soit plus performant, et offrir aux porteurs de projets un parcours d'aide plus lisible (notion de guichet unique). C'est dans cette perspective que la Direction des finances du GH a confié au responsable es-qualité de l'URC une mission additionnelle de direction fonctionnelle du bureau de la recherche, et constitué un comité de pilotage de cette mission, comportant cliniciens et responsables administratifs. Cette organisation se met en place et devrait trouver sa forme définitive et prouver son intérêt dès 2013.

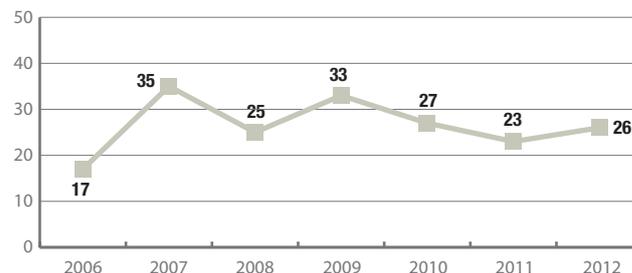
Enfin nous voulons féliciter tous les acteurs de l'URC qui contribuent à ce qui est une véritable mission d'apport à la production de nouveaux savoirs, supports des soins futurs. Contribution encore perfectible, mais reconnue comme telle.

## CHIFFRES CLEFS

Evolution du nombre de PHRC nationaux déposés et acceptés



Evolution du nombre de nouvelles études suivies par l'URC\*

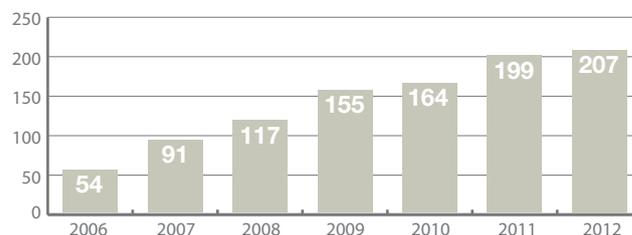


\* Hors études à promotion industrielle

Evolution du nombre de PHRC interrégionaux déposés et acceptés

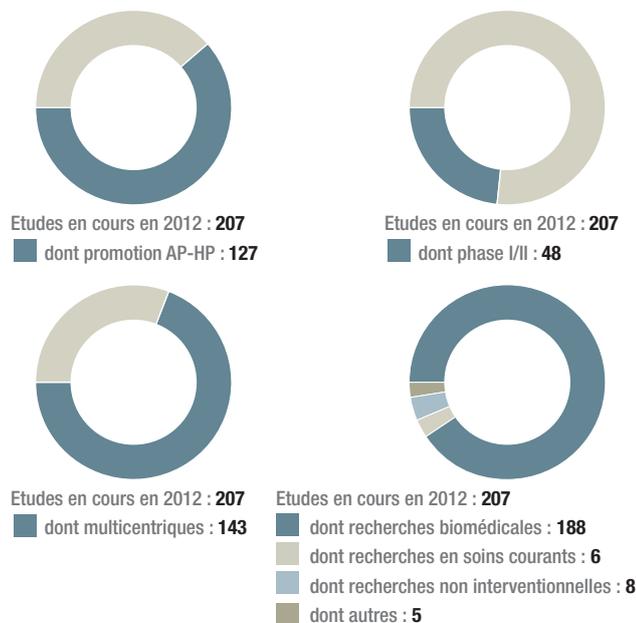


Evolution du nombre d'études suivies par l'URC, tous promoteurs confondus\*

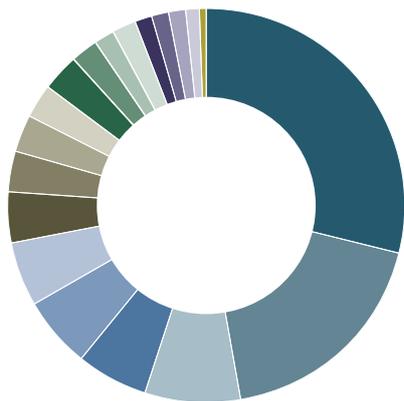
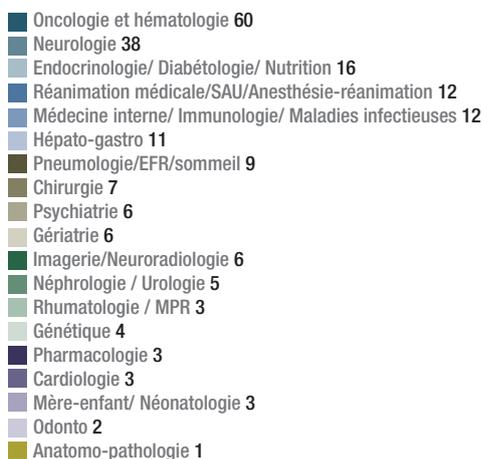


\* Hors EMRC

### Nombre d'études suivies par l'URC en 2012, tous promoteurs confondus

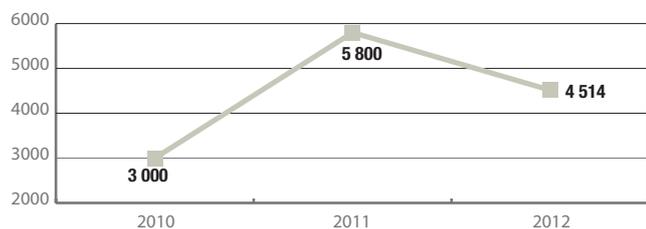


### Nombre d'études en cours en 2012 par thématique de recherche



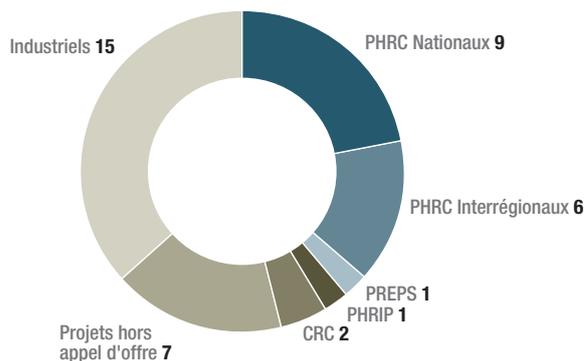
NB : Une étude peut avoir trait à plusieurs thématiques. Seule la thématique principale est présentée ici.

### Evolution du nombre de patients inclus dans l'année



### Nombre de centres recruteurs impliqués dans les études suivies par l'URC : 560

### Nombre de projets obtenus en 2012 par type de financement



## RECHERCHES PHARES EN 2012

**RESPITIM (Dr J. GONZALES-BERMEJO, PHRC 2011) :** « La stimulation phrénique intradiaphragmatique implantée précocement dans la sclérose latérale amyotrophique retarde-t-elle le recours à l'assistance ventilatoire ? ». Etude multicentrique, randomisée en double aveugle, stimulation efficace versus stimulation feinte. L'étude réclame une grosse logistique, faisant intervenir la pharmacie pour délivrer le dispositif médical : Kit complet de stimulation phrénique intradiaphragmatique « NeuRx RA/4 Diaphragm Pacing System ». 74 patients sont à randomiser. Les patients sont recrutés dans les 19 centres de référence et tous implantés dans le centre de La Pitié-Salpêtrière, où se déroulent également les examens de polysomnographie et l'exploration electro-physiologique du diaphragme, préopératoires. Le rythme d'inclusion est conforme à celui attendu, pour les premiers mois de l'étude : 13 randomisés au 15/02/2013, la 1<sup>ère</sup> inclusion ayant eu lieu le 06/09/2012. L'eCRF a été développé à l'URC, avec un module spécifique pour un vote d'experts statuant régulièrement sur la nécessité de mise sous VNI.

**EOLIA (Pr. A. COMBES, PHRC 2008) :** Extracorporel membrane oxygenation (ECMO) pour les syndromes de détresse respiratoire aigüe (SDRA) sévères. Etude randomisée, multicentrique, internationale, contrôlée, en ouvert. Etude internationale, en collaboration avec un industriel : la Société MAQUET. La société fournit les consoles CARDIOHELP, ainsi que les consommables associés. Il existe deux types de centres recruteurs susceptibles d'inclure des patients dans la recherche : les « Centres ECMO » (centres pratiquant l'ECMO dans le cadre du soin et qui sont équipés spécifiquement pour la recherche) et les « Centres NON ECMO » (centres ne pratiquant pas usuellement l'ECMO, et qui transfèrent les patients randomisés dans le bras ECMO d'un centre équipé). 39 centres sont ouverts, dont Melbourne (Australie), Columbia (Etats-Unis), Baltimore (Etats-Unis). La lourdeur du circuit du dispositif médical, associée au grand nombre de centres, nécessite une vigilance constante de l'équipe en charge de l'étude. Première inclusion le 08/12/2011 ; 72 inclus actuellement.

**IMABio3 (Dr Marie SARAZIN, PHRC 2010 du plan Alzheimer et cofinancé par un industriel) :** « Rôle des réactions inflammatoires et immunitaires anti-amyloïde centrales et périphériques dans la maladie d'Alzheimer débutante ». La maladie d'Alzheimer est un enjeu majeur de santé publique, mais dont le diagnostic reste difficile à établir. L'objectif principal de l'étude ImaBio3 est de mieux comprendre les mécanismes cérébraux et biologiques des troubles de la mémoire et de déterminer des marqueurs sanguins de diagnostic et de pronostic associés à un risque de maladie d'Alzheimer. La population étudiée comprend des formes sporadiques et génétiques de la maladie d'Alzheimer, des témoins et des apparentés asymptomatiques. Ce projet s'inscrit dans le cadre d'une action concertée multi collaborative complexe regroupant des expertises cliniques, d'imagerie IRM et moléculaire, de neuroimmunologie, de neuropathologie, de biologie cellulaire et génétique. La première inclusion a eu lieu le 12/12/2011, et nous comptons 52 inclus au 6/02/2013.

**MIRELLE (Dr Andreas Hartmann, PHRC 2009) :** Evaluation des effets symptomatiques et neuroprotecteurs du venin d'abeille dans le traitement de la maladie de Parkinson : essai randomisé en double aveugle versus placebo. Malgré l'existence d'un grand nombre de traitements symptomatiques efficaces pour la maladie de Parkinson, il n'existe à ce jour aucun traitement permettant de freiner, voire d'arrêter la progression de la perte neuronale dopaminergique dans la substance noire qui détermine cette pathologie. L'étude MIRELLE, mise en place en 2011, a comme objectif de démontrer que la thérapie par venin d'abeille possède un effet symptomatique prolongé et ralentit la progression de la maladie de Parkinson. Une demande de brevet a été déposée auprès de l'Institut national de la propriété industrielle (INPI). Demande de Brevet d'Invention en France N° 07 04754, le 2 juillet 2007 par l'AP-HP pour l'utilisation du venin d'abeille ou de l'apamine dans la maladie de Parkinson : Médicament pour traiter la maladie de Parkinson. Auteurs: Andreas Hartmann, Anne-Marie Bonnet, Michael Schüpbach. 70 % des patients ont été inclus en seulement 4 mois ! La durée de suivi étant longue, les derniers patients inclus sont toujours en cours de traitement. Nous attendons impatiemment les premiers résultats à la fin de 2013.

**DIG PD (Dr Jean-Christophe Corvol, PHRC 2007) :** Etude Interaction gène/médicament et maladie de Parkinson (*Drug interaction with genes in Parkinson's disease*). DIG-PD est une étude interventionnelle, multicentrique, prospective avec collection biologique, démarrée en 2009. Elle a comme objectif principal l'identification des gènes associés aux complications de la maladie de Parkinson et leur interaction avec les médicaments. De plus, la collection biologique constituée, associée aux données cliniques recueillies, permettra d'effectuer en outre d'autres types d'études d'association ou recherche de bio-marqueurs en fonction des progrès technologiques. La fin du recrutement des 500 à 600 patients est prévue en 2013. Les données saisies dans une base électronique vont constituer une cohorte prospective et multicentrique mais centralisée à La Pitié-Salpêtrière. L'originalité de cette étude de cohorte vient de l'étude spécifique et prospective de la progression des complications de la MP, de la prise en compte des données sur le médicament et de l'étude génétique associée. A notre connaissance, l'ensemble des données issues de cette cohorte de patients associé à la collection biologique sera unique et totalement adapté aux problématiques majeures qui se poseront dans les prochaines années concernant la maladie de Parkinson et aux outils qui seront disponibles pour y répondre incluant les technologies modernes. Au total, deux millions de variables sont à recueillir dans cette base pour analyse.

## FAITS MARQUANTS EN 2012

### **Renforcement de l'équipe de coordination : recrutement, en interne, d'une 4<sup>ème</sup> coordonnatrice d'études cliniques (CEC)**

Devant l'augmentation constante du nombre de projets à mettre en place et à suivre ainsi que l'augmentation du nombre de sollicitations de services cliniques pour la mise à disposition de TEC dans le cadre d'études non promues par l'AP-HP, le renforcement de l'équipe de coordination devenait urgent. Alors que les précédentes coordonnatrices avaient été recrutées de manière « externe », il a été décidé de débiter notre procédure de recrutement par une proposition en interne, au sein de l'URC. Nous avions précédemment fait le choix de recrutements « externes » car il ne nous semblait pas forcément évident qu'un personnel n'ayant pas eu de relation hiérarchique avec ses collègues, se mette à en avoir. Notre changement d'avis a été lié au fait que cette proposition représente une évolution positive pour nos ARC, que nous sommes heureux de pouvoir leur offrir. Plusieurs de nos ARC ont postulé, nous avons procédé à des entretiens et après mûre réflexion, notre choix s'est porté sur une de ces personnes dont nous sommes très satisfaits.

### **Renforcement de l'équipe de datamanager : recrutement d'une 3<sup>ème</sup> Data Manager**

Devant l'augmentation constante du nombre de projets mis en place dont l'URC a la responsabilité de la constitution de la base de données et des analyses statistiques et le nombre croissant d'eCRF développés au sein de l'URC, il a été décidé de recruter un 3<sup>ème</sup> Data Manager. Le recrutement de

ce type de personnel est particulièrement difficile à l'AP-HP car il requiert un haut niveau de maîtrise informatique dans un contexte où les rémunérations en dehors de l'AP-HP sont très concurrentielles. Il est à souligner que notre URC accorde une attention toute particulière à la qualité des données des bases à analyser dans un contexte où la valeur ajoutée du travail des datamanager est généralement sous-estimée (particulièrement concernant les "queries") par nos collègues investigateurs.

### **Contribution de l'URC à la constitution d'une équipe d'audit interne au DRCD**

La réflexion menée par le DRCD-Siège, conjointement avec les URC sur l'analyse de nos pratiques s'est matérialisée, entre autre, par la constitution d'une équipe d'audit interne regroupant des personnels des DRCD-URC et du DRCD-Siège. L'une de nos coordinatrices fait partie de cette équipe et a participé cette année à un audit, sur une étude prise en charge dans une autre URC. Cette expérience a été très enrichissante à la fois à un niveau individuel mais aussi à un niveau collectif. En effet, d'une part notre coordinatrice a été formée à l'audit et a ainsi pu consolider une partie de ses connaissances technico-réglementaires et, d'autre part, les résultats de l'audit ont été présentés lors de la réunion mensuelle de notre URC. Cette présentation a permis à chacun de se poser des questions sur ses pratiques. Cette décision d'audit interne trouve toute sa place dans une démarche qualité de type « Plan-Do-Check-Act » et permet à chacun, de comprendre la nécessité de « s'auto-évaluer » afin de remettre en question ses pratiques, dans un contexte bienveillant.

### **Implication particulière dans un projet de médecine traditionnelle chinoise en collaboration avec le service de néphrologie et le Centre intégré de médecine chinoise du Groupe Hospitalier La Pitié-Salpêtrière.**

Depuis 2011, notre URC est particulièrement impliquée dans le champ de la recherche en médecine complémentaire et particulièrement en médecine traditionnelle chinoise (MTC). En effet, le Groupe hospitalier a accueilli, sur 2011-2012, 3 médecins chinois dans 3 services différents : obstétrique, néphrologie, et endocrinologie-métabolisme. Ces 3 médecins ont participé à l'élaboration ou au déroulement, voire initié et terminé pour l'un d'entre eux, 3 projets de recherche : (1) l'essai GAME portant sur l'acupuncture dans les douleurs pelviennes et lombaires de la femme enceinte ; (2) une recherche non interventionnelle intitulée Obésité et caractère « Zheng Xing » : contribution de la MTC à la caractérisation phénotypique des obésités ; (3) un essai thérapeutique sur une plante utilisée en MTC dans la néphropathie diabétique : essai SHEN. Concernant l'essai SHEN, celui-ci est le fruit d'une étroite collaboration entre l'AP-HP et la République populaire de Chine, dans le cadre d'un protocole d'accord en matière de MTC, entre l'administration d'état de la MTC et l'AP-HP. L'URC a élaboré, conjointement avec le service de néphrologie (Dr TOSTIVINT) et le centre intégré de médecine chinoise du GH (Pr. BAUMELOU, Dr BINGHAI LIU), la méthodologie et le plan d'analyse statistique de l'essai. Ces points ont été présentés et discutés avec nos homologues chinois lors d'une mission en Chine en octobre 2012. Cette mission a été très enrichissante sur le plan médical et scientifique car au-delà de la discussion des aspects méthodologiques du projet, nous avons pu visiter les services cliniques et discuter avec des homologues de l'URC pour échanger sur nos pratiques. Tout ceci permettra, nous l'espérons, de poursuivre des recherches de qualité dans le domaine de la MTC. Le projet SHEN a été soumis à l'appel d'offre de médecine complémentaire de l'AP-HP.

### **Activité sur les études**

Parmi les études à promotion AP-HP dont nous avons la charge cette année, 16 études ont été mises en place et 14 études se sont terminées (fin du suivi du dernier patient inclus).

Il est à souligner que l'URC est de plus en plus sollicitée par des collègues cliniciens pour la mise à disposition d'un TEC dans le cadre d'études non promues par l'AP-HP et que cette sollicitation risque de s'accroître suite à la promulgation de la loi Bertrand. Cette activité est très chronophage, tant sur le plan du recrutement des personnels que sur le plan du suivi des circuits financiers permettant de les embaucher. Néanmoins, elle nous semble s'inscrire dans nos missions, dans le cadre d'une facilitation de la mise en œuvre des recherches des investigateurs du groupe.

## DOSSIERS PRIORITAIRES EN 2013

### Développement de la démarche d'assurance qualité de l'URC

La réflexion entreprise par l'URC en 2012 sur le renforcement de l'assurance qualité des recherches qui nous sont confiées, en adéquation avec la démarche du DRCD, reste un projet phare pour 2013.

Nous avons déjà ces dernières années mis en place plusieurs groupes de travail afin de standardiser des procédures telles que la mise en place ou la clôture d'un centre, la création de CRF, etc.

Cette réflexion tout au long de l'année 2012 s'est enrichie de la collaboration de plusieurs membres du personnel de l'URC aux groupes de travail ou aux équipes du DRCD (réseau AQ, auditeurs internes au DRCD, GED, pharmacovigilance, ...).

Fort de ces interactions, notre ambition d'une meilleure efficacité de nos ARC, associée à l'amélioration de la connaissance et de la mise en œuvre des procédures du DRCD, a abouti à la création d'un groupe de travail interne d'assurance qualité et audit (AQA). Ce groupe, sub-divisé en 4 sous groupes, est encadré par deux de nos coordinatrices (Jessica Palmyre et Karine Martin) et mobilise une vingtaine de personnes de l'URC sur la base du volontariat.

La première mission de ce groupe de travail, en s'appuyant sur les expertises de l'ensemble des métiers représentés au sein de notre structure est de contribuer au recensement, à la mise à jour ou à la création des documents qualifiés internes de l'URC, ainsi qu'à l'homogénéisation et la standardisation des pratiques de nos ARC.

A plus long terme, nous ambitionnons de mener nos propres audits internes, aussi bien pour contrôler les pratiques de notre personnel que pour nous préparer aux audits du DRCD. Cette démarche d'assurance qualité nous permettra également d'améliorer la formation interne de nos ARC et d'ouvrir plus largement notre URC à l'accueil de stagiaires.

### Poursuite et développement des interactions entre l'URC et les 2 IHU (cardiométabolisme-ICAN et neurosciences-ICM)

Cf. page 90, « Le mot du responsable de l'URC ».

### Développement informatique d'une base locale de suivi des études.

En 2011, nous avons initié au sein de l'URC une réflexion sur la constitution d'une base locale de suivi des études, plus avancée que les outils que nous utilisons actuellement. Cette réflexion a porté sur les variables à intégrer dans cette base permettant à la fois un suivi du déroulement des études mais aussi un suivi de l'activité en adéquation avec le budget. Les données devant être ressaisies et non pas exportées, cette base, tout en étant assez complète sera restreinte aux informations réellement nécessaires. Son développement informatique est prévu pour l'année 2013, en espérant qu'elle soit opérationnelle avant la fin de l'année.

### Facilitation des circuits entre le bureau de la recherche clinique et l'URC

Cf. page 90, « Le mot du responsable de l'URC ».

### Appel d'offre « Médecines complémentaires »

Cette année l'AP-HP a proposé un appel d'offre interne portant sur les médecines complémentaires. Cet appel d'offre a connu un franc succès sur notre Groupe hospitalier avec le dépôt de 9 projets dans le domaine de l'acupuncture, l'hypnose, les plantes utilisées dans des spécialités médicales comme la néphrologie, la rhumatologie, l'hématologie, les troubles du sommeil, la psychiatrie ou la douleur. Cet appel d'offre a été l'occasion de nous ouvrir à des alternatives thérapeutiques qui ont toute leur place dans la prise en charge du patient mais qui souffrent malheureusement du manque d'évaluations méthodologiques de qualité de leur efficacité.

## ACTIONS ORIENTÉES GIRCI

Collaboration avec l'hôpital Foch (Dr BAUJAT) pour l'étude **ASED** (financement InCA).

Déploiement et coordination des TEC EMRC dans les hôpitaux hors AP-HP rattachés.

### PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2012

Ci-dessous, une sélection de huit publications particulièrement significatives :

1. Bachelot A, Chakhtoura Z, Plu-Bureau G, Coudert M, Coussieu C, Badachi Y, Dulon J, Charbit B, Touraine P; CAHLH study group. Influence of hormonal control on LH pulsatility and secretion in women with classical congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(4):499-505.
2. Béliard S, Coudert M, Valéro R, Charbonnier L, Duchêne E, Allaert FA, Bruckert É. Validation of a short food frequency questionnaire to evaluate nutritional lifestyles in hypercholesterolemic patients. *Ann Endocrinol (Paris).* 2012;73(6):523-9.
3. Brion A, Flamand M, Oudiette D, Voillery D, Golmard JL, Arnulf I. Sleep-related eating disorder versus sleepwalking: a controlled study. *Sleep Med.* 2012 Sep;13(8):1094-101.
4. Foltz V, Gandjbakhch F, Etchepare F, Rosenberg C, Tanguy ML, Rozenberg S, Bourgeois P, Fautrel B. Power Doppler ultrasound, but not low-field magnetic resonance imaging, predicts relapse and radiographic disease progression in rheumatoid arthritis patients with low levels of disease activity. *Arthritis Rheum.* 2012 Jan;64(1):67-76.
5. Gautier A, Godbout A, Grosheny C, Tejedor I, Coudert M, Courtilot C, Jublanc C, De Kerdanet M, Poirier JY, Riffaud L, Sainte-Rose C, Van Effenterre R, Brassier G, Bonnet F, Touraine P; Craniopharyngioma Study Group. Markers of recurrence and long-term morbidity in craniopharyngioma: a systematic analysis of 171 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1258-67.
6. Marja ska M, Lehéricy S, Valabrègue R, Popa T, Worbe Y, Russo M, Auerbach EJ, Grabli D, Bonnet C, Gallea C, Coudert M, Yahia-Cherif L, Vidailhet M, Meunier S. Brain dynamic neurochemical changes in dystonic patients: A magnetic resonance spectroscopy study. *Mov Disord.* 2012 Dec 12.
7. Mercadal L, Coudert M, Vassault A, Pieroni L, Debure A, Ouziala M, Depreunef H, Fumeron C, Servais A, Bassilios N, Bécart J, Assogba U, Allouache M, Bouali B, Luong N, Dousseaux MP, Tezenas du Montcel S, Deray G. L-Carnitine Treatment in Incident Hemodialysis Patients: The Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled CARNIDIAL trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Nov;7(11):1836-42.
8. Tezenas du Montcel S, Charles P, Goizet C, Marelli C, Ribai P, Vincitorio CM, Anheim M, Guyant-Maréchal L, Le Bayon A, Vandenberghe N, Tchikviladzé M, Devos D, Le Ber I, N'Guyen K, Cazeneuve C, Tallaksen C, Stevanin G, Brice A, Durr A. Factors influencing progression in autosomal dominant cerebellar ataxia and spastic paraplegia. *Arch Neurol.* 2012;69(4):500-8.

### Hôpitaux AP-HP rattachés

- > Saint-Antoine
- > Rothschild
- > Tenon
- > Trousseau - La Roche-Guyon

### Hôpitaux hors AP-HP rattachés

- > Centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts (CHNO)
- > Groupe hospitalier Diaconesses – Croix Saint-Simon

**Responsable :** Pr. Tabassome SIMON

**PH :** Dr Raphaël SERREAU

**Localisation :** Hôpital Saint-Antoine

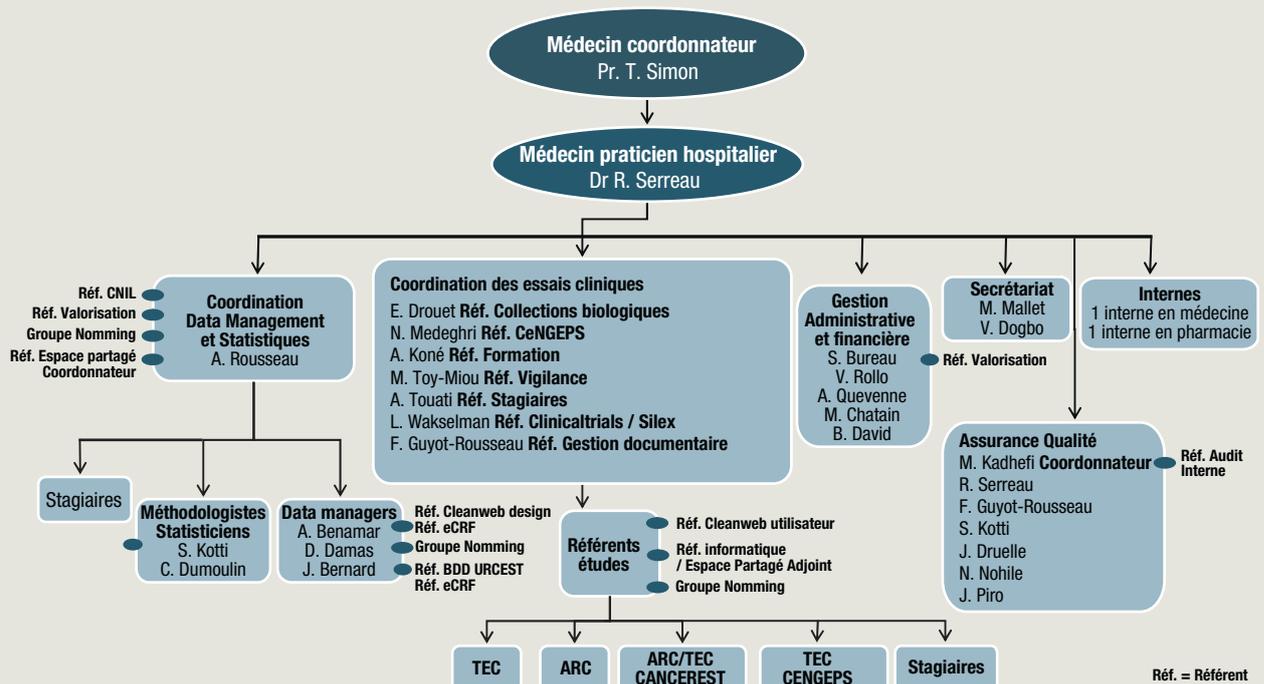
### Organisation en 9 sections :

- Méthodologie/data-management/biostatistiques ;
- Technico-réglementaire ;
- Formation/enseignement ;
- Communication/information ;
- Organisation et suivi de la recherche institutionnelle ;
- Essais industriels (CeNGEPS) ;
- Etudes en cancérologie (en partenariat avec CancerEst) ;
- Gestion administrative et financière de la recherche clinique sur le GH ;
- Assurance Qualité.

### Moyens humains :

Pour mener à bien la croissance constante de l'activité, le personnel de l'URC-Est est passé de 3 en 2002 à 90 en 2012. Les effectifs sont à ce jour répartis comme suit :

- 16 personnes constituent le personnel d'encadrement et de gestion : 2 personnels médicaux (1 PU-PH, 1 PH), 8 coordonnateurs dont 7 coordonnateurs d'études cliniques (CEC) et 1 coordonnateur-assurance qualité, 1 méthodologiste-biostatisticienne, 5 administratifs ;
- 2 secrétaires médicales ;
- 51 attachés de recherche clinique (ARC) et techniciens d'études cliniques (TEC), dont 21 seniors et 30 juniors ;
- 3 data managers ;
- 9 ingénieurs d'étude et de recherche ;
- 4 TEC labo ;
- 5 TEC et ARC en apprentissage (licence professionnelle métiers de la recherche clinique).



Grâce au travail et au dynamisme de l'ensemble du personnel, notre mission d'aide sur les différentes étapes de la recherche clinique a pu être poursuivie pour les médecins et leurs collaborateurs du GH Hôpitaux universitaires Est parisien (GH HUEP), les deux hôpitaux hors AP-HP (CHNO des Quinze-Vingts et le GH Diaconesses-Croix Saint-Simon).

Durant l'année 2012, la mutualisation du personnel a permis le suivi de 194 études, dont la majorité (158 études, soit 81%) sont multicentriques à l'échelle nationale ou internationale. Pour les études en cancérologie, une thématique forte de notre GH, 45 agents (23 ETP) ont aidé à l'inclusion de 3 238 patients et au suivi de 4 615 patients en 2012.

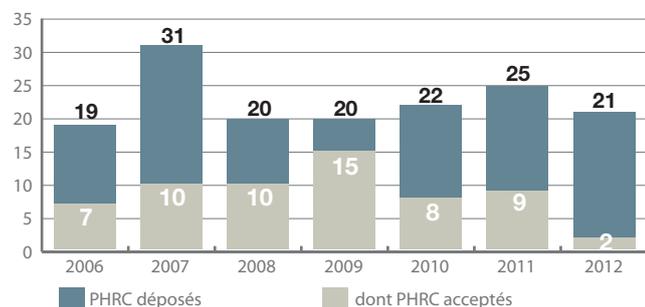
Parallèlement, nous avons développé des séminaires, en collaboration avec le personnel du centre de recherche clinique de l'est Parisien (CRC-EST), pour la formation à la recherche, du personnel paramédical dans les différents hôpitaux des GH, pour les aider à répondre à l'appel d'offre PHRIP. Nous avons également poursuivi la formation des médecins, ainsi que l'encadrement au sein de l'URC-Est des internes en médecine et en pharmacie, des étudiants de master et de nombreux TEC et ARC, et des étudiants en licence professionnelle des métiers de la recherche clinique.

La licence professionnelle, créée en 2009 par la coordinatrice de l'URC-Est au sein de l'université Pierre et Marie Curie, permet, en effet, à des étudiants de niveau L3 d'alterner une formation théorique à la recherche clinique et un apprentissage pratique au sein des structures de recherche clinique publiques et privées en partenariat avec le LEEM-Apprentissage. Les résultats des projets tutorés des étudiants en apprentissage à l'URC-Est, sont présentés au DRCD, et ont permis d'améliorer des POS internes de l'URC-EST pour l'assurance qualité, la modification des fiches de déclarations des déviations et événements indésirables graves (EIG) survenus dans les essais. Pour l'année universitaire 2012-2013, 8 étudiants sont actuellement en apprentissage dans les hôpitaux de l'AP-HP et hors AP-HP au sein du GIRCI Ile-de-France (URC-Est, URC Henri-Mondor, Hôpital Necker, Hôpital Foch), les autres étudiants sont apprentis dans des organismes privés ou associatifs.

Enfin, la plate-forme de recherche clinique, composant les trois structures complémentaires URC-CRC-CRB, permet la mise à disposition, au sein des hôpitaux du GH HUEP et du Groupe hospitalier Diaconesses – Croix Saint-Simon (hors APHP), un formidable outil pour le développement de la recherche clinique permettant une synergie complémentaire et efficiente entre les structures avec un comité de pilotage unique et une assurance qualité mutualisée.

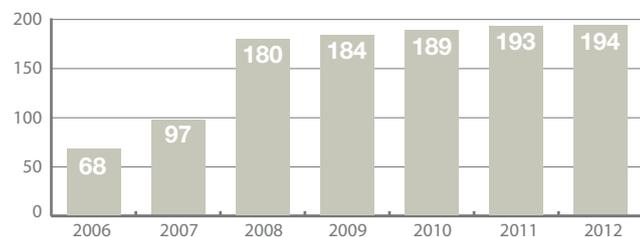
## CHIFFRES CLEFS

### Evolution du nombre de PHRC déposés et acceptés

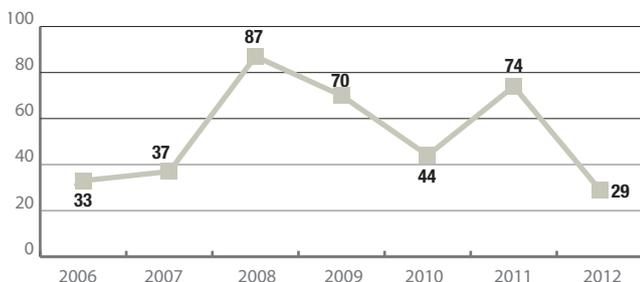


Le ratio des PHRC acceptés sur déposés est en moyenne de 39% entre 2006 et 2012.

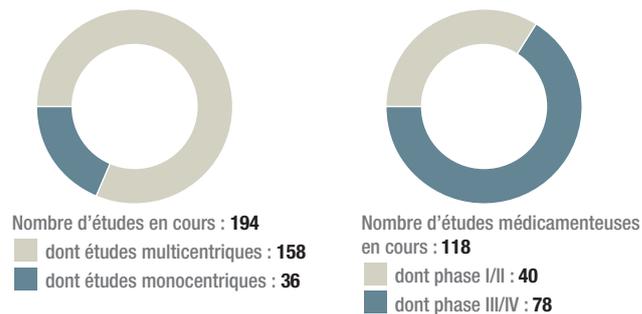
### Evolution du nombre d'études suivies par l'URC, tous promoteurs confondus



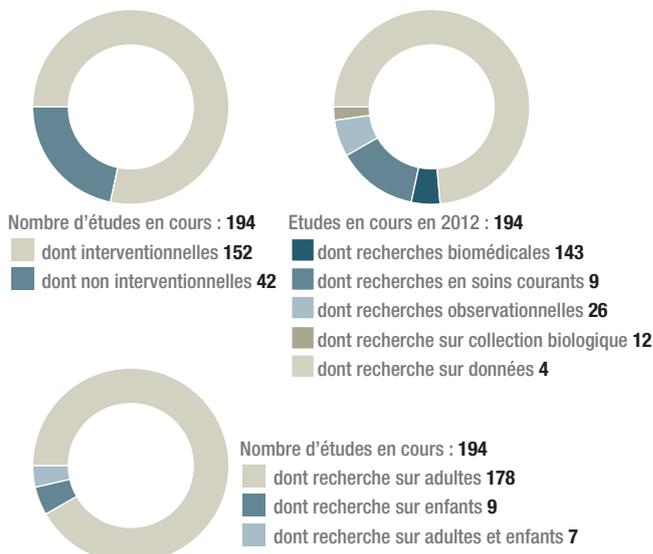
### Nombre d'études nouvelles



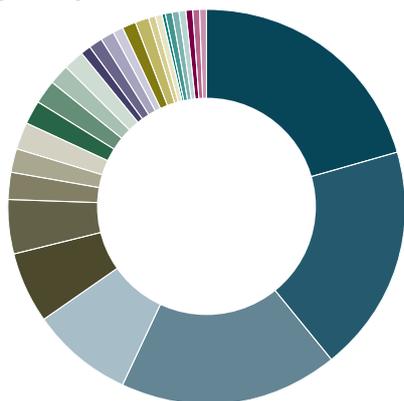
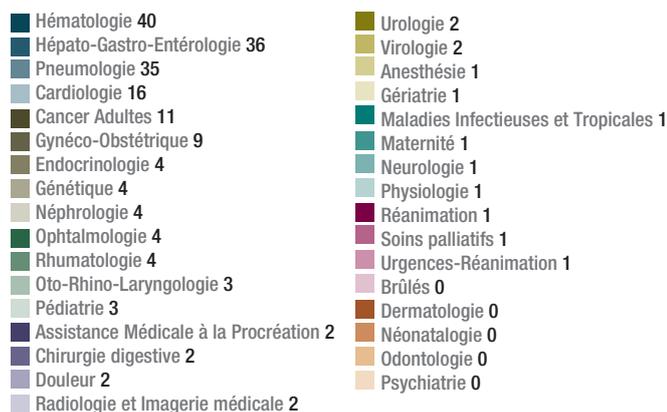
### Nombre d'études suivies par l'URC en 2012, tous promoteurs confondus



- **Essais médicamenteux** : Parmi les 194 études en cours en 2012, 118 études (61%) sont des essais médicamenteux. Parmi ces 118 essais médicamenteux, 3 (2,5%) sont de phase I, **36 (30,5%) de phase II**, **75 (63,6%) de phase III**, et 4 (3,4%) de phase IV.
- **Etudes multicentriques** : Parmi les 194 études en cours en 2012, **158 (81,4 %) sont multicentriques** et 36 (18,5 %) sont monocentriques.



## Nombre d'études en cours en 2012

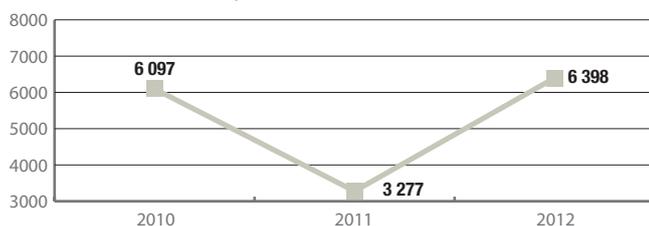


## Nombre de patients inclus et de centres recruteurs dans les études suivies par l'URC

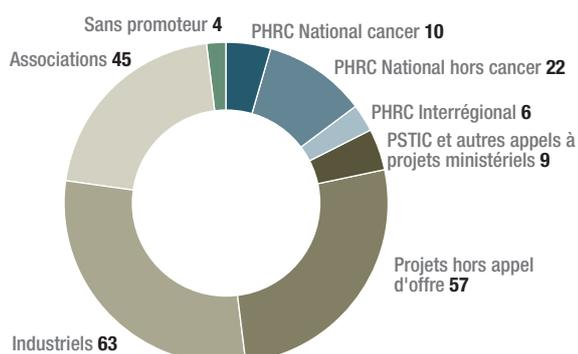
6 398 patients ont été inclus en 2012 sur un total de 32 495 patients inclus dans l'ensemble des essais en cours.

	Nombre de patients inclus	Nombre de centres recruteurs
Etudes institutionnelles	2 994	264
Etudes Cancer (financement DGOS/GIRCI)	3 184 (dont 356 DGOS/GIRCI)	12 centres du GH ont des TEC DGOS/GIRCI
Etudes industrielles (financement CeNGEPS/GIRCI)	220	14 centres

## Evolution du nombre de patients inclus dans l'année



## Nombre d'études en cours par type de financement en 2012



## En conclusion, sur 194 études en cours en 2012, la moitié est à promotion AP-HP.

Les études sont majoritairement interventionnelles de type recherche biomédicale (RBM), 118 (61%) sont des essais médicamenteux, dont 40 (33%) sont des essais de phases précoces I/II et 74 (64%) sont des essais de phase III.

Enfin, il est à noter que la quasi-totalité des services des GH sont impliqués dans au moins un essai clinique.

## RECHERCHES PHARES EN 2012

**ICECUB II** (Recherche en soins courants - Investigateur coordonnateur : Pr. B. GUIDET - Saint Antoine). Un essai randomisé évaluant l'impact de directives pour l'admission en réanimation de personnes âgées à partir des urgences sur la mortalité. Elle fait suite à une première étude observationnelle ICE-CUB1 (PHRC AOR 03 035) qui a fait l'objet de plusieurs publications en 2009 et 2012. Deux structures de la plate-forme de recherche clinique (URC-EST, CRC-EST) sont impliquées dans l'essai ICECUB II actuellement en cours d'inclusion dans 46 centres français.

**NOTEGS** (PHRC National 2010 - Investigateur coordonnateur : Pr. R. ROUZIER - Tenon/Curie). L'étude a pour objectif d'évaluer la fiabilité de l'utilisation combinée de deux tests prédictifs du statut des ganglions non sentinelles en cas d'envahissement du ganglion sentinelle métastatique. Les inclusions sont en cours, 1 842 inclus à ce jour, dans plus de 50 centres en France.

**FAST-MI 2005 et FAST-MI 2010** (Investigateurs coordonnateurs : Pr. T. SIMON [Saint-Antoine], Pr. N. DANCHIN [HEGP]). Ces deux études ont pour objectif d'évaluer les pratiques de prise en charge dans le « monde réel » des patients avec un infarctus du myocarde et de mesurer leur impact sur le pronostic à court, moyen et long terme. Leur suivi pour chaque étude, prévu pour un minimum de 10 ans, est en cours. Ces deux études ont fait l'objet de nombreuses communications lors de congrès internationaux et de publications (New England, Lancet, JAMA, Circulation, Eur Heart J, ..), dont un article dans le JAMA en 2012.

**EURONET-PHLC1** (PHRC National 2007 - Investigateur coordonnateur : Pr. J. LANDMAN-PARKER - Trousseau). Première recherche biomédicale européenne portant sur les stratégies thérapeutiques dans le lymphome de Hodgkin de l'enfant et de l'adolescent. Cette étude est réalisée dans 11 pays, l'AP-HP étant le promoteur pour la France. Le rythme d'inclusion en France a été largement supérieur au rythme prévu (473 patients ont été inclus au lieu des 350 patients attendus, ce qui a permis de conforter la position de la France dans la réalisation d'essais de cette envergure en oncologie pédiatrique). Les résultats sont attendus pour 2013.

**GEMRITUX** (PHRC 2010 - Investigateur coordonnateur : Dr K. DAHAN et Pr. P. RONCO - Tenon) est une étude randomisée évaluant l'intérêt d'un anticorps monoclonal (rituximab) dans le traitement des glomérulonéphrites extramembraneuses idiopathiques. L'essai est en cours d'inclusion dans 29 centres en France. Les résultats sont attendus pour 2015.

## FAITS MARQUANTS EN 2012

### 1 - RENFORCEMENT DE LA DYNAMIQUE DE LA RECHERCHE CLINIQUE SUR LE GH :

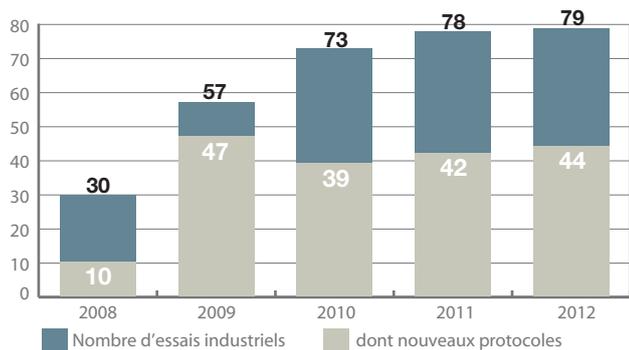
#### a) Etudes en cancérologie :

Le nombre d'inclus dans les essais cliniques institutionnels et industriels en cancérologie continue d'augmenter avec une forte croissance entre 2003 et 2012 :

- 3 184 patients nouveaux ont été inclus et 4 655 ont été suivis dans 161 protocoles durant l'année 2012 ;
- Pour les études institutionnelles en cancérologie, le financement INCA/DGOS a permis de mutualiser 4 ETP de TEC dans 12 services (Saint-Antoine [6], Tenon [5], Trousseau [1]) pour aide aux investigateurs sur 69 protocoles.

## b) Essais industriels (CeNGEPS) :

Cette activité est en constante augmentation depuis sa création en 2008, passant de 30 essais en 2008 à 79 en 2012 (soit +163%). Pour l'année 2012, l'activité a concerné 79 essais actifs de phase I, II, III dont 44 nouveaux protocoles, pour 33 promoteurs industriels.



Le financement apporté par le CeNGEPS a permis la mutualisation de 5 ETP de TEC pour le « screening » et les inclusions de patients dans 14 services au sein de plusieurs hôpitaux de l'AP-HP et hors AP-HP : Saint-Antoine (n=7), Tenon (3), HEGP (1), CHNO des Quinze-Vingts (1), Diaconesses-Croix Saint-Simon(1) et Institut Mutualiste Montsouris (1). Cette activité a été poursuivie, grâce à des conventions spécifiques, en mutualisant des TEC pour le suivi de 46 essais dans 7 services du GH.

## c) Etudes en périnatalogie :

Un contrat de recherche clinique (CRC) a été obtenu en 2012 sur l'évaluation de la présence des contaminants dans le lait maternel (Investigateur : Dr R. SERREAU, Saint-Antoine), une thématique soutenue par l'ARS Ile-de-France.

## d) Etudes élaborées par le personnel paramédical (PHRIP) :

La collaboration URC-Est et CRC-Est a été importante sur l'élaboration de 4 projets de recherche déposés par les services de 3 hôpitaux du GH (Tenon [2], Trousseau [1], Saint-Antoine [1]). Parmi eux, l'essai randomisé **HYPTENS** dans la prise en charge des douleurs neuropathiques périphériques a été accepté à l'appel d'offres PHRIP 2012.

## 2 - FORMATIONS ET ANIMATIONS DE LA RECHERCHE CLINIQUE :

### a) Animation et formation de la plateforme Recherche clinique

Des staffs réunissant l'ensemble du personnel de la plateforme (URC-Est, CRC-Est et CRB) ont lieu tous les deux mois environ, pour revoir les bilans d'activité de chaque structure et leur synergie, harmoniser si besoin l'assurance qualité et s'assurer de la diffusion des informations pertinentes au bon fonctionnement de la plateforme. Des formations médicales et paramédicales ont lieu tous les deux mois environ pour l'ensemble de l'équipe.

### b) Séminaires et formations méthodologiques en recherche clinique :

Organisation de consultations de méthodologie dédiées aux PHRC dans plusieurs hôpitaux et ouvertes à tous.

Organisation de deux séminaires de formation en recherche clinique pour le personnel paramédical en collaboration avec les IDE et médecin du CRC. Cette formation a été un succès avec entre autre l'obtention d'un PHRIP en 2012.

**c) Formation professionnelle aux différents métiers de la recherche (TEC, ARC, data, CEC) :** 19 stagiaires ont été formés à l'URC-Est durant l'année 2012.

### d) Formations universitaires :

Trois formations universitaires sont délivrées par l'université Pierre et Marie Curie (UPMC) et coordonnées par le responsable de l'URC :

1. DIU-FIEC : Formation des investigateurs aux essais cliniques, avec 50 médecins, pharmaciens ou doctorants formés par an en Ile-de-France ;
2. Licence professionnelle (L3) des métiers de la recherche clinique en collaboration avec le Leem-Apprentissage ;

3. DIU-FARC-TEC : Formation Attachés de recherche clinique – Techniciens d'étude clinique (76 étudiants/par an en Ile-de-France).

## e) Site internet – appels d'offres

Mise à jour du site internet de l'URC : <http://www.urcest.chusa.upmc.fr/> (4 850 inscrits sur le site).

Mise à jour d'une base regroupant les appels d'offres publics ou privés en recherche clinique. Le site permet d'informer en temps réel et de manière pro-active les équipes, médecins et paramédicaux concernés des 7 hôpitaux, sur tous les appels d'offres, bourses et prix pouvant les concerner.

## 3 - DÉMARCHE QUALITÉ :

- Former et sensibiliser le personnel de l'URC et de la plateforme à la démarche qualité ;
- Formation du personnel et mise en place des procédures DRCD ;
- Elaboration et mise à jour de procédures internes ;
- Formation : dans le cadre de la licence Pro MRC, un projet tutoré dédié à l'assurance qualité est actuellement en cours à l'URC-Est.

## 4 - COLLABORATIONS AVEC DES SOCIÉTÉS SAVANTES (cardiologie, pneumologie, pédiatrie) :

Exemples : organisation et coordination logistique de 15 registres promus par la Société française de cardiologie : FAST-MI 2005 (3 750 patients ; syndrome coronaire aigu), FAST-MI 2010 (4 169 patients ; syndrome coronaire aigu), KaRen (Essai franco-suédois (375 patients ; échographie cardiaque), INDIQCARD (263 patients ; syndrome coronaire aigu), ODIN (3 250 patients ; insuffisance cardiaque), ONACI (801 137 patients ; actes de cathétérismes cardiaques), REMY (759 patients inclus ; myocardio-pathies hypertrophiques), STIDEFIX (134 639 patients, rythme-stimulation), STENT FOR LIFE (454 patients ; syndrome coronaire aigu), OFSETT (127 patients, Tako-Tsubo), ARVA (434 patients, anticoagulants et valves), E2T3A (1 387 patients, anévrismes de l'aorte abdominale), PH-HF (67 patients, insuffisance cardiaque), OMAGA 2 (37 patients ; grippe et myocardite), CASSANDRE (319 patients ; syndrome coronaire aigu), AMYLO-STUDY (84 patients ; amylose et cardiopathies ischémiques).

## 5 - PARTENARIATS MULTIPLES AVEC D'AUTRES STRUCTURES DE RECHERCHE :

- a) En France : Inserm, CNRS, ANRS, ANSES.
- b) A l'étranger : collaborations avec des universités européennes et américaines pour les études :
  - EURONET : Université de Leipzig (PHRC 2007-2010 AOM 07235) ;
  - Neo 2 (Cleveland clinic foundation – Etats-Unis) ;
  - FAST-MI : L. Lind (Uppsala University, Suède), A. Maitland Van der Zee (Université de Utrecht, Pays-Bas), P. Talmud (Université de Londres, Royaume-Uni), M. Sabbatine (Harvard Medical School, Etats-Unis) ;
  - KaRen : C. LINDA (Karolinska University, Suède) ;

## DOSSIERS PRIORITAIRES EN 2013

### 1 - Poursuite des actions qui ont fait la preuve de leur efficacité :

- > développement de la formation à la recherche clinique pour le personnel médical et paramédical ;
- > communication ciblée vis-à-vis de la communauté médicale et paramédicale des hôpitaux rattachés à l'URC-Est ;
- > mutualisation du personnel dédié à la recherche clinique ;
- > collaboration active avec les administrations hospitalières du GH.

### 2 - Projets prioritaires :

- > aménager de nouveaux locaux pour la plateforme de recherche clinique ;
- > poursuivre et améliorer la démarche-qualité ;
- > développer les collaborations entre les structures complémentaires du GH : URC-CRC-CRB.

## ACTIONS ORIENTÉES GIRCI

L'URC-Est collabore étroitement avec les médecins-chercheurs du GH Diaconesses - Croix Saint-Simon et le CHNO des Quinze-Vingts (établissements hors AP-HP).

Les Objectifs de la collaboration URC – établissements hors AP-HP :

- promouvoir les études institutionnelles ;
- améliorer le recrutement et le suivi des patients dans les études ;
- assurer la formation des médecins et de l'équipe paramédicale à la recherche clinique ;
- informer en temps réel et de manière pro-active les investigateurs et les équipes paramédicales sur les appels à projets de recherche clinique par une communication ciblée.

Ainsi, l'aide apportée par l'URC en 2012 s'est déclinée sur :

- 1) l'organisation de deux séminaires destinés aux médecins et au personnel paramédical ;
- 2) la diffusion des informations sur la recherche clinique en temps réel ;
- 3) le soutien et les conseils méthodologiques pour des protocoles (appel à projets PHRC et projets hors appels d'offres) ;
- 4) la mutualisation du personnel recherche de l'URC pour aider au recrutement et au suivi des patients pour 7 protocoles ;
- 5) la mise à disposition des procédures dans le cadre d'une activité d'assurance qualité, permettant au monitoring des études d'être conforme aux bonnes pratiques cliniques (BPC), en particulier sur la notification des événements indésirables graves (EIG).

## PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2012

Un total de 23 publications a été réalisé. Ci-dessous, une sélection de 10 publications particulièrement significatives :

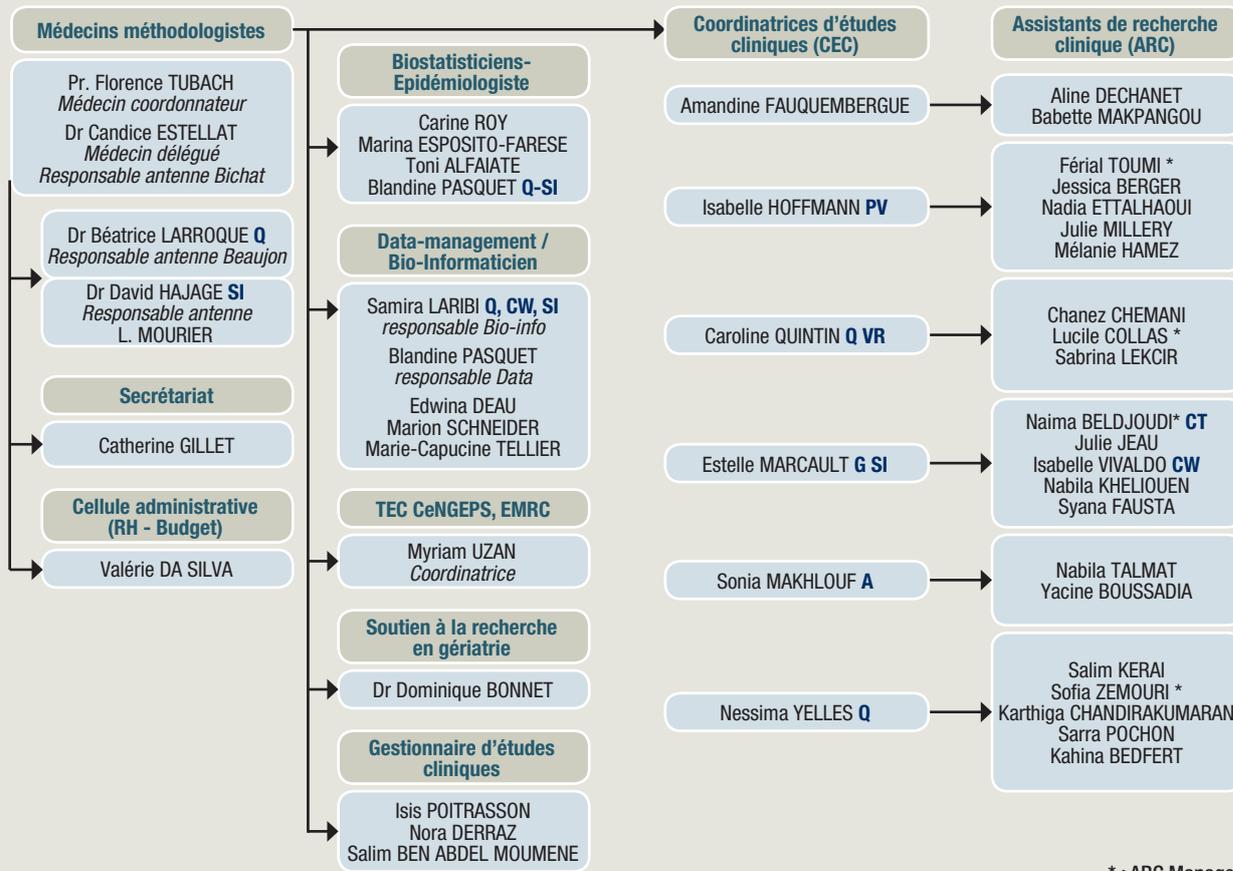
1. Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Guéret P, Blanchard D, Khalife K, Goldstein P, Cattan S, Vaur L, Cambou JP, Ferrières J, Danchin N; FAST MI Investigators. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2012;308:998-1006.
2. Sokol H, Beaugerie L, Maynadié M, Laharie D, Dupas JL, Flourié B, Lerebours E, Peyrin-Biroulet L, Allez M, Simon T, Carrat F, Brousse N; CESAME Study Group. Excess primary intestinal lymphoproliferative disorders in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 ;18:2063-71.
3. Boumendil A, Angus DC, Guitonneau AL, Menn AM, Ginsburg C, Takun K, Davido A, Masmoudi R, Doumenc B, Pateron D, Garrouste-Orgeas M, Somme D, Simon T, Aegerter P, Guidet B; ICE-CUB study group. Variability of intensive care admission decisions for the very elderly. *PLoS One*. 2012;7:e34387.
4. Fauroux B, Pepin JL, Boelle PY, Cracowski C, Murriss-Espin M, Nove-Josserand R, Stremier N, Simon T, Burgel PR. Sleep quality and nocturnal hypoxaemia and hypercapnia in children and young adults with cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2012;97:960-6.
5. T. Simon, S. Taleb, N. Danchin, L. Laurans, B. Rousseau, S. Cattan, JM Montely, O. Dubourg, A. Tedgui, S. Kotti, Z. Mallat Circulating levels of Interleukin-17 and cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction *Eur Heart J*. 2012.
6. Verstuyft C, Delavenne X, Rousseau A, Robert A, Tod M, Diquet B, Lebot M, Jaillon P, Becquemont L. A pharmacokinetic-pharmacodynamic model for predicting the impact of CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms on flutidione and acenocoumarol during induction therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2012 ;51:41-53.
7. Aissaoui N, Puymirat E, Tabone X, Charbonnier B, Schiele F, Lefèvre T, Durand E, Blanchard D, Simon T, Cambou JP, Danchin N. Improved outcome of cardiogenic shock at the acute stage of myocardial infarction: a report from the USIK 1995, USIC 2000, and FAST-MI French Nationwide Registries *Eur Heart J*. 2012;33:2535-2543
8. L. Lind, T. Simon, L. Johansson, S. Kotti, T. Hanssen, J. Machecourt, E. Ninio, A. Tedgui, N. Danchin, H. Ahlstrom, Z. Mallat Circulating levels of secretory and lipoprotein-associated phospholipase A2 activities: relation to atherosclerotic plaques and future all-cause mortality *Eur Heart J*. 2012;33:2946-2954
9. E. Puymirat, G. Taldir, N. Aissaoui, G. Lemesle, L. Lorgis, T. Cuisset, P. Bourlard, B. Maillier, G. Ducrocq, J. Ferrières, T. Simon, N. Danchin Use of Invasive Strategy in Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Is a Major Determinant of Improved Long-Term Survival. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:893-902
10. Blanchon S, Legendre M, Copin B, Duquesnoy P, Montantin G, Kott E, Dastot F, Jeanson L, Cachanado M, Rousseau A, Papon JF, Beydon N, Brouard J, Crestani B, Deschildre A, Désir J, Dollfus H, Leheup B, Tamalet A, Thumerelle C, Vojtek AM, Escalier D, Coste A, de Blic J, Clément A, Escudier E, Amselem S. Delineation of CCDC39/CCDC40 mutation spectrum and associated phenotypes in primary ciliary dyskinesia. *J Med Genet*. 2012;49:410-6

**Responsable :** Pr. Florence TUBACH

**Adjoint :** Dr Candice ESTELLAT

**Localisation :** Hôpital Bichat, Hôpital Beaujon, Hôpital Louis Mourier

## Organigramme :



\* : ARC Manager

Référents : Q qualité - VR veille réglementaire - PV pharmaco-vigilance - SI Systeme d'information - CT Clinical Trials - CW CleanWeb - G GEC - A Audit DRCD

## Organisation :

L'URC est structurée en pôles :

- un pôle **conception de projets**, composé des méthodologistes et statisticiens pour la conception des protocoles, des coordonnateurs d'essais cliniques (CEC) et du cadre administratif pour le cadre réglementaire et l'estimation des budgets ;
- un pôle **gestion d'études** (instruction et mise en œuvre), composé des CEC, techniciens d'études cliniques (TEC), attachés de recherche clinique (ARC), gestionnaires d'études cliniques (GEC), cadre administratif et les médecins responsables de l'URC et des antennes pour la mise en place et le suivi des études ;
- un pôle **traitement de l'information** comprenant les méthodologistes, bio-informaticiens, data managers et bio-statisticiens.

Notre organisation est de type pyramidal. Le médecin coordonnateur, le médecin délégué et les responsables des antennes constituent le comité de pilotage et encadrent :

- les CEC, secondées si besoin par des ARC managers, qui eux-mêmes encadrent TEC, ARC et GEC travaillant sur les projets qu'ils coordonnent ;
- les bio-statisticiens, datamanagers et bio-informaticiens avec un encadrement des juniors par les seniors.

**L'homogénéisation et la standardisation des pratiques** sont facilitées par l'existence de procédures communes, de réunions régulières d'harmonisation et de nombreuses fonctions transversales avec des référents identifiés (référents pharmacovigilance, assurance qualité, veille réglementaire, audit DRCD, GEC, système d'information, clinicaltrials.gov, eCRF Cleanweb).

#### Moyens humains :

L'équipe de l'URC se compose au 31/12/2012 de **88 personnes** (correspondant à 68,1 équivalents temps plein [ETP]), financées en grande majorité sur les budgets des études. Huit personnes sont en CDI ou titulaires.

Ces 68,1 ETP se répartissent en 1,8 ETP de personnel médical (1 médecin délégué et 4 médecins d'études cliniques recrutés à temps partiel sur projets) et 66,3 ETP de personnel non médical correspondant à 1 cadre administratif, 6 CEC, 23 ARC, 3 GEC, 41 TEC, 2 bio-informaticiens, 4 biostatisticiens-épidémiologistes, 1 data manager, 2 techniciens de laboratoire. S'ajoutent à cette équipe, 3 médecins méthodologistes et une secrétaire, financés par les hôpitaux et pour certains par l'université, et contribuant pour une part de leur activité à la bonne marche de l'URC (responsabilité de l'URC ou d'antennes de l'URC).

#### Moyens matériels :

Les locaux de l'URC sont mis à disposition par les hôpitaux qui lui sont rattachés : 220 m<sup>2</sup> à Bichat, 70 m<sup>2</sup> à Beaujon et 30 m<sup>2</sup> à Louis Mourier.

Nous avons continué en 2012 de mettre à la disposition de tous les porteurs de projets les moyens et les compétences nécessaires à la bonne réalisation des études de recherche clinique. La mutualisation des moyens a permis le suivi de 176 études couvrant la majorité des spécialités médicales représentées dans le GH Hôpitaux universitaires Paris Nord Val de Seine (HUPNVS). Notre implantation au sein des sites du GH les plus actifs en termes de recherche clinique (Bichat, Beaujon et Louis-Mourier) offre une proximité maximale avec les investigateurs et favorise les interactions.

Témoin de notre attractivité, nous apportons également notre savoir-faire à des investigateurs coordonnateurs extérieurs au GH (16% des études), qu'ils soient ou non AP-HP.

Nous poursuivons notre engagement pour la formation à la recherche. Les médecins méthodologistes mais également les CEC, les biostatisticiens et les bio-informaticiens sont impliqués dans des enseignements, encadrent des stagiaires et/ou des projets tutorés. Nous participons également, via l'accompagnement des porteurs de projets (médecins, infirmiers ou para-médicaux), à la formation par la recherche du personnel hospitalier.

Toute notre équipe est à présent engagée dans une démarche qualité. La rédaction de procédures internes a permis à chacun de s'interroger sur ses pratiques et d'identifier des pistes d'amélioration continue de la qualité.

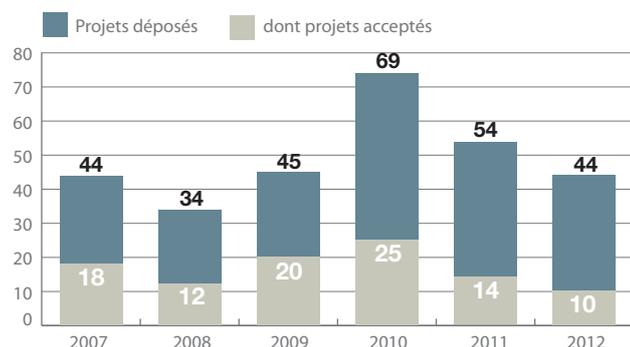
Cet engagement dans la formation et dans la démarche qualité, mais aussi les nombreuses interactions entre métiers, la participation aux étapes de discussion en amont des projets et tout au long de leur réalisation, la diversité des thématiques abordées et des tâches à accomplir font qu'au fil des années, l'URC Paris Nord a réussi à constituer et à fidéliser une équipe soudée, aux compétences solides et complémentaires.

L'ensemble des forces de soutien à la recherche clinique (CIC plurithématique, CIC Epidémiologie clinique, CRB, département d'épidémiologie et recherche clinique et service de biostatistique), rassemblé au sein du pôle Santé publique, recherche clinique et information médicale (SPRIM), dirigé par le Pr. Florence TUBACH, permet, avec l'URC, d'apporter une offre complète de soutien à la recherche clinique pour les médecins et chercheurs du GH.

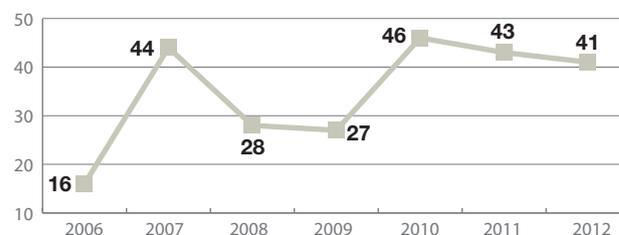
## CHIFFRES CLEFS

NB : les chiffres ci-dessous, ne prennent plus en compte, à partir de 2011, les données de l'antenne Robert Debré. Celle-ci, suite à la création du GH Hôpital universitaire Robert Debré, constitue à présent une URC à part entière.

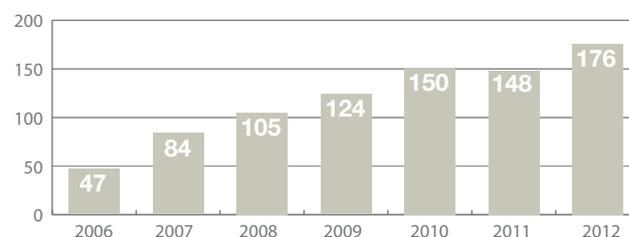
Evolution du nombre de PHRC nationaux, interrégionaux, PREQHOS/PREPS et PHRIIP, déposés et acceptés (2007-2012)



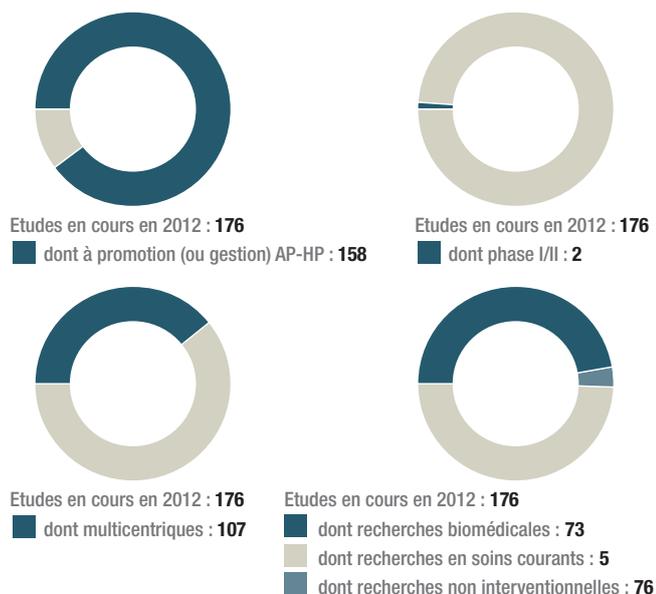
Evolution du nombre de nouvelles études suivies par l'URC



Evolution du nombre d'études suivies par l'URC

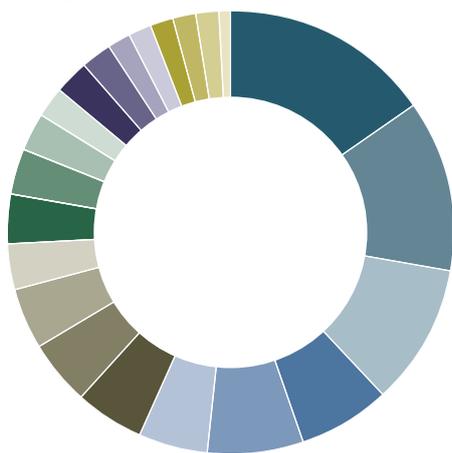
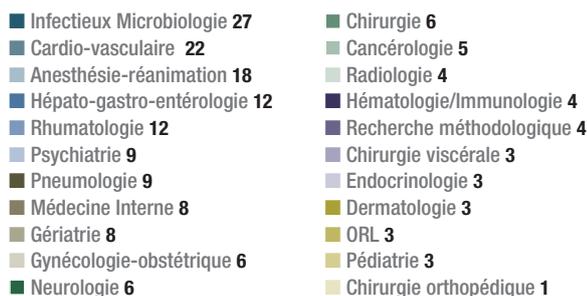


## Nombre d'études suivies par l'URC en 2012, tous promoteurs confondus



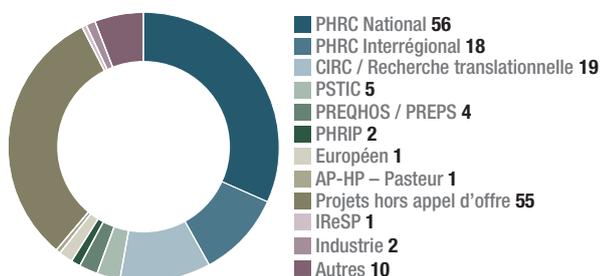
## Nombre de patient inclus en 2012 dans les essais suivis par l'URC, tous promoteurs confondus : 4 473

## Nombre d'études en cours en 2012 par thématique principale de recherche\*



\* Une étude peut avoir trait à plusieurs thématiques. Seule la thématique principale est présentée ici.

## Nombre de projets par type de financement



## RECHERCHES PHARES EN 2012

**DAVASAB** (PHRC 2010, B. FANTIN). Essai randomisé multicentrique daptomycine versus vancomycine dans le traitement des bactériémies nosocomiales ou liées aux soins à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline. L'objectif principal est d'étudier l'efficacité de la Daptomycine comparée à la vancomycine sur la stérilisation des hémocultures à 72 heures. Les inclusions des 318 patients attendus sur 15 centres ont démarré en 2012.

**Optimisation des dépenses de santé en chirurgie lourde** : impact d'une approche pronostique mixte, clinique et ethnographique, dans le modèle de la chirurgie hépatique (PHRC 2011, O. FARGES). Etude prospective multicentrique, non interventionnelle. L'objectif est de réduire la durée de séjour (DS) après chirurgie hépatique et évaluer l'impact de cette réduction au niveau national. 2 600 patients sont attendus sur 13 centres. L'étude a démarré en septembre 2012.

**MACAP** (PHRC 2009, A. BOSQUET) Etude observationnelle transversale de validation d'instruments de mesure des capacités décisionnelles (120 patients atteints de maladie d'Alzheimer et 30 témoins sains) et d'étude de ses déterminants (200 sujets atteints de maladie d'Alzheimer et 50 témoins). Cette étude permettra d'améliorer la compréhension des processus cognitifs intervenant dans les capacités décisionnelles et de disposer d'outils validés d'évaluation de ces capacités. Les inclusions et les suivis se sont terminés en 2012, l'analyse sera effectuée courant 2013.

**VOYAG-R** (PHRC 2011, S. MATHERON) Etude de cohorte prospective, multicentrique, observationnelle mesurant le taux d'acquisition d'entérobactéries multirésistantes chez des personnes revenant d'un séjour en zone tropicale. Les 750 sujets prévus ont été inclus en 1 an (dernière inclusion en février 2013) dans 6 centres de vaccinations internationales et plus de 80% ont pu être suivis à leur retour de voyage. Il s'agit de la première étude de cette ampleur réalisée autour de ce phénomène et les premières publications sont prévues pour 2013.

**HUMERUS** (PHRC 2010, P. BOYER) Essai contrôlé randomisé multicentrique en ouvert comparant l'efficacité sur la fonction de l'épaule à 12 mois de l'utilisation de clous antérogrades ou de plaques dans le traitement des fractures de l'extrémité supérieure de l'humérus. Ces deux techniques sont couramment utilisées sans qu'il y ait à l'heure actuelle de données avec un niveau de preuve suffisant pour déterminer si l'une est supérieure à l'autre. Les 84 inclusions attendues dans cette étude ont démarré en février 2012 et suivent à ce jour la courbe des inclusions théoriques attendues.

## FAITS MARQUANTS EN 2012

**Labellisation de 2 DHU** dans lesquels l'URC est impliquée en tant que partenaire : **Risks in Pregnancy** (F. GOFFINET) et **FIRE : Fibrosis Inflammation, Remodeling in cardiovascular, respiratory and renal diseases** (B. CRESTANI, G. STEG et E. DAUGAS).

**Obtention de 18 projets à financement ministériel ou académique** : 6 PHRC Nationaux, 2 PHRC Interrégionaux, 1 PREPS, 1 PHRIP, 6 CIRC, 1 ANSM et 1 FP7.

**Forte collaboration avec le service de médecine nucléaire** de l'hôpital Bichat avec lequel 6 études sont en cours (3 PHRC Nationaux, 3 interrégionaux ou CIRC) et un nouveau projet financé par le 7e programme cadre européen a été obtenu en 2012.

**Réorganisation du partage des tâches** entre les différents métiers du pôle gestion d'études de l'URC :

- Identification d'ARC manager qui secondent les CEC pour l'encadrement du monitoring et leur permettent de se recentrer sur l'instruction et le suivi des projets ;
- recrutement de GEC (adjoints administratifs) qui déchargent en partie les ARC des tâches d'archivage, de classement, de photocopies, de préparation de kits ou de classeurs pour les centres investigateurs.

**Renforcement de l'antenne de l'hôpital Louis Mourier**, avec l'arrivée de deux nouvelles ARC sur le site et la mise en place d'un accès informatique depuis ce site au serveur sécurisé de partage des données de l'URC.

**Engagement dans de nombreux groupes de travail DRCD-siège – DRCD-URC ou groupe de réflexion AP-HP** pour faire progresser l'organisation entre les différentes structures du DRCD et optimiser la recherche à l'AP-HP : groupe de rédaction des processus, URC pilote pour la démarche processus, groupe assurance qualité, groupe eCRF, groupe entrepôt de données. L'une de nos CEC est également auditrice interne.

Coordination, sur l'ensemble de la zone géographique de l'URC, de personnels de recherche sur des financements ciblés pour promouvoir la **recherche en cancérologie** (TEC Cancéro et Equipe Mobile de Recherche Clinique [EMRC], 275 inclusions et 354 suivis réalisés en 2012) ou la recherche industrielle (TEC CeNGEPS, 161 inclusions réalisées en 2012).

Identification au sein de l'URC d'un « **guichet CNIL-RNI** » pour aider les investigateurs du site à se mettre en conformité pour des études hors appel d'offre.

## DOSSIERS PRIORITAIRES EN 2013

Poursuite d'une **démarche qualité** pour obtenir une certification ISO 9001 avec en particulier en 2012 la mise en place d'indicateurs recueillis en routine pour chaque métier.

Mise en place progressive d'un **système global d'information de la recherche** permettant de connecter les différents outils informatiques de suivi des études utilisés à l'URC à une base recensant l'ensemble des projets gérés et à une base de gestion du personnel. Généralisation du nomming pour faciliter les échanges de fichiers et la récupération automatisée d'informations.

Poursuite du soutien à la **recherche en gériatrie**.

Renforcer la **collaboration avec le Bureau de la recherche clinique** du GH (cellule de gestion administrative) pour faciliter le suivi budgétaire des projets.

Mettre en place les nombreux projets financés en 2012, par exemple :

> **PERCEPT-R** (PREPS 2012, J-C. LUCET) Enquête transversale un jour donné chez 10 000 personnels soignants dans 6 types d'établissement de santé (CHU, Centre Hospitalier >300 lits, Centre Hospitalier <300 lits, CLCC, Cliniques MCO, autres) dans chacune des 5 coordinations interrégionales des Comités de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN). L'objectif est de déterminer le niveau de connaissances et la perception de la résistance (*Health Belief Model*) par les personnels soignants, de mesurer l'impact de la culture de l'organisation dans les établissements de santé sur les connaissances et la perception des personnels soignants afin d'identifier les obstacles au changement et les leviers d'action.

> **AKIKI** (PHRC National 2012, D. DREYFUSS) Il n'existe pas actuellement de stratégie de référence pour le délai d'initiation de l'épuration extra-rénale (EER) en réanimation en cas d'insuffisance rénale aiguë sans anomalie métabolique menaçant le pronostic vital à court terme. L'objectif principal de cet essai randomisé est de comparer, en termes de survie globale, deux stratégies d'initiation de l'EER en réanimation : une stratégie « précoce » où l'EER est débutée dès l'inclusion dans l'étude et une stratégie « d'attente » où l'épuration n'est débutée qu'à la survenue de critères d'alerte. Les inclusions des 620 patients attendus en 18 mois dans 21 centres débuteront en 2013.

> **PROCUM** (PHRC régional 2012, C. PAUGAM-BURTZ). Etude de cohorte observationnelle, prospective, multicentrique, à visée descriptive et pronostique avec collection biologique. 500 patients inscrits sur liste de transplantation hépatique pour une hépatopathie chronique seront inclus dans 10 centres et suivis 24 mois. L'objectif est d'identifier les facteurs de risque de survenue de complications cardiovasculaires dans l'année suivant une transplantation hépatique.

## ACTIONS ORIENTÉES GIRCI

L'activité de **soutien à la recherche clinique** de l'URC Paris Nord s'étend également à des **établissements de santé d'Ile-de-France hors AP-HP**, via :

- l'aide méthodologique, statistique, réglementaire, logistique et/ou budgétaire pour la **conception, le suivi ou l'analyse d'études**. Ainsi nous avons collaboré en 2012 sur **5 études (et 3 études ancillaires)** avec des investigateurs du CHS Sainte-Anne, du CH d'Argenteuil, du CHI de Créteil, de l'Institut Mutualiste Montsouris et de la Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild.
- l'encouragement à intégrer dans les études multicentriques que nous gérons des **centres investigateurs de la région Ile-de-France. 29 études en cours** actuellement à l'URC incluent des patients dans **221 centres investigateurs** en Ile-de-France hors AP-HP.
- la coordination, le recrutement et la formation de **3 équivalents temps-plein de TEC EMRC** qui aident aux inclusions et aux suivis de patients dans des études en cancérologie **au sein de 5 établissements** : Pontoise, Argenteuil, Montfermeil, Ermont et Sarcelles. Grâce à ce soutien, **104 inclusions** ont été réalisées en 2012.

### PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2012

Ci-dessous, une sélection de 10 publications particulièrement significatives :

1. Moreno JA, Ortega-Gomez A, Delbosco S, Beaufort N, Sorbets E, Louedec L, Esposito-Farese M, Tubach F, Nicoletti A, Steg PG, Michel JB, Feldman L, Meilhac O. In vitro and in vivo evidence for the role of elastase shedding of CD163 in human atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2012 Jan;33(2):252-63.
2. Mariette X, Baron G, Tubach F, Liote F, Combe B, Miceli-Richard C, Flipo RM, Goupille P, Allez M, Salmon D, Emilie D, Carcelain G, Ravaud P. Influence of replacing tuberculin skin test with ex vivo interferon gamma release assays on decision to administer prophylactic antituberculosis antibiotics before anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1783-90.
3. Blanchon T, Mentre F, Charlois-Ou C, Dornic Q, Mosnier A, Bouscambert M, Carrat F, Duval X, Enouf V, Lepout C, Group atBS. Factors associated with clinical and virological response in patients treated with oseltamivir or zanamivir for influenza A during the 2008-2009 winter. *Clin Microbiol Infect*. Epub 20 Janv 2012.
4. Bonnet-Zamponi D, d'Arailh L, Konrat C, Delpierre S, Lieberherr D, Lemaire A, Tubach F, Lacaille S, Legrain S. Drug-Related Readmissions to Medical Units of Older Adults Discharged from Acute Geriatric Units: Results of the Optimization of Medication in AGEd Multicenter Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. Dec 18 2013;61:113-121.
5. Tubach F, Greacen T, Saias T, Dugravie R, Ravaud P, Tereno S, Tremblay R, Falissard B, Guedeney A. A home-visiting intervention targeting determinants of infant mental health: the study protocol for the CAPEDP randomized controlled trial in France. *BMC Public Health*. Aug 13 2012;12(1):648.
6. Samadi A, Detaint D, Roy C, Arnoult F, Delorme G, Gautier M, Milleron O, Raouf F, Meuleman C, Hvass U, Hamroun D, Beroud C, Tubach F, Boileau C, Jondeau G. Surgical management of patients with Marfan syndrome: evolution throughout the years. *Arch Cardiovasc Dis*. Feb 2012;105(2):84-90.
7. Saias T, Lerner E, Greacen T, Simon-Vernier E, Emer A, Pintaux E, Guedeney A, Dugravie R, Tereno S, Falissard B, Tubach F, Revah-Levy A. Evaluating Fidelity in Home-Visiting Programs a Qualitative Analysis of 1058 Home Visit Case Notes from 105 Families. *PLoS One*. 2012;7(5):e36915.
8. Nicolas-Chanoine MH, Jarlier V, Robert J, Arlet G, Drieux L, Leflon-Guibout V, Laouenan C, Larroque B, Caro V, Mentre F. Patient's origin and lifestyle associated with CTX-M-producing *Escherichia coli*: a case-control-control study. *PLoS One*. 2012;7(1):e30498.
9. Jondeau G, Detaint D, Tubach F, Arnoult F, Milleron O, Raouf F, Delorme G, Mimoun L, Krapf L, Hamroun D, Beroud C, Roy C, Vahanian A, Boileau C. Aortic Event Rate in the Marfan Population: A Cohort Study. *Circulation*. Dec 1 2012;125:226-232.
10. Guedeney N, Tereno S, Tossier J, Guedeney A, Greacen T, Saias T, Tubach F, Dugravie R, Welniarz B, CAPEDP-A G. Transmission of trauma: about the issue of attachment disorganisation, from theory to practice. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence*. 2012;60:362-366.

**Responsable :** Pr. Eric VICAUT

**Adjointe :** Pr. Sylvie CHEVRET

**Localisation :** Hôpital Saint-Louis et hôpital Fernand Widal

Pr. Eric VICAUT - *Coordonnateur URC*  
Pr. Sylvie CHEVRET - *Coordonnatrice adjointe*

Mounir AOUT (< sept 2012)  
*Ingénieur de recherche hospitalier*

Véronique JOUIS  
*Ingénieur de recherche hospitalier*  
*Responsable logistique*

Béatrice MIQUEL  
*Praticien hospitalier*

Matthieu RESCHE-RIGON  
*MCU-PH*  
Jérôme LAMBERT  
*Assistant hospitalo-universitaire*

**Biostatisticien  
Data Manager**

Jean-Jacques PORTAL  
Hélène ROUSSEAU  
Natacha TESSIER  
(< juin 2013)  
Cendrène CHAFFAUT  
Kristell DESSEAUX  
Julie LEJEUNE  
David MYERS  
Claire PACHECO

**Bioinformaticien**

Thierry CELESTE

**Opératrices de saisie**

Marie CORDOSO  
Hélène BATIGA

**ARC / TEC \* / IRC \*\* / CEC \*\*\* / Ingénieur de recherche \*\*\*\***

Fariza ABEUD *	Abdellah AIT BACHIR	Marie-Eve ASSOSSOU
Andréa BARDON	Nawal BOUDAUD PUCHEU *	Nabil BROUK
Julie BUSSONE	Hawa CAMARA *	Abdelwahab CHAFFAI *
Fazia CHELLI *	Murielle COURREGES-VIAUD ***	Sofiane DJAILEB
Vinciane DUMAY	Hermione FOLAL	Sophie GERARD
Lidia GRECO *	Laurence GUERY	Alele HOUNGBEDJI *
Fatima Zohra HOUSNI *	Azizath KABIROU	Sofiane KABLA
Nathalie KINGUE ELESSA	Alexandra KOBETZ	Walid MAKHLOUF
Hélène MAURO	Valerie MAZUR **	Clarisse MEKOUBA ETONGO *
Tiffany MONNIER *	Luminita NECULAITA	Ghislain NGOUBA
Domitile NORMAND *	Nacima OULD AREZKI	Carine PARE *
Marie-Cécile PASQUIER	Anatilde PENA	Nabila PIZZI
Vidhya RAGHAVAN	Federica RASTELLI *	Florence REBOULLET
Virginie ROCHAUD	Amalini SIMON CAMILUS *	Tassadit SMAIL
Zohra TALIB ****	Martine TANKE	Corinne TCHOKOTHE
Monica TOBA	Renata URSU ***	Valérie ZALBERG
Chafia ABBOU	Riad BAAMEUR	Halim BATAOUCHE *
Elodie BEGUE *	Betty BOSCH	Emmanuelle BOUTMY ****
Alaeddine CHABOU	Monique CORDELLE	Morgane DE MOUCHERON
Zohra DJOUADI *	Elmountacer Billah EL ABBASSI ***	Samia FEYFANT
Amel GABSI	Dalila GHERAB	Hella GHORBEL ***
Meryem GUECHI	Farouk LOUNI	Lakhdar MAMERI****
Stéphanie MAGNE **	Bouchra NARJIS *	Yann NEDELEC
Fabienne PRIEUR *	Nabil RAKED ***	Dorysemma TCHATAT
Nassima Affef TOLBI *	Pernelle VAUBOIN	Emilie VALLEE-WILLIEN *
Malika YAHHI *		

**Secrétariat**

Michèle AGOR  
Stéphanie GOURDAIN  
Virginie PLEAU-VARET  
(< juin 2012)  
Claire STAPP  
Natacha WANIAK  
Sabrina DUBIEF  
Florence LOUAZZANI

**Moyens humains et répartition par types de métiers**

	Personnels
<b>Personnels médicaux</b>	<b>2</b>
<b>Personnels non-médicaux :</b>	<b>101</b>
Coordonnateurs d'essais cliniques (CEC)	4
Ingénieur de recherche	3
Ingénieur d'étude hospitalier	0
Attaché de recherche clinique (ARC)	47
Techniciens d'études cliniques (TEC)	24
dont TEC (CeNGEPS)	5
Data managers	2
Statisticiens	5
Informaticiens	1
Infirmière de recherche clinique	1
Opératrices de saisie	2
Secrétaires	6

**Environnement Recherche du GH**

- UMR 717
- DBIM (HU)
- CIC Saint-Louis
- CRC Lariboisière 24H
- CEDM

Depuis sa création en 2002, nous avons cherché à promouvoir un développement équilibré de l'activité de l'URC sur deux sites hospitaliers principaux, Lariboisière-Fernand Widal d'un côté et Saint-Louis de l'autre. En effet, le but premier de l'URC étant de mettre au service de l'investigateur les connaissances indispensables à la qualité et au succès des recherches, sur le plan méthodologique et notamment biostatistique, cette double implantation a permis tout d'abord une proximité maximale avec les investigateurs cliniciens de chaque site. Par ailleurs, elle a permis une utilisation optimale des compétences et des ressources existantes antérieurement sur les deux sites, responsables d'une orientation spécifique à chacun d'entre eux.

Le site Lariboisière s'est ainsi particulièrement investi dans les thématiques cardiovasculaires et chirurgicales, se spécialisant de façon plus générale dans le domaine des stratégies thérapeutiques non pharmacologiques. L'implication du responsable de l'URC dans cette thématique a abouti à la création du Centre d'évaluation du dispositif médical (CEDM) de l'AP-HP, structure mixte AP-HP/DRIRE Ile-de-France adossée à l'URC. Parallèlement, depuis 2005, une Unité de recherche clinique de cancérologie (URCC) Lariboisière – Saint-Louis a été constituée suite à l'appel à projets 2004 de l'INCa, auquel avait répondu l'AP-HP. C'est le site Saint-Louis qui, pour des raisons d'orientation médicale du site (avec un pôle d'hématologie-immunologie clinique et un pôle d'imagerie et cancérologie) a alors assuré cette mission au sein de l'URC du GH Hôpitaux universitaires Saint-Louis – Lariboisière-Fernand Widal.

Plus que jamais, nous pensons qu'un effort particulier doit être fait pour assurer aux études académiques une qualité des données qui puissent être au niveau de ce qui est exigé des études industrielles. Les activités de monitoring et de validation des critères majeurs des études par des comités indépendants nous semblent donc représenter des étapes indispensables pour assurer la pertinence médicale et scientifique des résultats obtenus. Nos expériences récentes sur de grands essais nous ont montré que les conclusions obtenues sur des données non validées auraient été clairement différentes de celles obtenues après validation des données en aveugle. Nous invitons tous ceux qui réfléchissent sur la recherche clinique à comparer les moyens humains mis en œuvre pour ces aspects de l'activité par la recherche clinique industrielle et la recherche académique. L'efficacité des équipes des URC apparaît très clairement dans ces comparaisons. Cette année a été aussi celle de l'achèvement de plusieurs projets internationaux de grandes ampleurs tels que l'étude **PEITHO** (promoteur exclusif AP-HP) ou **INTERACT II** (avec le *George Institute for International Health* Australie) démontrant ainsi le rôle moteur que peuvent jouer les URC dans des projets internationaux.

Il faut aussi souligner le fort écho médiatique reçu par l'étude **PRESENCE** (Pr. F. ADNET) qui, par un essai utilisant la randomisation en cluster, a démontré l'intérêt de proposer aux familles d'assister à la réanimation lorsque leur proche en arrêt cardiaque était réanimé à domicile par le SAMU. Il n'est pas si fréquent qu'un PHRC fasse l'objet d'articles dans « Le Monde » mais aussi dans le « New-York Times » ou le « Chicago Tribune ».

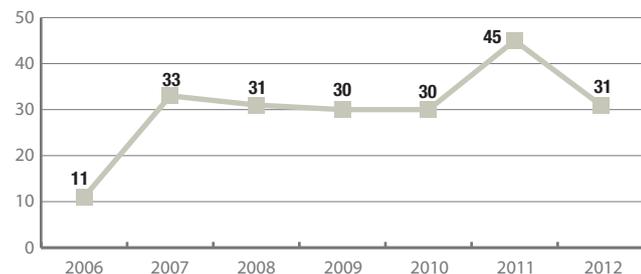
Enfin, l'activité de l'URC s'est traduite par un niveau élevé de publications (65 publications dans l'année 2012, dont plusieurs dans les journaux à l'impact factor le plus élevé dans le champ médical) témoignant de la part importante que prend l'URC dans l'ensemble du processus de recherche clinique (méthodologie du projet ; mise en œuvre ; analyses statistiques) et de la bonne fin des projets financés par le PHRC au cours des années précédentes.

## CHIFFRES CLEFS

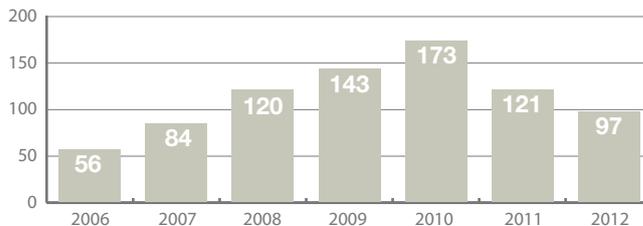
### Nombre de PHRC déposés et acceptés



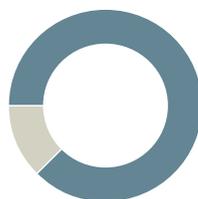
### Evolution du nombre de nouvelles études suivies par l'URC



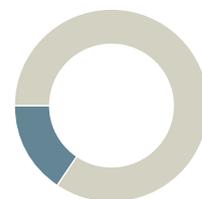
### Evolution du nombre d'études suivies par l'URC, tous promoteurs confondus



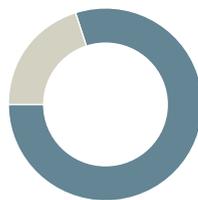
### Etudes en cours en 2012



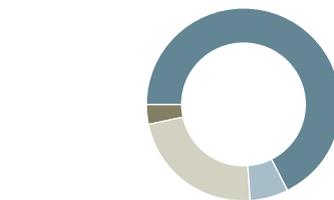
Etudes en cours en 2012 : 97  
dont promotion AP-HP : 85



Etudes en cours en 2012 : 97  
dont phase I/II : 15

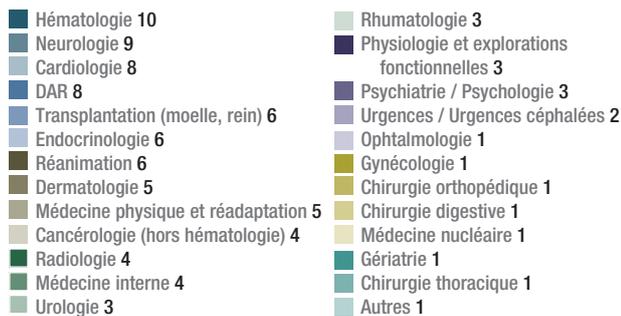


Etudes en cours en 2012 : 97  
dont multicentrique : 79



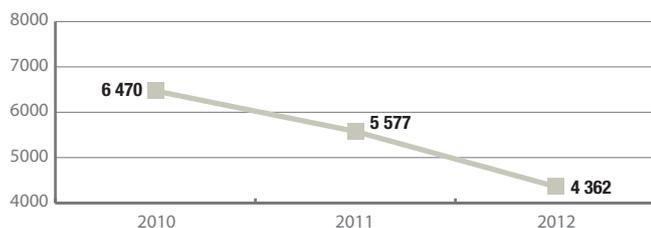
Etudes en cours en 2012 :  
dont recherches biomédicales : 65  
dont recherches en soins courants : 6  
dont recherches non interventionnelles : 22  
dont sur données : 3

## Nombre d'études suivies par l'URC en 2012 par thématique de recherche\*



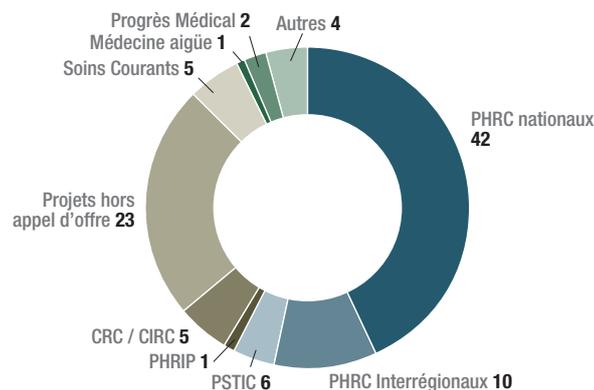
\* NB : une étude peut avoir trait à plusieurs thématiques. Seule la thématique principale est présentée ici.

## Evolution du nombre de patients inclus dans l'année\*



\* NB : Données consolidées au 01/04/2013 et corrigées des inclusions RNI 2010 et 2011.

## Nombre de projets par type de financement en 2012



## RECHERCHES PHARES EN 2012

**ARCTIC** : (investigateur principal Pr. J-P. COLLET, en collaboration avec l'association ACTION). Essai randomisé visant à démontrer l'intérêt d'une adaptation des traitements antiagrégants sur la base d'une analyse individuelle de la réponse aux antiplaquettaire par un test spécifique (*Verify-Now*) chez des patients coronariens pendant la première année de suivi post angioplastie Cette étude a recruté 2 500 patients dans les 24 mois prévus pour la période d'inclusion. Il s'agissait d'une

étude particulièrement attendue dans le domaine très innovant de l'individualisation de la médecine en cardiologie. La volonté d'une validation indépendante des événements pour une étude incluant un nombre aussi important de patients a nécessité une mobilisation et une optimisation logistique considérable.

Cette étude n'a pas montré l'intérêt de l'adaptation individualisée des traitements antiagrégants, mais a contrario a démontré l'importance d'une évaluation clinique rigoureuse à laquelle la médecine dite individualisée doit se soumettre, quelque soit le caractère attractif des idées qui la portent. La première partie de cette étude a été publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 2012. Une étude ancillaire (PHRC ARCTICGENE) permettra aussi de relier les caractéristiques phénotypiques et les résultats cliniques aux caractéristiques génétiques des patients.

**PRESENCE** (investigateurs principaux : Dr P. JABRE, Pr. F. ADNEN). Nous avons déjà cité cette étude, publiée récemment dans le *New England Journal of Medicine*, qui, dans le cadre des arrêts cardiaques réanimés à domicile, évaluait l'intérêt pour les proches de se voir proposer d'assister à la réanimation. Elle illustre parfaitement la nécessité d'une démarche rigoureuse d'évaluation de pratiques courantes dont la pertinence n'est souvent fondée que sur la routine. Démontrant que le stress post-traumatique, 3 mois après le décès, était réduit quand les proches pouvaient assister à la réanimation, l'étude a jeté un pavé dans la mare des habitudes. Les vagues associées ont suscité non seulement un éditorial du *New England Journal of Medicine*, mais aussi un questionnaire PRO-CON de la part du journal, ce qui est assez exceptionnel et témoigne aussi de l'impact « émotionnel » qu'a suscité l'étude dans la communauté médicale comme dans le grand public.

Trois essais de phase II dont les coordonnateurs sont respectivement le Pr. C. LEBBE (dermatologue), le Pr. A. BERGERON (pneumologue) et le Pr. TAZI (pneumologue) ont été particulièrement marquants sur le site Saint Louis :

L'étude **NILOMEL** (P081237, AOM09248) est un essai thérapeutique de phase II non contrôlé multicentrique national évaluant l'intérêt du Nilotinib dans le traitement des mélanomes primitifs de stade III inopérables et stade IV avec mutations ou amplifications de cKIT. Déclarée au CPP et à l'Afssaps en février 2010, l'étude a débuté les inclusions en juillet 2010, et a inclus les 25 patients prévus en juillet 2012 (soit 5 mois avant la fin théorique des inclusions)

L'étude **ALLOFORB** (P070116, AOR07079) est un essai de phase II randomisé multicentrique qui évalue l'efficacité du Budésonide/formotérol (Symbicort®) en double aveugle contre placebo dans la prise en charge des syndromes obstructifs bronchiques après allogreffe de moelle. Après accord des autorités compétentes à l'été 2009, les inclusions ont débuté en octobre 2009, et l'effectif attendu de 32 malades a été atteint en mai 2012

L'étude **ECLA** (P100101, AOM10182) qui est un essai thérapeutique multicentrique de phase II randomisé en simple aveugle évaluant contre placebo l'efficacité et la tolérance de la cladribine dans l'Histiocytose Langhénansienne (HL) pulmonaire symptomatique avec altération de la fonction respiratoire de l'adulte. La prise en charge thérapeutique de l'HL pulmonaire de l'adulte est empirique, du fait de la faible connaissance de l'histoire naturelle de la maladie et surtout de l'absence de traitement ayant fait la preuve de son efficacité dans cette maladie. L'élaboration d'une approche thérapeutique efficace, améliorant notamment la fonction respiratoire des patients, constitue donc une priorité pour cette maladie orpheline. Déclarée au CPP et à l'Afssaps en septembre 2011, l'étude a débuté les inclusions en septembre 2012, et a inclus 3 patients en 2012 pour un total prévu de 20 d'ici septembre 2014.

## FAITS MARQUANTS EN 2012

D'un point de vue scientifique, c'est bien sûr le maintien du haut niveau de publications que l'on peut mentionner.

Sur le site Lariboisière, le couplage entre URC et Centre de recherche clinique (CRC) a pu montrer la forte complémentarité entre ces deux types de structure permettant aux investigateurs locaux de bénéficier de soutien à la collections de données dans les études cliniques en situation

d'urgence. Les retards existants sur un certain nombre de PHRC ont pu ainsi être entièrement rattrapés, ce qui optimise aussi les travaux des ARC de l'URC pour leurs activités de monitoring ou de préparation des comités de validation des événements critiques.

D'un point de vue organisationnel :

- > Adaptations organisationnelles, liées d'une part à des événements de vie heureux, avec plusieurs congés de maternité parmi les ARC, et d'autre part à la mise en place de 3 postes de coordinateurs d'études cliniques (CEC) sur le site. Cette organisation a permis d'améliorer la prise en charge des personnels sur les différents projets, de faire notamment face aux absences prolongées, le tout avec une plus grande proximité avec les ARC et une interaction optimisée en cas de difficultés sur les centres.
- > Reprise des séminaires internes (qui avaient été interrompus en 2010), tous les derniers jeudis du mois, et dont l'objectif est de présenter les principales caractéristiques des maladies qui sont étudiées via les protocoles de recherche dans l'URC. Ceci a pour objectif de familiariser les ARC avec les pathologies, afin d'améliorer leur compréhension des documents de la recherche et en permettre un audit optimisé. Ces séminaires s'ajoutent aux ateliers monitoring et audits organisés depuis 2 ans pour harmoniser les connaissances des ARC dans ces domaines.
- > Mise en place d'une base de données permettant à tout moment d'accéder à l'historique et à l'état d'avancement de l'étude, outil indispensable aussi bien pour l'ARC en charge (ou les ARC) que pour les responsables du projet. Une mise à jour mensuelle de cette base de données interne permet des requêtes rapides (tableaux XLS [ex : répartition des études par ARC, codes projets/budget...], rapports type, activités des ARC,...).
- > Une équipe d'assurance qualité interne a été mise en place afin d'optimiser le respect des procédures et de préparer les procédures d'audit internes et externes.
- > Nous avons, cette année encore, souligné la nécessité d'optimiser les communications entre les différents partenaires impliqués dans la gestion administrative des recherches cliniques (cellule de gestion de la recherche clinique locale et pôle Gestion du DRCD, personnel de gestion de l'URC). Les exemples existants dans d'autres URC démontrent que la marge de progression est encore importante pour permettre d'éviter les situations de blocage et les retards dans la mise en œuvre des études cliniques.

## DOSSIERS PRIORITAIRES EN 2013

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

L'étude **ALLOZITHRO** (P120110) qui est un essai thérapeutique de phase III, multicentrique, prospective, randomisée, en double aveugle contre placebo, en deux groupes parallèles évaluant l'efficacité de l'azithromycine dans la prévention du syndrome de bronchiolite oblitérante (SBO) au décours de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. À l'heure actuelle, aucun traitement immunosuppresseur n'a fait la preuve de son efficacité dans le traitement du SBO, et les données récentes encouragent à limiter l'utilisation de ces traitements, en particulier les corticostéroïdes en raison de leur toxicité. Grâce à leurs propriétés anti-inflammatoires et immuno-modulatrices, des données récentes suggèrent que de faibles doses de macrolides peuvent être efficaces pour prévenir le SBO après une transplantation pulmonaire. Ce traitement bien toléré pourrait être d'un grand intérêt dans le contexte de l'allogreffe de CSH.

## PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2012

Ci-dessous, 14 publications sélectionnées de l'année 2012 (7 publications par site) :

1. JABRE P, BELPOMME V, AZOULAY E, JACOB L, BERTRAND L, LAPOSTOLLE F, ASSEZ N, TAZAROURTE K, BOUILLEAU G, BELTRAMINI A, PINAUD V, NACE L, BROCHE C, TURI L, LAUNAY S, NORMAND D, BAUBET T, RICARD-HIBON A, ISTRIA J, ALHERITIERE A, VICAUT E, ADNET F. Family presence during cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 2013; 368:1008-1018.
2. COLLET JP, CUISSET T, RANGÉ G, CAYLA G, ELHADAD S, POUILLOT C, HENRY P, MOTREFF P, CARRIÉ D, BOUJER Z, BELLE L, VAN BELLE E, ROUSSEAU H, AUBRY P, MONSÉGU J, SABOURET P, O'CONNOR SA, ABTAN J, KERNEIS M, SAINT-ETIENNE C, BARTHÉLÉMY O, BEYGUI F, SILVAIN J, VICAUT E, MONTALESCOT G; ARCTIC INVESTIGATORS. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med*. 2012 Nov 29;367(22):2100-9.
3. SILVAIN J, BEYGUI F, BARTHÉLÉMY O, POLLACK C JR, COHEN M, ZEYMER U, HUBER K, GOLDSTEIN P, CAYLA G, COLLET JP, VICAUT E, MONTALESCOT G. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012 Feb 3;344
4. SENET P, COMBEMALE P, DEBURE C, BAUDOT N, MACHET L, AOUT M, VICAUT E, LOK C; ANGIO-DERMATOLOGY GROUP OF THE FRENCH SOCIETY OF DERMATOLOGY. Malignancy and chronic leg ulcers: the value of systematic wound biopsies: a prospective, multicenter, cross-sectional study. *Arch Dermatol* 2012;148:704-8
5. LUKACS B, LOEFFLER J, BRUYÈRE F, BLANCHET P, GELET A, COLOBY P, DE LA TAILLE A, LEMAIRE P, BARON JC, CORNU JN, AOUT M, ROUSSEAU H, VICAUT E, for the REVAPRO study group. Photoselective Vaporization of the Prostate with GreenLight 120-W Laser Compared with Monopolar Transurethral Resection of the Prostate: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Eur Urol* 2012. 8.843 9999 PMID: 22341632
6. MÉGARBANE B, DEYE N, AOUT M, MALISSI I, RÉSIÈRE D, HAOUACHE H, BRUN P, HAIK W, LEPRINCE P, VICAUT E, BAUD FJ. Usefulness of routine laboratory parameters in the decision to treat refractory cardiac arrest with extracorporeal life support. *Resuscitation* 2011, 82 : 1154-61 PMID : 21641711
7. MARTIN C, JACOB M, VICAUT E, GUIDET B, VAN AKEN H, KURZ A. Effect of waxy maize-derived hydroxyethyl starch 130/0.4 on renal function in surgical patients. *Anesthesiology* 2013;118:387-94.
8. GANDEMER V, CHEVRET S, PETIT A, VERMYLEN C, LEBLANC T, MICHEL G, SCHMITT C, LEJARS O, SCHNEIDER P, DEMEOCQ F, BADER-MEUNIER B, BERNAUDIN F, PEREL Y, AUCLERC MF, CAYUELA JM, LEVERGER G, BARUCHEL A. Excellent prognosis of late relapses of ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia: lessons from the FRALLE 93 protocol. *Haematologica*. 2012 May 11. [Epub ahead of print]
9. CASTAIGNE S, PAUTAS C, TERRÉ C, RAFFOUX E, BORDESSOULE D, BASTIE JN, LEGRAND O, THOMAS X, TURLURE P, REMAN O, DE REVEL T, GASTAUD L, DE GUNZBURG N, CONTENTIN N, HENRY E, MAROLLEAU JP, ALJIKAKLI A, ROUSSELOT P, FENAU P, PREUDHOMME C, CHEVRET S, DOMBRET H; Acute Leukemia French Association. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2012 Apr 21;379(9825):1508-16. Epub 2012 Apr 5.
10. TAZI A, MARC K, DOMINIQUE S, DE BAZELAIRE C, CRESTANI B, CHINET T, ISRAEL-BIET D, CADRANEL J, FRIJA J, LORILLON G, VALEYRE D, CHEVRET S. Serial CT and lung function testing in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir J*. 2012 Mar 22. [Epub ahead of print]
11. GÉRARD L, MICHOT JM, BURCHERI S, FIESCHI C, LONGUET P, DELCEY V, MEIGNIN V, AGBALIKA F, CHEVRET S, OKSENHENDLER E, GALICIER L. Rituximab decreases the risk of lymphoma in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood*. 2012 Jan 5. [Epub ahead of print]
12. TAÏEB O, CHEVRET S, MORO MR, WEISS MG, BIADI-IMHOF A, REYRE A, BAUBET T. IMPACT OF MIGRATION ON EXPLANATORY MODELS OF ILLNESS AND ADDICTION SEVERITY IN PATIENTS WITH DRUG DEPENDENCE IN A PARIS SUBURB. *Subst Use Misuse*. 2012 Mar;47(4):347-55.
13. ANNANE D, ANTONA M, LEHMANN B, KEDZIA C, CHEVRET S; CORTIFLU Investigators; CRICs; AZUREA; REVA/SRLF networks. Designing and conducting a randomized trial for pandemic critical illness: the 2009 H1N1 influenza pandemic. *Intensive Care Med*. 2012 Jan;38(1):29-39. Epub 2011 Nov 26.
14. Farhat H, Reman O, Raffoux E, Berthon C, Pautas C, Kammoun L, Chantepie S, Gardin C, Rousselot P, Chevret S, Dombret H, Castaigne S. Fractionated doses of gemtuzumab ozogamicin with escalated doses of daunorubicin and cytarabine as first acute myeloid leukemia salvage in patients aged 50-70-year old: a phase 1/2 study of the acute leukemia French association. *Am J Hematol*. 2012 Jan;87(1):62-5. doi: 10.1002/ajh.22201. Epub 2011 Nov 10.

# DRCD-URC

# GH Hôpitaux universitaires Paris Ouest (URC HEGP)

## Hôpitaux AP-HP rattachés

- > Hôpital européen Georges Pompidou (HEGP)
- > Corentin Celton
- > Vaugirard

## Hôpitaux hors AP-HP rattachés

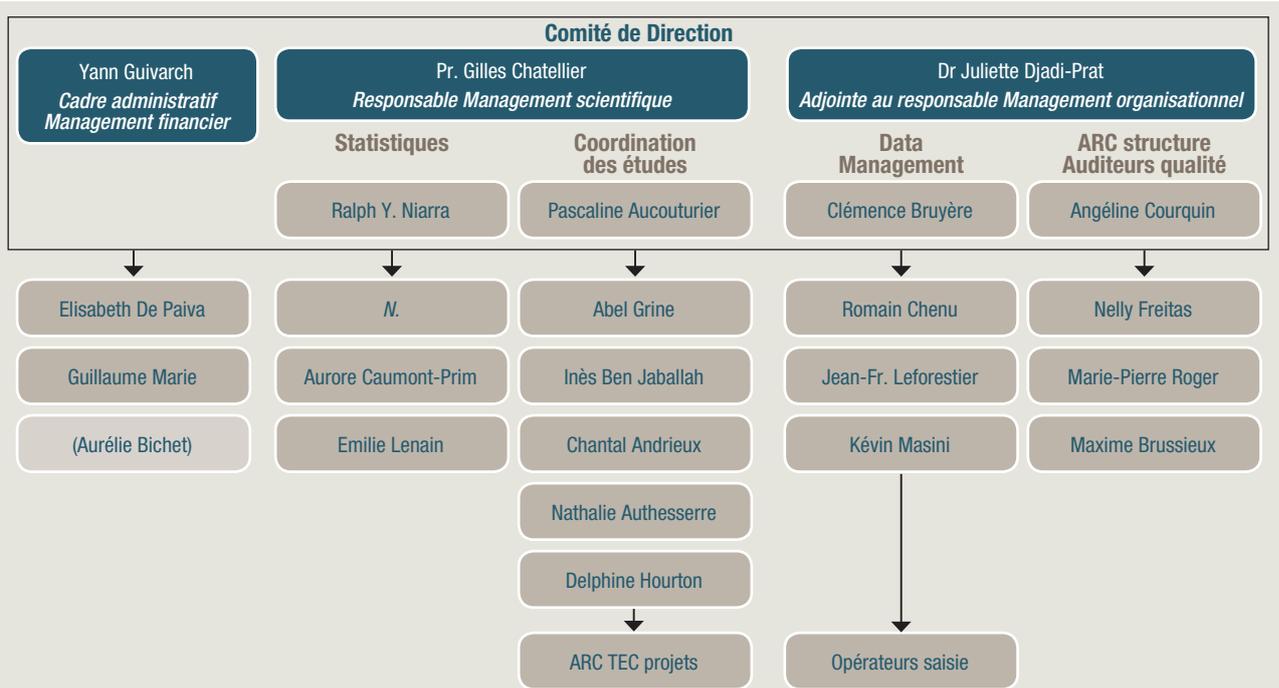
- > Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph

**Responsable :** Pr. Gilles CHATELLIER

**Adjoint :** Dr Juliette DJADI-PRAT

**Localisation :** Hôpital européen Georges Pompidou

Présentation de l'URC



### > Moyens humains :

Le personnel de l'URC-HEGP est resté stable pendant l'année 2012, constitué en moyenne de 42 personnes :

- personnel médical : 1 PU-PH, 1 PH ;
- coordonnateurs d'essais cliniques (CEC) : 5 ETP ;
- attachés de recherche clinique (ARC) et techniciens d'études cliniques (TEC) : 22 ETP ;
- opératrices de saisie : 1,6 ETP
- data-managers : 4 ETP ;
- statisticiens : 3,5 ETP ;

• personnel administratif : 3, dont 1 poste de cadre. Ces postes sont intégralement financés par le GH Hôpitaux universitaires Paris Ouest. La moitié du temps de travail de ces personnels est dévolu à l'URC. En effet, ils sont en charge de la fonction « guichet unique » et leur périmètre d'action dépasse largement le seul périmètre de l'URC : recherches à promotion industrielle, contrats, RAF, personnels non statutaires et hors URC et payés sur des fonds subventionnels.

### > Moyens matériels :

L'URC dispose actuellement de locaux dispersés dans dix lieux géographiquement distants. Cette situation s'explique par les incertitudes initiales sur la dimension de notre structure. Cette situation va changer courant 2013, avec le regroupement d'une partie du personnel sur un même site (travaux en cours). Les conditions de travail s'en trouveront améliorées et le fonctionnement de la structure sera plus fluide.

### > Ressources humaines et finances :

85% du personnel est financé par des CDD renouvelables sur projets. Ceux qui ne sont pas financés sur projets occupent des postes dont l'objectif est l'encadrement des projets (le responsable et son adjoint, un statisticien, ARC structure, un CEC, un data-manager). Fin 2012, 4 postes supplémentaires ont pu être financés hors projet, afin de permettre une amélioration des performances de notre structure. Les résultats devraient être visibles en 2013. Le nombre de CDI devrait augmenter légèrement en 2013.

Enfin, au plan financier, 23% des projets ne proviennent pas du DRCD-GIRCI mais sont issus du GH Hôpitaux universitaires Paris Ouest.

L'organisation choisie de l'URC du GH Hôpitaux universitaires Paris Ouest (politique qualité) autorise, par corrections successives, d'améliorer en permanence les aspects organisationnels qui demeurent imparfaits, les délais par exemple ! Dans ce cadre, le rôle des CEC apparaît désormais crucial : ils sont les vrais chefs d'orchestre des projets et organisent les relations entre tous les corps de métiers de l'URC (non seulement ARC et TEC, mais aussi data managers et statisticiens), les investigateurs et le DRCD. Le bon résultat de l'audit qualité mené par l'Inserm (notre URC a également une labellisation CIC-EC) et le maintien d'un bon niveau de publication confirment le bien-fondé de cette politique (cf. infra).

Dans le contexte financier actuel, il est vital de garder ce niveau de qualité. Au niveau du GH, un choix plus sélectif des projets et un renforcement de la responsabilisation des investigateurs (recrutement et publication plus rapides) apparaît indispensable. Dans nos relations avec le DRCD-Siège, un renforcement des relations sur certaines thématiques (pharmacovigilance, suivi financier des projets,...) et une décentralisation plus forte des responsabilités sur d'autres (conduite de projet,...) peuvent apparaître comme des moyens d'augmenter notre efficacité.

## CHIFFRES CLEFS

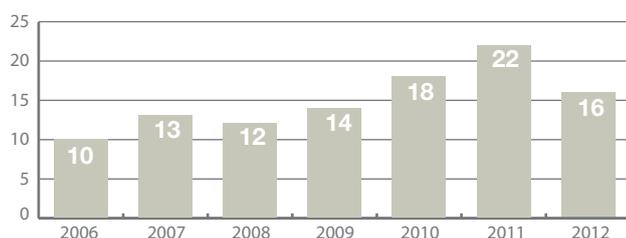
Nombre de projets de recherche déposés et acceptés :

Types d'appel à projets de recherche	2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012		Total 2008-2011	
	Déposés	Acceptés	Déposés	Acceptés	Déposés	Acceptés	Déposés	Acceptés	Déposés	Acceptés	Déposés	Acceptés	Déposés	Acceptés	Déposés	Acceptés
PHRC National	11	2	11	4	19	10	8	2	13	4	21	9	19	5	80	30
PHRC Interrégional	8	3	7	1	2	1	7	2	4	3	2	0	1	0	16	6
PSTIC	4	3	2	1	5	3	0	0	2	0	1	1	0	0	8	4
CIRC-CRC-PAIR-RsR-PptS	4	1	8	3	9	2	1	0	5	2	14	4	15	4	44	12
<b>TOTAL</b>	<b>28</b>	<b>9</b>	<b>28</b>	<b>9</b>	<b>35</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>4</b>	<b>24</b>	<b>9</b>	<b>38</b>	<b>14</b>	<b>35</b>	<b>9</b>	<b>148</b>	<b>52</b>

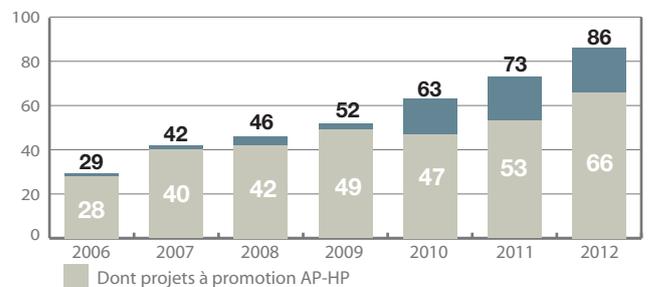


Le nombre de projets déposés aux appels à projets s'est stabilisé. Comme à l'échelle nationale, le taux de réussite aux PHRC nationaux est en nette diminution pour l'année 2012 (25% de réussite en 2012, contre 39% en 2011). Cette évolution incite à s'orienter vers d'autres sources de financement (industriels, autres appels à projets,...).

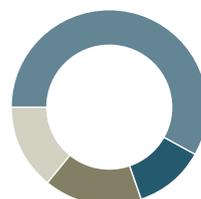
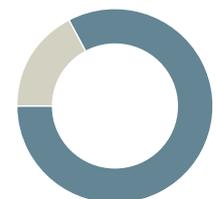
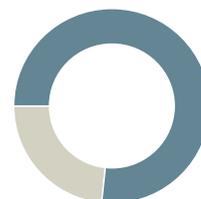
Evolution du nombre de nouvelles études suivies par l'URC



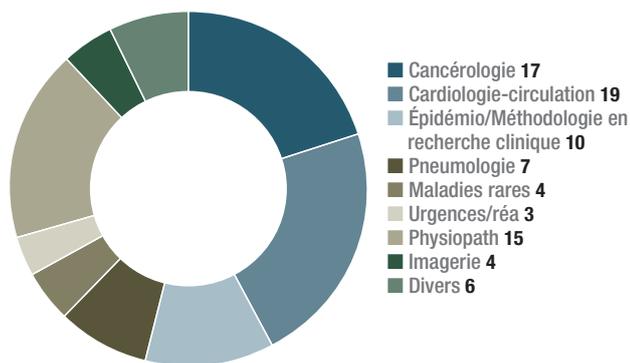
Evolution du nombre d'études suivies par l'URC, tous promoteurs confondus



Nombre d'études suivies par l'URC en 2012, tous promoteurs confondus



## Nombre d'études en cours en 2012 par thématique de recherche



## Nombre de patients inclus en 2012

Type de centre	Nombre de patients inclus en 2012
Patients inclus en 2012*	1 851
Patients selon Silex**	8 409
Patients selon Silex « étendu »***	15 106

\*\* Patients inclus en 2012 : nombre total de patients inclus en 2012 sur les projets de l'URC, enregistrés ou non dans le système d'information du DRCD.

\*\* Patients inclus selon Silex : nombre total de patients inclus depuis le début des projets encore en cours de recrutement en 2012, quelle que soit l'année de leur début et enregistrés dans le système d'information du DRCD.

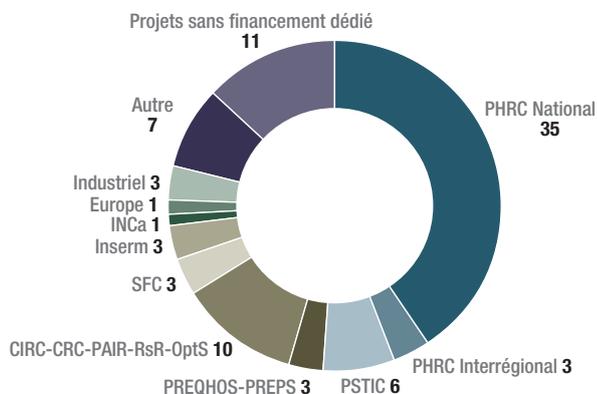
\*\*\* Patients selon Silex « étendu » : nombre total de patients inclus depuis le début des projets encore en cours de recrutement en 2012, quelle que soit l'année de leur début et enregistrés ou non dans le système d'information du DRCD.

## Nombre de centres recruteurs impliqués dans les études suivies par l'URC

Type de centre	Nombre de centres recruteurs
Centres actifs (avec doublons*)	773
Centres actifs (sans doublon)	549
Centres avec inclusion (avec doublons)	150
Centres avec inclusion (sans doublon)	126

\* Par doublon, nous entendons les centres qui participent (ou ont participé sur la période) à plusieurs études de l'URC.

## Nombre d'études en cours par type de financement en 2012



## RECHERCHES PHARES EN 2012

Les recherches phares de l'année 2011 se sont poursuivies en 2012. Nous ne nous sommes pas trompés en concentrant nos efforts sur ces 2 études, dont le niveau d'inclusion est satisfaisant voire très satisfaisant. L'étude **DENER-HTN** portant sur la dénervation rénale dans le traitement de l'hypertension artérielle résistante poursuit ses inclusions (l'objectif sera atteint dans un délai proche du délai espéré). Les équipes sont motivées, et les résultats de ce PSTIC sont très attendus nationalement et internationalement.

L'essai multicentrique randomisé **SARAH** portant sur la radio-embolisation hépatique inclut à un rythme très satisfaisant (120 des 400 patients ont été inclus). Les professionnels sont motivés par cette recherche, et l'industriel financeur soutient activement cette étude. Un congrès à Singapour a eu lieu en 2012 et a révélé le positionnement leader de la France dans ce domaine. Sur la même idée thérapeutique, le projet Yttrium a été accepté au PHRC cancer 2012 et démarrera courant 2013.

Une autre nouvelle marquante en 2012 est la labellisation par l'Institut de veille sanitaire (InVS) du **registre PGL-R** : la mise en place de ce registre (enregistrement exhaustif et continu) des cas de paragangliomes malins au niveau national avec le soutien de l'URC constitue la suite logique de l'étude **PGL-EVA**, recherche biomédicale prospective débutée en 2005. Il ouvre des perspectives pour de nombreux projets qui doivent se poursuivre au-delà des limites temporelles et financières d'un simple PHRC (études de cohorte, certains essais contrôlés, suivi de dispositifs médicaux...).

## FAITS MARQUANTS EN 2012

En 2012, on observe une **stabilisation de l'ensemble des activités du « guichet unique »** (cellule financière, essais à promotion industrielle, activités institutionnelles portées par l'URC proprement dites).

### > Renouveau du personnel

Le Docteur Noël LUCAS a été mis en disponibilité par l'AP-HP pour un poste de chargé de mission à la Direction générale de l'organisation des soins (DGOS, bureau PF4). Il a été remplacé au poste de médecin délégué de l'URC HEGP par le Docteur Juliette DJADI-PRAT à partir du mois de mars 2012.

De même, une CEC a quitté l'URC pour un poste de chef de projet dans le secteur privé. Son remplacement a été assuré par un ARC qui a bénéficié d'une promotion interne.

Ces changements n'ont pas causé de dysfonctionnements dans la structure, grâce à l'autonomie acquise par le personnel, la qualité des procédures et des instructions rédigées au sein de l'URC et la performance des outils informatiques.

### > Évaluation AERES des CIC-EC et CIC-P du GH

La vague d'évaluation quadriennale des CIC a démarré courant 2012. La première étape d'auto-évaluation du CIC, et d'élaboration d'un projet pour le quadriennat prochain ont été faites au second semestre 2012. À l'HEGP, le CIC regroupe le CIC-EC4 auquel est adossé l'URC, et le CIC-P 9201 du Pr. AZIZI. L'évaluation de ces structures par l'Agence d'évaluation de la recherche dans l'enseignement supérieur (AERES) a eu lieu sur site en Janvier 2013.

### > Gestion financière des projets

L'automatisation des outils de gestion financière est en cours. La mutualisation du personnel d'une part, et la multiplicité des projets d'autre part nécessitent un suivi précis des finances et des temps de travail. Les outils informatiques développés permettent un contrôle régulier des dépenses effectuées et de leur adéquation avec l'avancée des projets. Le suivi des projets repose sur la notion de « coûtéance », notion dont se sont dorénavant emparés les CEC. Progressivement, les investigateurs s'approprient également ce concept. Face aux pressions financières, ce mode de pilotage des projets devient une nécessité.

### > Reconnaissance de la composante ODM du système d'information

Les avantages des outils centrés sur ODM (*operational data model*) dans la gestion des données sont aujourd'hui reconnus par tous les corps de métier de l'URC. Les investigateurs se sont adaptés à ce nouveau fonctionnement et apprécient le gain de temps et de qualité associés. Certaines anciennes bases sous Access sont progressivement passées sous ODM.

Cette spécificité de notre URC est reconnue à l'extérieur : cette organisation a fait l'objet d'un poster « *CDISC - ODM: How to manage an information system dedicated to clinical research* » présenté au congrès Data Integration in the Life Sciences (DILS 2012). Nous avons également été invités à Bruxelles à l'EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) pour présenter ces différents outils.

### > Politique qualité

Comme annoncé lors de rapport d'activité précédent, la structure a été auditée formellement par deux auditeurs extérieurs (Inserm, non AP-HP). Le rapport d'audit rendu montre des résultats très encourageants, confirmant le bien-fondé de la politique qualité adoptée pour notre structure. La réalisation d'audits automatiques à l'aide d'outils informatiques garantit le suivi et le maintien de la qualité au sein de l'URC. Ils sont un outil d'amélioration continue et permettent une transmission régulière d'informations aux différents acteurs de la recherche au sein de l'URC mais également externe avec une information systématique des investigateurs.

## DOSSIERS PRIORITAIRES EN 2013

### > Diversification des sources de financements

La diminution des financements par le ministère de la santé en 2012 et le retard dans la campagne des appels à projets ministériels de 2013 nous encouragent à trouver d'autres sources de financement pour notre structure. Nous chercherons donc à diversifier nos activités et nos financeurs. Nous développerons nos collaborations avec certains industriels et certaines associations, déjà financeurs de quelques études au sein de notre URC. La proportion de ces études croît régulièrement depuis quelques années dans notre URC.

### > La certification ISO 9001 : poursuite des objectifs de 2012

La démarche d'obtention de la certification ISO 9001 est en cours : l'ensemble des processus portant sur les projets sont en cours de rédaction (entrée dans l'URC et soumission, instruction, mise en œuvre et pilotage, gestion des données et analyses statistiques). Le processus de gestion des ressources humaines est finalisé. Il fait l'objet de mises à jour régulières conformément au fonctionnement selon la roue de Deming. Les autres processus dits transversaux (système d'information, économat de la recherche, gestion par la qualité) ont également été débutés fin 2012 et devront être poursuivis en 2013.

## PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2012

Ci-dessous, une sélection de 10 publications particulièrement significatives :

1. Trinquart L, Chatellier G, Ravaud P. Adjustment for reporting bias in network meta-analysis of antidepressant trials. *BMC Med Res Methodol.* 2012 Sep 27;12:150.
2. Barret M, Malamut G, Rahmi G, Samaha E, Ederly J, Verkarre V, Macintyre E, Lenain E, Chatellier G, Cerf-Bensussan N, Cellier C. Diagnostic yield of capsule endoscopy in refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2012 Oct;107(10):1546-53.
3. Bats AS, Mathevet P, Buenerd A, Orliaguet I, Mery E, Zerdoud S, LeFrère-Belda MA, Froissart M, Querleu D, Martinez A, Leblanc E, Morice P, Daraï E, Marret H, Gillaizeau F, Lécure F. The Sentinel Node Technique Detects Unexpected Drainage Pathways and Allows Nodal Ultrastaging in Early Cervical Cancer: Insights from the Multicenter Prospective SENTICOL Study. *Ann Surg Oncol.* 2013 Feb;20(2):413-22.
4. Arlet JB, Ribeil JA, Chatellier G, Eladari D, De Seigneux S, Souberbielle JC, Friedlander G, de Montalembert M, Pouchot J, Prie D, Courbebaisse M. Determination of the best method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine in adult patients with sickle cell disease: a prospective observational cohort study. *BMC Nephrol.* 2012 Aug 6;13:83.
5. Sahut D'Izarn M, Caumont Prim A, Planquette B, Revel MP, Avillach P, Chatellier G, Sanchez O, Meyer G. Risk factors and clinical outcome of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients: a case-control study. *J Thromb Haemost.* 2012 Oct;10(10):2032-8.
6. Bobrie G, Frank M, Azizi M, Peyrard S, Boutouyrie P, Chatellier G, Laurent S, Menard J, Plouin PF. Sequential nephron blockade versus sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. *J Hypertens.* 2012 Aug;30(8):1656-64.
7. Savalle M, Gillaizeau F, Maruani G, Puymirat E, Bellenfant F, Houillier P, Fagon JY, Faisy C. Assessment of body cell mass at bedside in critically ill patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012 Aug 1;303(3):E389-96.
8. Berdot S, Sabatier B, Gillaizeau F, Caruba T, Prognon P, Durieux P. Evaluation of drug administration errors in a teaching hospital. *BMC Health Serv Res.* 2012 Mar 12;12:60.
9. Revel MP, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, Meyer G, Chatellier G. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study. *J Thromb Haemost.* 2012 May;10(5):743-50.
10. Samaha E, Rahmi G, Landi B, Lorenceau-Savale C, Malamut G, Canard JM, Bloch F, Jian R, Chatellier G, Cellier C. Long-term outcome of patients treated with double balloon enteroscopy for small bowel vascular lesions. *Am J Gastroenterol.* 2012 Feb;107(2):240-6.

# DRCD-URC

# GH Hôpitaux universitaires Paris Ile-de-France Ouest (URC Paris-Ouest)

## Hôpitaux AP-HP rattachés

- > Ambroise Paré
- > Raymond Poincaré – Berck
- > Sainte-Périne – Rossini – Chardon-Lagache
- > Hendaye
- > San Salvador

## Hôpitaux hors AP-HP rattachés

- > CH Versailles
- > CHI Poissy-St-Germain
- > CH des Quatre Villes (Saint-Cloud)
- > Hôpital Foch (Suresnes)

**Responsable :** Pr. Philippe AEGERTER

**Adjoint :** Dr Alain BEAUCHET

**Localisation principale :** Hôpital Ambroise Paré

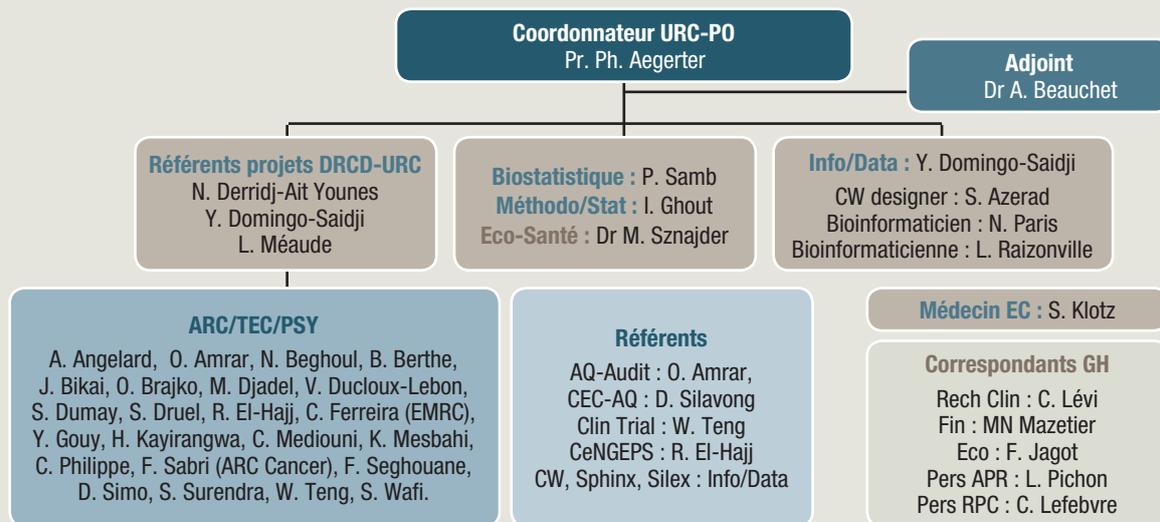
## Présentation de l'URC

L'URC Paris-Ouest (URCPO) opère dans un environnement caractérisé par la dispersion des structures et la concurrence avec des établissements hospitaliers de taille importante, dotés d'une DRCI, mais désormais associés au sein du GIRCI.

L'URC Paris-Ouest a vécu plusieurs remaniements, comme en témoigne le dernier organigramme :

- prise de fonction du Dr A. BEAUCHET comme adjoint ;
- nomination du Dr F. BARBOT comme PH responsable scientifique du CIC-IT ;
- affectation du Dr L. BUSSIERES en octobre à l'URC Paris-Centre en relation avec le DHU Risks in Pregnancy ;
- nomination d'une troisième coordinatrice d'essais clinique (CEC).

Cependant, notre mode de fonctionnement général n'a pas été perturbé.



**Information sur les appels à projets :** envoi par courriels auprès de la communauté scientifique du GH et de la Faculté, avec dorénavant une action spécifique en direction des soignants.

**Réponse aux appels à projets :** écriture du protocole et du dossier par un délégué en relation avec l'investigateur, sollicitations du biostatisticien (calculs de puissance, analyse statistique) et d'une CEC (logistique, budget).

**Instruction des projets :** dès promotion ou financement, constitution de l'équipe projet autour d'un binôme délégué-CEC et désignation du data-manager, biostatisticien, ARC.

### Organisation interne de l'URC :

Un point régulier sur les études est réalisé par les CEC avec les attachés de recherche clinique (ARC) et les techniciens d'études cliniques (TEC), sur la base des bilans faits par eux, tandis qu'une session mensuelle réunit coordonnateur, délégués et CEC et qu'une réunion bimensuelle « data-stat » rassemble coordonnateur, adjoint, CEC, data-managers et statisticiens pour répartir les projets et vérifier l'avancement.

Une réunion mensuelle de l'ensemble de l'URC permet :

- d'informer sur l'organisation de la structure DRCD-URC ;
- de transmettre les évolutions technico-réglementaires ou assurance-qualité ;
- de faire le point des nouveaux projets ou des difficultés rencontrées ;
- de restituer le contenu des ateliers de recherche clinique du DRCD ou de délivrer une formation locale.

**Moyens humains :**

- Tableau prévisionnel des emplois rémunérés (TPER) du GH : 3 personnes, dont le coordonnateur (PU-PH), un adjoint (médecin ingénieur remboursé par le DRCD), une IDE en tant que CEC, tous issus du département de Santé Publique (Pôle II) ;
- TPER permanent du DRCD (juillet 2012) : 8 personnes, dont 1 adjoint, 4 postes d'ingénieur : 2 informaticiens data-manager et 2 biostatisticiens, enfin 4 ARC.
- TPER non permanents du DRCD : plus de 20 personnes dont 1 data-manager, 1 biostatisticien, 1 médecin économiste de la Santé ainsi que 20 ARC/TEC. En complément et en fonction des études, l'URC emploie des enquêteurs ayant une compétence spécialisée : psychologues, sociologues, évaluation. Enfin, l'URC gère deux postes TEC EMRC et deux postes TEC CeNGEPS.

**Moyens matériels :**

L'URC compte environ 130 m<sup>2</sup> de bureaux, répartis sur 4 emplacements à l'hôpital Ambroise Paré. Le projet d'antenne sur le site R. Poincaré n'a pas abouti en 2012 malgré des réponses positives de l'administration et devrait se concrétiser en 2013. Nous avons entrepris une réorganisation des moyens informatiques à l'occasion de l'installation de nouveaux serveurs.

**La recherche dans le GH**

Les deux projets DHU présentés en 2012 par le GH, l'un consacré au handicap (*Handicap Medical Excellence*, DHU12011, F. LOFASO, R. Poincaré), l'autre aux pathologies inflammatoires (*Articular Risk-Inflammatory and Degenerative Diseases - Environmental Risk - Health ObeSity* (DHU12018, M. BREBAN, A. Paré), ont été bien notés sans toutefois être retenus.

Le site Ambroise Paré, qui avait été quelque peu déstabilisé par le départ des équipes médico-chirurgicales d'oncologie digestive, s'est réorganisé autour de nouvelles thématiques portées par des cliniciens ayant un fort potentiel de recherche, notamment en nutrition ou en néphrologie, ce qui permet la mise en place de collaborations multiples.

Par ailleurs, j'ai été élu au comité scientifique de l'UFR.

**L'organisation de la recherche**

L'URCPO soutient activement la démarche de certification du DRCD dans ses multiples dimensions : URC Pilote, suivi des nouveaux process d'instruction, investissement dans la GED. Cependant, l'ensemble DRCD-Siège et URC représente tout à la fois une force et une masse considérable, aussi ce chantier sera long. Dans l'intervalle, il va falloir fluidifier et mieux formaliser l'instruction des projets car la comparaison des délais prévisionnels avec ceux constatés sur des DRCI de moindre ampleur n'est pas nécessairement à notre avantage.

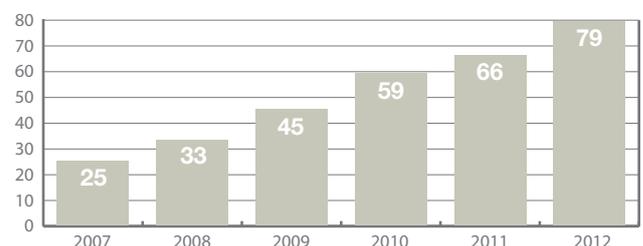
Plus en amont, l'URC maintient une activité d'expertise importante puisque nous avons été le 2<sup>ème</sup> contributeur sur Innovarc.

**CHIFFRES CLEFS**

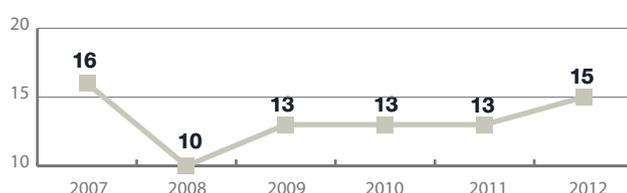
Evolution du nombre de PHRC (cancer et hors cancer) nationaux, interrégionaux et PHRIP, et PREPS, déposés et acceptés (2007-2012)



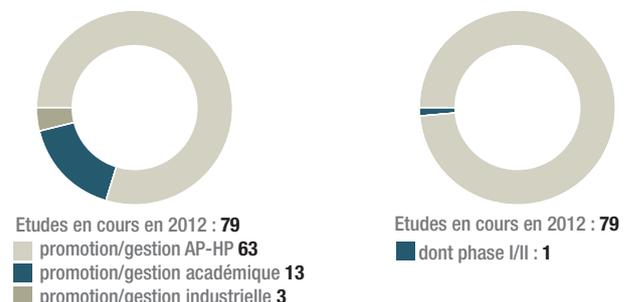
Evolution du nombre d'études suivies par l'URC, tous promoteurs confondus

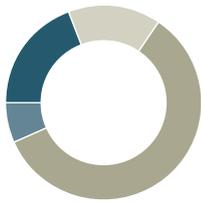


Evolution du nombre de nouvelles études suivies par l'URC



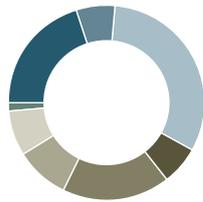
Nombre d'études suivies par l'URC en 2012, tous promoteurs confondus





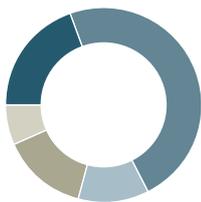
Etudes en cours en 2012 : 79

- monocentrique 15
- bi/tricentrique 12
- multicentrique 46
- hors site ou recrutement national direct de patients 5



Etudes en cours en 2012 : 79

- recherches biomédicales (PDS) 16
- recherches biomédicales (DM) 5
- recherches biomédicales (HPS) 25
- recherches en soins courants 5
- recherches non interventionnelles (patients) 14
- recherche sur collection biologique 7
- recherche sur données 6
- structuration recherche gériatrie 1



Etudes en cours en 2012 : 79

- instruction 15
- inclusion 37
- suites 9
- analyse 11
- arrêtées / terminées 5

### Nombre d'études suivies par l'URC en 2012, tous promoteurs confondus



- Médecine physique et réadaptation 10
- Dermatologie 8
- Réanimation 8
- Obstétrique 7
- Explorations fonctionnelles 6
- Maladies rares 6
- Infectiologie 5
- Rhumatologie 4
- Santé Publique 4
- Pédiatrie 3
- Cardiologie 2
- Gérontologie 2
- Soins palliatifs 2

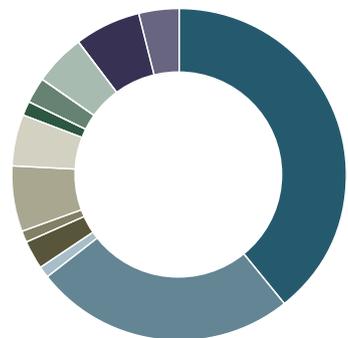
\* NB : Une étude peut avoir trait à plusieurs thématiques. Seule la thématique de l'investigateur coordonnateur est présentée ici.

### Nombre de centres recruteurs impliqués dans les études suivies par l'URC en 2012 :

- Centres ouverts à l'inclusion : 282
- Centres ayant inclus : 143

### Nombre de patients inclus dans les études suivies par l'URC en 2012 : 4 370

### Nombre d'études en cours par type de financement en 2012



- PHRC national 31
- PHRC interrégional 20
- PSTIC 1
- PREQHOS - PREPS 2
- PHRIP 1
- CIRC-CRC 5
- INCa - PHRC Cancer 4
- HAS-CNSA 1
- FP7 (Europe) 2
- Projets hors appel d'offre 4
- Sociétés savantes et associatives 5
- Industriels 3

## RECHERCHES PHARES EN 2012

**Quali-palli - Acti-Palli** (Dr GUIRIMAND ; Soins palliatifs ; Maison Médicale J. Garnier ; PRQ09004, PREPS2012) : Quali-Palli a pour objectifs de définir des indicateurs de qualité de prise en charge en soins palliatifs selon des perspectives multiples : satisfaction des patients et des proches,

respect des recommandations de prise en charge, organisation, bien-être au travail des soignants. Les questionnaires de satisfaction, définis après entretiens, sont en cours de passation dans 7 structures différenciées. Une grille de critères de qualité a été définie par consensus d'experts et est recueillie sur un échantillon multicentrique de dossiers. L'enquête par auto-questionnaire auprès des équipes soignantes débute. Cette thématique est prolongée par un nouveau projet, retenu au PREPS, qui vise à définir un outil de recueil standardisé de l'activité palliative.

**TGG - TCS - TCS8** (Pr. AZOUVI, Dr JOURDAN ; MPR ; R. Poincaré ; PHRC AOR04084, HAS-CSA 2007, PHRC AOR12145) : Il s'agit d'un projet initialement conçu pour décrire la prise en charge des traumatismes crâniens graves en phase pré-hospitalière et aiguë (SAMU-Réa-Neuro-MPR) et qui a su trouver des financements pour prolonger le suivi d'une série importante (504 inclus). Il s'agit d'une pathologie aux conséquences lourdes et en terme de mortalité (50 % de décès en 1 an) et de morbidité (80 % des survivants ont des handicaps séquellaires à 4 ans). Le dernier PHRC permettra de faire le point à 8 ans du trauma initial. Deux articles ont déjà été publiés.

**TransNEP** (Pr. ATTAL ; Centre de la douleur ; A. Paré ; PHRC AOM12141) : Etude multicentrique interventionnelle contrôlée randomisée visant à évaluer en aveugle contre stimulation placebo l'efficacité antalgique à long terme (22 semaines) de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) appliquée soit sur le cortex moteur, soit sur le cortex préfrontal, sur les douleurs neuropathiques périphériques. L'étude nécessite une infrastructure technologique importante puisque la cible sera repérée par système de neuronavigation robotisé. Ce projet est aussi l'occasion d'une collaboration avec une des équipes Inserm du GH.

**MélanoDemo** (Pr. SAIAG ; Dermatologie ; A. Paré ; INCa 2012) : Ce projet original s'intéresse aux conséquences de la baisse de la démographie des dermatologues sur le dépistage et le traitement des cancers de la peau en France. En effet, L'incidence des cancers cutanés va doubler dans les 10 prochaines années. Dans le même temps, il est prévu une baisse démographique des dermatologues qui sont en première ligne dans la prise en charge de ces tumeurs car ils en maîtrisent le diagnostic et assurent une grande partie du traitement de la carcinologie cutanée (80 % de ces cancers cutanés sont opérés par des dermatologues). Ce projet s'appuie sur une recherche bibliographique et l'utilisation de méthodes de simulation stochastique.

**VigiCann** (Dr HARTLEY ; R. Poincaré ; PHRC AOR12144) : Cette étude physiopathologique réunit plusieurs équipes du CIC-IT de R. Poincaré : unité du sommeil, explorations fonctionnelles, pharmacologie. Il s'agit d'étudier la relation PK/PD du delta-9-tétrahydrocannabinol. Le paramètre pharmacodynamique étudié sera la capacité à conduire, évaluée par les performances psychomotrices obtenues sur un simulateur de conduite, permettant notamment d'évaluer les troubles de la coordination motrice, l'allongement du temps de réaction et les troubles de l'attention. Un objectif secondaire s'intéresse à la mise en évidence d'un effet de seuil en dessous duquel aucun effet du cannabis n'est observé. Par ailleurs, ce projet récent suit le nouveau processus d'instruction des études (planning prévisionnel, check-list, référencement des acteurs).

## FAITS MARQUANTS EN 2012

- > **Administration de la recherche** : le GH compte désormais 2 correspondants administratifs recherche.
- > **Process** :
  - L'adjoint de l'URC, le Dr Alain BEAUCHET, en collaboration étroite avec les CEC, a initié un bilan du fonctionnement et des outils de l'URC. Ceci a dynamisé le travail sur les documents et procédures internes de la recherche. Nous avons réorganisé notre système documentaire à l'occasion de l'installation d'un nouveau serveur, généralisé un plan de classement homogène (en attendant la mise en place de la GED) et réalimenté notre base projets ;
  - Engagement dans la démarche de certification ISO du DRCD et dans le groupe de travail « Système d'information recherche – organisation » (SIR-O) : URC pilote, membre du CoDir, participation aux groupes de

formalisation des process, suivi des nouveaux process d'instruction pour 3 PHRC 2012 ;

- Soutien actif à la mise en place de la GED : participation aux groupes de travail et au Coproj, mise à disposition d'une CEC pour les analyses de process ou les formations à l'outil.

#### > Formation à la recherche :

- Initiation d'un cycle de séminaires à l'intention des médecins du GH, des juniors et des soignants. Une trentaine de personnes (dont plusieurs du CH de Versailles) ont suivi des topos consacrés à la recherche bibliographique, à la méthodologie générale en recherche clinique et en épidémiologie, aux aspects réglementaires et aux aspects logistiques, aux appels à projets. Les supports sont disponibles sur le site intranet de l'URC ;
- Implication de Mme L. MEAUDE, IDE et CEC, dans les formations IFSI et dans les réunions de cadres soignants, afin de renforcer les projets PHRIIP et médecine complémentaire ;
- Participation aux ateliers de la recherche clinique du DRCD ;
- Accueil de stagiaires du M2 CEDS UVSQ (« Coordinateur d'études dans le domaine de la santé »).

## DOSSIERS PRIORITAIRES EN 2013

- > Visite d'évaluation de l'Agence d'évaluation de la recherche dans l'enseignement supérieur (AERES) portant sur la recherche hospitalière du GH, l'URCPO étant évaluée comme « structure de soutien à la Recherche », conjointement avec le DRCD-Siège.
- > Ouverture d'une antenne sur le site de Raymond Poincaré.
- > Poursuite de la démarche de certification.
- > Poursuite du développement de la base projet (programmation de formulaires interactifs pour les rapports d'activité, programmation d'indicateurs disponibles au fil de l'eau).

## ACTIONS ORIENTÉES GIRCI

Trois des établissements dotés d'une DRCI sont sur l'Ouest parisien : le CLCC Raymond Huguénin (dépendant de l'institut Curie), l'hôpital Foch et le CH de Versailles. René Huguénin se tourne naturellement vers l'institut Curie. L'hôpital Foch a entrepris de fédérer d'autres établissements franciliens (dont le Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph et la Maison médicale Jeanne Garnier).

En revanche, la collaboration avec le CH de Versailles (CHV) s'est maintenue, notamment sur le plan méthodologique (1 PHRC et 1 PHRIIP déposés). Le PHRC obtenu en 2012 (AOM12136) réunit nos deux établissements, le projet étant promu et instruit par la DRCI du CHV avec l'URC pour les fonctions data-management et statistique. Deux projets élaborés en commun ont été déposés au PHRC interrégional 2013. Le séminaire Recherche organisé par l'URC a été suivi par plusieurs investigateurs du CHV et nous sommes allés à la rencontre de ses investigateurs discuter des pré-projets d'études.

Nos deux entités souhaiteraient renforcer cette collaboration par le partage d'un poste de biostatisticien (encadrement URCPO) qui va faire l'objet d'une demande de financement auprès du GIRCI Ile-de-France.

Concernant les autres établissements de la région, un PREPS 2010 a été déposé (et obtenu) avec la Maison médicale Jeanne Garnier, un PREPS déposé avec le Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph, 3 PHRC avec le CHI de Poissy Saint-Germain. Enfin une étude (thématique VIH) a été élaborée, instruite et mise en place pour le compte de l'Institut hospitalier Franco-Britannique.

L'activité « équipes mobiles de recherche clinique » (EMRC) s'appuie sur 0,5 ETP de TEC mis à disposition du CH de Versailles et 0,5 ETP de TEC auprès du Dr THEODORE à l'hôpital Foch, ainsi qu'un ETP de TEC sur le réseau Yvelines-Nord Mantes-Meulan-Poissy.

L'activité CeNGEPS le concernant est désormais directement affectée au CH de Versailles.

## PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2012

Ci-dessous, une sélection de 15 publications particulièrement significatives :

1. AOR10006 : Monnet D, Kadi A, Izac B, Lebrun N, Letourneur F, Zinovieva E, Said-Nahal D, Chiochia G, Breban M. Association between the IL-1 family gene cluster and spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2012 Jun;71(6):885-890. PubMedPMID: 22312160. Categories SIGAPS : A. Imp. fact. : 8,727.
2. AOR10006: Kadi A, Izac B, Said-Nahal R, Leboime A, Van Praet L, de Vlam K, Elewaut D, Chiochia G, Breban M. Investigating the genetic association between ERAP1 and spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2012 Aug. PubMedPMID: 22896742. Categories SIGAPS : A. Imp. fact. : 8,727.
3. AOM03111: Denys P, Le Normand L, Ghout I, Costa P, Chartier-Kastler E, Grise P, Hermieu J-F, Amarengo G, Karsenty G, Saussine C, Barbot F. VESITOX study group in France. Efficacy and safety of low doses of onabotulinumtoxinA for the treatment of refractory idiopathic overactive bladder: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled dose-ranging study. *Eur. Urol.* 2012 Mar;61(3):520-529. [cited 2012 Oct 2]. PubMedPMID: 22036776. Categories SIGAPS : A. Imp. fact. : 8,493.
4. AOM08042: Devauchelle-Pensec V, D'Agostino MA, Marion J, Lapiere M, Jousse-Joulin S, Colin D, Chary-Valckenaere I, Marcelli C, Loeuille D, Aegerter P, Guis S, Gaudin P, Breban M, Saraux A. Computed tomography scanning facilitates the diagnosis of sacroiliitis in patients with suspected spondylarthritis: results of a prospective multicenter French cohort study. *Arthritis Rheum.* 2012 May;64(5):1412-1419. PubMedPMID: 22081446. Categories SIGAPS : A. Imp. fact. : 7,866.
5. Zuber B, Tran TC, Aegerter P, Grimaldi D, Charpentier J, Guidet B, Mira JP, Pène F, CUB-Réa Network. Impact of case volume on survival of septic shock in patients with malignancies. *Crit Care Med* 40 55-62. PubMedPMID: 21926606. Categories SIGAPS : A. Imp. fact. : 6,33.
6. Mandl P, Brossard M, Aegerter P, Backhaus M, Bruyn GA, Chary-Valckenaere I, Iagnocco A, Filippucci E, Freeston J, Gandjbakhch F, Jousse-Joulin S, Möller I, Naredo E, Schmidt WA, Szkudlarek M, Terslev L, Wakefield RJ, Zayat A, D'Agostino MA, Balint PV. Ultrasound evaluation of fluid in knee recesses at varying degrees of flexion. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64 773-9. PubMedPMID: 2232128. Categories SIGAPS : B. Imp. fact. : 4,851.
7. AOM04084 : Jourdan C, Bayen E, Bosserelle V, Azerad S, Genet F, Fermanian C, Aegerter P, Pradat-Diehl P, Weiss J-J, Azouvi P, Paris-Tbi Study MOTSCOT. Referral to Rehabilitation After Severe Traumatic Brain Injury: Results From the Paris-TBI Study [Internet]. *Neurorehabilitation and neural repair* 2012 Mar; [cited 2012 Oct 2] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22460612>. PubMedPMID: 22460612. Categories SIGAPS : A. Imp. fact. : 4,495.
8. Moreau S, Saiag P, Aegerter P, Bosset D, Longvert C, Hélias-Rodzewicz Z, Marin C, Peschoud F, Chagnon S, Zimmermann U, Clerici T, Emile JF. Prognostic value of BRAF(???) mutations in melanoma patients after resection of metastatic lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 19 4314-21. PubMedPMID: 22772867. Categories SIGAPS : B. Imp. fact. : 4,166.
9. Iagnocco A, Conaghan PG, Aegerter P, Möller I, Bruyn GA, Chary-Valckenaere I, Filippucci E, Gandjbakhch F, Loeuille D, Naredo E, D'Agostino MA. The reliability of musculoskeletal ultrasound in the detection of cartilage abnormalities at the metacarpophalangeal joints. *Ultrasonothrombolysis* 20 1142-6. PubMedPMID: 22800773. Categories SIGAPS : B. Imp. fact. : 3,904.
10. Stirnemann JJ, Quibel T, Essaoui M, Salomon LJ, Bussières L, Ville Y. Timing of delivery following selective laser photocoagulation for twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 207 127.e1-6. PubMedPMID: 22840722. Categories SIGAPS : B. Imp. fact. : 3,468.
11. AOM04084: Bayen E, Pradat-Diehl P, Jourdan C, Ghout I, Bosserelle V, Azerad S, Weiss J-J, Joël M-E, Aegerter P, Azouvi P. Predictors of Informal Care Burden 1 Year After a Severe Traumatic Brain Injury: Results From the Paris-TBI study [Internet]. *The Journal of head trauma rehabilitation* 2012 Jun; [cited 2012 Oct 2] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22691963>. PubMedPMID: 22691963. Categories SIGAPS : B. Imp. fact. : 3,333.
12. Terslev L, D'Agostino MA, Brossard M, Aegerter P, Balint P, Backhaus M, Bruyn GA, Chary-Valckenaere I, Filippucci E, Freeston J, Gandjbakhch F, Iagnocco A, Jousse-Joulin S, Mandl P, Möller I, Naredo E, Szkudlarek M, Wakefield RJ, Zayat A, Schmidt WA. Which knee and probe position determines the final diagnosis of knee inflammation by ultrasound? Results from a European multicenter study. *Ultraschall Med* 33 E173-8. PubMedPMID: 22194046. Categories SIGAPS : C. Imp. fact. : 2,398.
13. AOM08042: D'Agostino M-A, Saraux A, Chary-Valckenaere I, Marcelli C, Guis S, Gaudin P, Aegerter P, Jousse-Joulin S, Loeuille D, Judet O, Lecoq B, Hacquard-Bouder C, Grange L, Guzman MC, Blum A, Chagnaud C, Leboime A, Monnet D, Rat A-C, Timsit MA, Said-Nahal R, Breban M. Can we improve the diagnosis of spondyloarthritis in patients with uncertain diagnosis? The EchoSpA prospective multicenter French cohort [Internet]. *Joint, bone, spine: revue du rhumatisme* 2012 Mar; [cited 2012 Oct 2] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22459413>. PubMedPMID: 22459413. Categories SIGAPS : D. Imp. fact. : 2,274.
14. AOR03055: Emile JF, Brahimi S, Coindre JM, Bringuier PP, Monges G, Samb P, Doucet L, Hostein I, Landi B, Buisine MP, Neuville A, Bouché O, Cervera P, Pretet JL, Tisserand J, Gauthier A, Le Cesne A, Sabourin JC, Scazecz JY, Bonvalot S, Corless CL, Heinrich MC, Blay JY, Aegerter P. Frequencies of KIT and PDGFRA mutations in the MolecIST prospective population-based study differ from those of advanced GISTs. *Med Oncol* 29 1765-72. PubMedPMID: 21953054. Categories SIGAPS : D. Imp. fact. : 2,14.
15. AOR05017: Popowski T, Huchon C, Toret-Labeuw F, Chantray AA, Aegerter P, Fauconnier A. Hemoperitoneum assessment in ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012 Feb;116(2):97-100. doi: 10.1016/j.ijgo.2011.09.019. Epub 2011 Nov 17. PubMedPMID: 22093494. 22093494. Categories SIGAPS : C. Imp. fact. : 2,045.

# DRCD-URC

# GH Hôpitaux universitaires Paris Sud (URC Paris Sud)

## Hôpitaux AP-HP rattachés

- > Antoine Béclère
- > Paul Brousse
- > Bicêtre

## Hôpitaux hors AP-HP rattachés

- > Centre chirurgical Marie Lannelongue

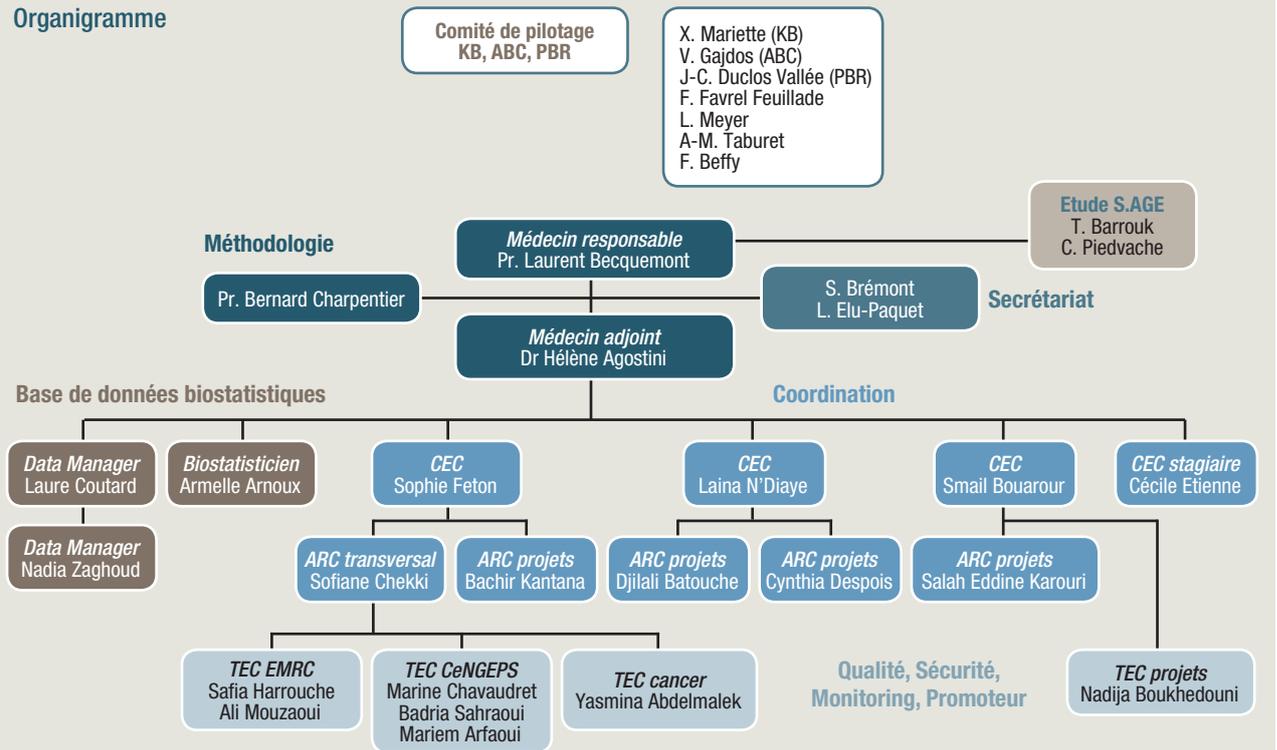
**Responsable :** Pr. Laurent BECQUEMONT

**Adjoint :** Dr Hélène AGOSTINI

**Localisation :** Hôpital Bicêtre

Présentation de l'URC

## Organigramme



> **Moyens humains :** Deux médecins, deux secrétaires (1,5 ETP), trois coordinateurs d'essais clinique (CEC), deux data manager, un ingénieur en biostatistique, cinq attachés de recherche clinique (ARC), 7 techniciens d'études cliniques (TEC).

> **Moyens matériels :** 1 salle de réunion, 6 bureaux, 1 pièce de rangement.

## Éléments financiers :

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
DRCD	657 480 €	662 000 €	1 666 855 €	1 348 000 €	1 963 611 €	1 457 539 €
Autres académiques	0 €	71 147 €	0 €	0 €	10 000 €	108 311 €
Industriels	0 €	284 000 €	180 000 €	190 000 €	274 965 €	495 577 €
<b>Total annuel</b>	<b>657 480 €</b>	<b>1 017 147 €</b>	<b>1 846 855 €</b>	<b>1 538 000 €</b>	<b>2 005 026 €</b>	<b>2 061 427 €</b>

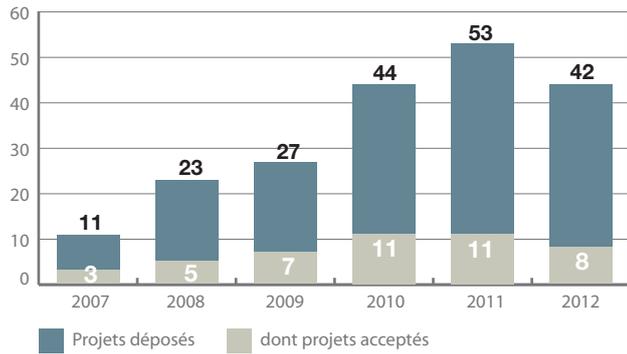
Devant les difficultés liées au rapide accroissement de l'activité, la priorité a été donnée à la conduite des études et des projets : 15 études ont pu être instruites, 7 fermées, et 12 terminées, parallèlement à 42 projets soumis. L'année s'est par ailleurs terminée avec une équipe renforcée et en état de fonctionnement.

Le mot du responsable

AGEPS - ECO - AVC-JVR-RMB - RDB - ABC-BCT-PBR - APR-RPC-BRK-SPR - HEGP-CCL-VGR - SLS-LRB - BOH-BUN-BRT-LMR-CRC - NCK - HMN-ERX-DPR-GCL - SAT-TNN-TRS-RTH - PSL-CFX - CCH-HTD-BRC

# CHIFFRES CLEFS

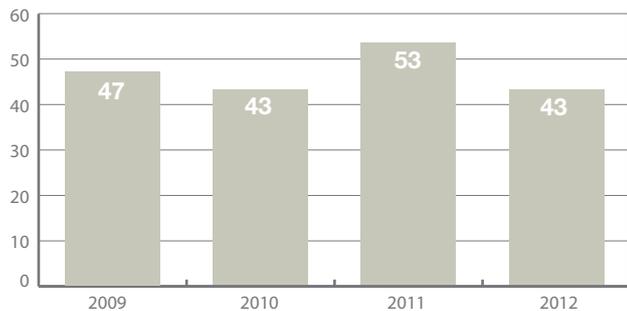
Nombre de projets à financement ministériel déposés et acceptés :



Nombre de PHRC et autres types de projets acceptés selon les années :

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
PHRC National	1	2	6	5	5	2
PHRC Cancer						2
PHRC interrégional	2	-	1	6	3	3
CIRC/PCRC	0	2	0	0	1	1
PHRIP	-	-	-	-	1	-
PREQHOS/PREPS	-	-	-	-	1	-
Soins courants	-	1	-	-	-	-
Promotions hors appel d'offre	2		1	3	2	3
Collections biologiques	-	2	1	2	0	-
Optimisation de stratégies thérapeutiques insuffisamment validées	1	-	-	-	-	-
Partenariats industriels	-	1	-	-	-	-
<b>TOTAL</b>	<b>5</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>16</b>	<b>13</b>	<b>11</b>

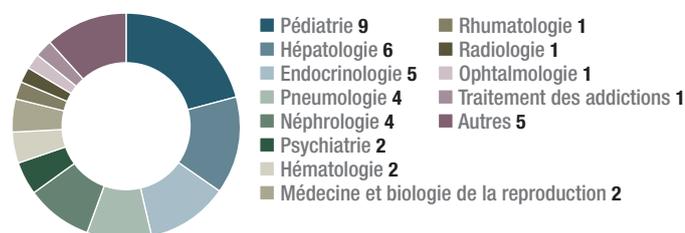
Evolution du nombre d'études suivies pas l'URC, tous promoteurs confondus :



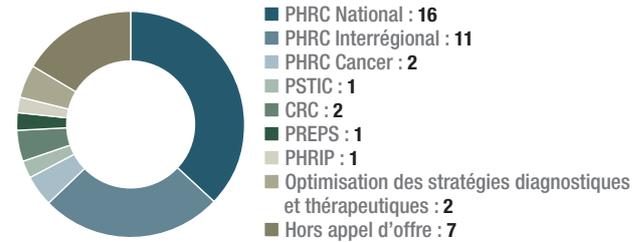
Nombre de patients inclus en 2012 dans les essais suivis pas l'URC (tous promoteurs confondus) : **753**

Nombre de centres recruteurs impliqués dans les études suivies par l'URC : **278**

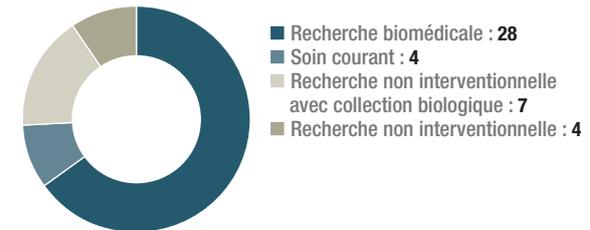
Nombre d'études en cours en 2012 par thématique de recherche :



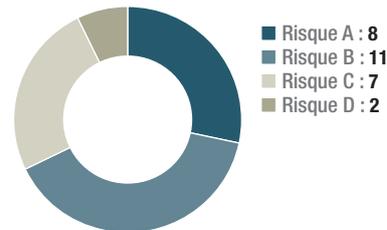
Etudes en cours en 2012 selon leurs modes de financement



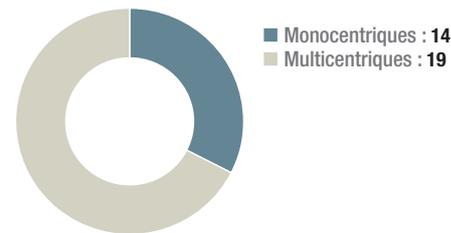
Etudes en cours en 2012 selon leur cadre réglementaire



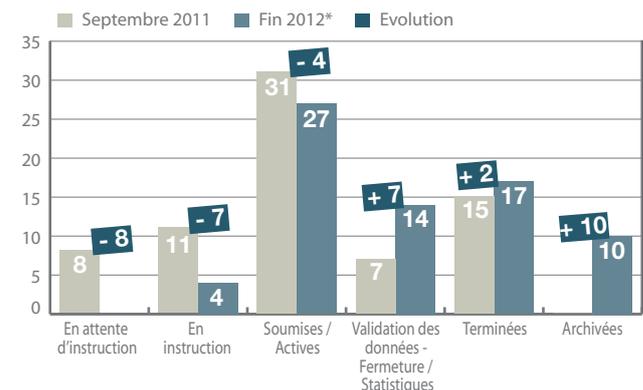
Recherche biomédicale en cours en 2012 selon leur catégorie de risque



Etudes en cours en 2012 mono/multicentriques



Evolution de l'état de 72 études répertoriées entre septembre 2011 et fin 2012



\*Hors 11 nouvelles études 2012 à démarrer en 2013.

## RECHERCHES PHARES EN 2012

**GUERANDE** (Vincent GAJDOS, Antoine Bécclère, PHRC national 2011). Cette étude a pour objectif d'évaluer l'efficacité des nébulisations de chlorure de sodium hypertonique à 3% dans la prise en charge des bronchiolites aiguës du nourrisson aux urgences pédiatriques. Il s'agit d'un essai randomisé contrôlé multicentrique en double insu. Ses spécificités sont le caractère saisonnier de la pathologie avec une épidémie limitée aux 3 mois du début de l'hiver, sa réalisation aux urgences pédiatriques avec l'implication d'infirmiers, et l'effectif attendu : 800 enfants. Cette étude a été un vrai challenge pour notre URC. L'impératif est de se tenir prêts à débiter dès septembre. Grâce à l'implication de tous, 21 centres, dont 10 en province, ont pu être ouverts en 1 mois et demi et 233 patients inclus fin décembre.

**VARIETE** (Philippe CHANSON, Bicêtre, PHRC national 2009). Il s'agit d'établir des normes d'IGF1 dans la population générale. 974 volontaires des deux sexes et de toutes les classes d'âges ont accepté de participer à cette étude.

**TRECOGAM** (Damien RINGUENET, Paul Brousse, PHRC régional 2009). Après une longue période d'instruction, cette étude randomisée de l'efficacité de la Thérapie de Remédiation Cognitive dans l'Anorexie Mentale, a pu débiter fin 2012. A remarquer tant la population étudiée, la thérapie proposée que la très forte implication des psychologues dans cette recherche.

**DELPHI2** (David MONTANI, Bicêtre, PHRC national 2010). Des mutations du gène BMP2 ont été identifiées chez des patients souffrant d'HTAP idiopathique, familiale ou induite par une prise médicamenteuse, ou les membres de la famille d'un patient chez lequel la mutation d'un gène a été identifiée. Dépister et rechercher les facteurs prédictifs de la survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire chez les sujets asymptomatiques, porteurs de mutation du gène BMP2, tel est l'objectif de cette étude qui avance selon les prévisions, malgré le déménagement à Bicêtre de l'équipe de pneumologie en 2012.

## FAITS MARQUANTS EN 2012

**Poursuite en 2012 de la démarche de restructuration de l'équipe avec renforcement des personnels et réorganisation des missions :**

- intégration dans l'URC du CEC d'Antoine Bécclère et recrutement de 2 nouvelles CEC et une Data Manager ;
- recrutement, accueil et encadrement d'une CEC stagiaire (Master II Coordinateur d'étude dans le domaine de la santé, Centre de formation d'apprentis d'Alembert) dans le cadre d'un contrat d'apprentissage proposé et financé par le DRCD.

**Renforcement de la démarche qualité de l'URC :**

- recadrage des missions de chacun ;
- réorganisation et homogénéisation, au sein de l'URC, des processus d'instruction et de mise en place, en parallèle à la démarche du siège. Initiation de l'étape suivante, qui sera de réorganiser les étapes « Validation des données / Fermetures des centres / Gel de la base de données » ;
- élaboration et mise en circulation de nouveaux documents « qualité » conçus dès fin 2011 :
  - checklist-planning en aide au pilotage des phases d'instruction et de mise en place ;
  - plan type des contrôles de data management ;
  - plan type d'analyse statistique (en cours de finalisation) ;
  - plan type de rapport statistique et élaboration de macros SAS permettant l'édition directe des rapports statistiques à partir de SAS.
- poursuite du classement et de la mise à jour des documents des études dans l'espace partagé de l'URC, sur le réseau de l'hôpital.

**Renforcement de l'encadrement :**

- L'encadrement des ARC par les CEC est approfondi avec relecture, validation et discussion de tous les rapports de mise en place et de monitoring par les CEC. Ce travail est source d'homogénéisation des pratiques au sein de l'URC.
- Initiation de séances de travail en commun / formation sur :
  - les processus se révélant hétérogènes au sein de l'URC ou ayant donné lieu à dysfonctionnement ;
  - les échanges et transmissions nécessaires entre les différents acteurs au moment de la validation des données pour améliorer performance et qualité.
- Mise à jour et utilisation régulière d'une « base projets » simple, élaborée sous Access, apportant une aide au pilotage des études en cours et à venir.

**Implication dans la démarche certification ISO conduite par le DRCD-Siège :**

Participation au comité de pilotage SIRO et part active dans le projet de gestion documentaire (GED) avec la mise à disposition d'une CEC référent qualité.

**Initiation des premiers partenariats avec l'équipe du Centre de recherche clinique (CRC), nouvellement installée dans les locaux après l'été.**

## ACTIONS ORIENTÉES GIRCI

Poursuite de l'activité de conseil méthodologique et statistique avec le Centre chirurgical Marie Lannelongue, donnant lieu en particulier à 2 articles soumis pour publication, et discussion méthodologique pour 16 projets dont 11 soumis aux appels d'offre 2012 et 3 soumis aux autorités réglementaires CPP.

Ce partenariat a été mené dans le cadre d'une convention avec l'AP-HP (URC) puis dans le cadre du GIRCI.

La convention avec l'URC (RAF) a permis le renouvellement du parc d'ordinateurs grâce à l'achat de 6 ordinateurs neufs.

### PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2012

Ci-dessous, une sélection de publications particulièrement significatives :

1. AOR03061 : A pharmacokinetic-pharmacodynamic model for predicting the impact of CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms on fluindione and acenocoumarol during induction therapy C. Verstuyft, X. Delavenne, A. Rousseau, A. Robert, M. Tod, B. Diquet, M. Lebot, P. Jaillon and L. Becquemont. Clin Pharmacokinet 2012;51(1):41-53.
2. EVENDOL : EVENDOL, a new behavioral pain scale for children of 0 to 7 in the emergency department : design and validation. E. Fournier-Charriere; B. Tourniaire; R. Carbajal; P. Cimerman; F. Lassage; C. Ricard; F. Reiter; P. Turquin; B. Lombart; A. Letierce; B. Falissard. PAIN 2012.
3. SOMMEIL HTAP P090206 : High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G, Jais X, Humbert M, Roisman G. Chest. 2012 Aug 1. doi: 10.1378/chest.11-3124. [Epub ahead of print]
4. RITHA AOR 05049 : The osteopontine level in liver, adipose tissue and serum is correlated with fibrosis in patients with alcoholic liver disease. Patouraux S, Bonnafous S, Voican CS, ANTY R, Saint-Paul MC, Rosenthal-Allier MA, Agostini H, Njike M, Barri-Ova N, Naveau S, Le Marchand-Brustel Y, Veillon P, Calès P, Perlemuter G, Tran A, Gual P. Plosone, 2012;7(4):e35612. Epub 2012 Apr 18.
5. ADAMTS13 AOM05012 : Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M, Boisseau P, Galicier L, Azoulay E, Stepanian A, Delmas Y, Rondeau E, Bezieau S, Coppo P, Veyradier A; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Blood. 2012 Jun 14;119(24):5888-97. Epub 2012 Apr 30. PMID: 22547583 [PubMed - indexed for MEDLINE]
6. ACROMENAC CRC 06062 : Body Fluid Expansion in Acromegaly Is Related to Enhanced Epithelial Sodium Channel (ENaC) Activity. Kamenický P, Blanchard A, Frank M, Salenave S, Letierce A, Azizi M, Lombres M, and Chanson P. J Clin Endocrinol Metab, July 2011, 96(7):2127-2135.
7. ACROMENAC CRC 06062 : Pathophysiology of Renal Calcium Handling in Acromegaly: What Lies behind Hypercalciuria? Kamenický P, Blanchard A, Gauci C, Salenave S, Letierce A, Lombres M, Brailly-Tabard S, Azizi M, Prie D, Souberbielle JC, and Chanson P. J Clin Endocrinol Metab, June 2012, 97(6):1-10.

**Responsable** : Pr. Corinne ALBERTI  
**Adjointe** : Dr Sophie GUILMIN-CREPON  
**Localisation** : Hôpital Robert Debré

L'URC est composée d'une équipe de 29 personnes, dont :

- équipe coordination / méthodologie : 1 PU-PH, 1 MCU-PH, 1 PH, 1 CCA, 1 ingénieur recherche (soit 4 ETP) ;
- équipe recherche : 1 anthropologue, 1 PH attaché (soit 1,6 ETP) et 2 internes ;
- équipe technico-réglementaire : 2 coordonnateurs d'études cliniques (CEC), 6 attachés de recherche clinique et techniciens d'études cliniques (ARC / TEC) mutualisés sur l'URC, 3,6 TEC investigateurs sur projets dédiés (soit 11,6 ETP) ;
- Equipe de biométrie : 1 bio-informaticien, 2 data manager, 3 biostatisticiens (soit 5,3 ETP) ;
- Gestion / Secrétariat : 1 ETP.

**Pr. C. ALBERTI**

**Coordination  
Méthodologie**

**S. GUILMIN-CREPON**  
Praticien Hospitalier

**R. BOULKEDID Q**  
Ingénieur Recherche

**S.GOTTOT MCU-PH**  
**D. GIRARD CCA**

**Secrétariat Gestion**

**A. CAZORLA**

**Technico-réglementaire**

CEC  
**T. KOLTA**  
**A. YACOUBI S**

ARC / TEC  
**S. ARGUES P**  
**T. RILCY A**  
**M. YANAT**  
**C. GRAMONDI**  
**S. LAVAL**  
**M. SADAOUI**  
  
**C. GAERTNER**  
**S. GOUISSEM**  
**B. LAM**  
**C. LE HENNAFF**  
**C. TAILLANDIER-SARTHOU**

**Biométrie**

Biostatisticiens  
**P. BOIZEAU N**  
**D. MOHAMED**  
**J. SCHROEDT**

Bio informaticien  
Data manager  
**H. LAOUAMRI**  
**B. ANDRISS C**  
**J. HAIGNERE**

**Recherche**

Anthropologue  
**M. TEIXEIRA**

Praticien Attaché  
**H. MELLERIO**

Etudiants  
**Interne Santé Publique**  
**Interne Pharmacie**  
**Thèses**  
**Masters**

Référents : **Qualité - Pharmaco-vigilance - Audit - CleanWeb - Nomming - Silex**

En 2012, l'URC a poursuivi la mise à disposition des moyens nécessaires aux investigateurs pour la conception, la mise en œuvre, l'analyse et la valorisation de leurs projets ainsi que la sensibilisation des acteurs de l'hôpital à la recherche clinique. Ceci par une présence auprès des cliniciens du GH, mais également en collaboration avec d'autres établissements de santé relevant du GIRCI Ile-de-France.

L'environnement méthodologique de l'URC de Robert Debré est renforcé par la coordination conjointe du CIC-EC et la participation à la création d'une structure universitaire de recherche axée sur l'étude des populations vulnérables (santé mentale, gériatrie, pédiatrie - ECEVE). Deux des axes de recherche, sur lesquels s'appuie la stratégie de l'unité (neurosciences et puberté-croissance), sont ceux portés par le Département hospitalo-universitaire (DHU) PROTECT désormais présent sur le GH.

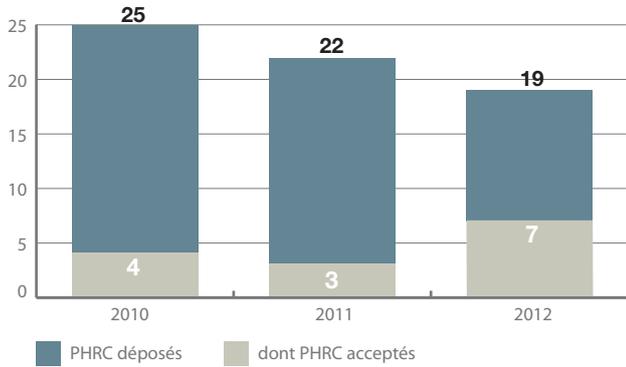
Notre activité a pour spécificité de participer au développement de la recherche clinique en pédiatrie. Dans ce cadre, les axes de recherche développés en 2012 s'articulent autour de questions réglementaires (consentement), des circuits pharmaceutiques, de l'évaluation qualitative socioculturelle, de l'étude des pratiques et de l'amélioration de la qualité des soins.

Riche de la diversité de ses membres, l'équipe relève les défis d'un soutien adapté aux équipes de pédiatrie, d'une meilleure structuration de l'enseignement aux étudiants et aux cliniciens, d'une valorisation de la recherche en pédiatrie et d'une démarche active d'amélioration de la qualité.

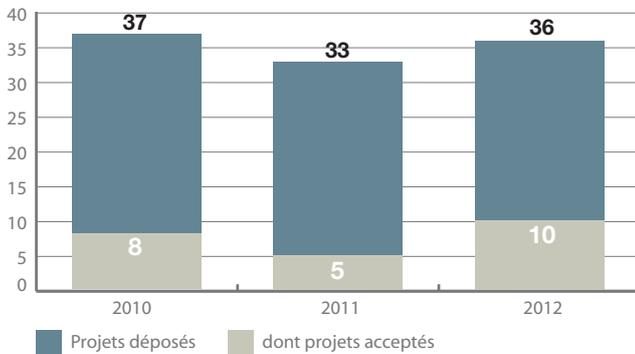
# CHIFFRES CLEFS

NB : Les chiffres 2010 sont ceux de l'antenne Robert Debré de l'URC Paris Nord à laquelle était précédemment rattachée l'URC Robert Debré.

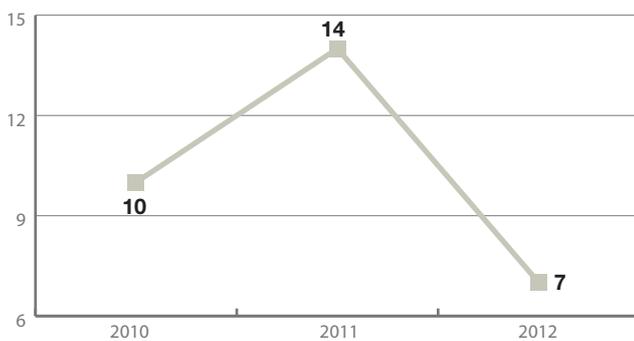
## Evolution du nombre de PHRC déposés et acceptés (2010-2012)



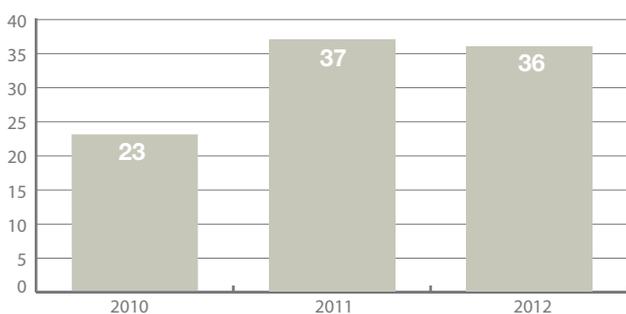
## Evolution du nombre de projets déposés et acceptés (2010-2012) tout appels à projets confondus



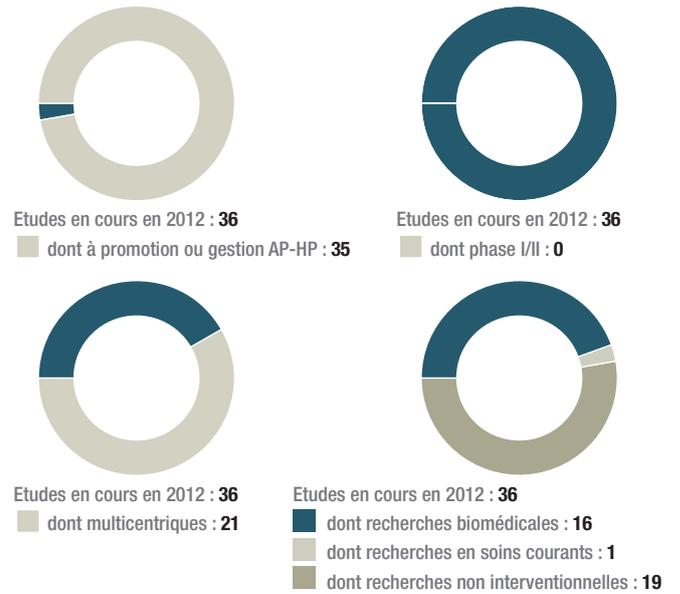
## Evolution du nombre d'études nouvelles dans l'année



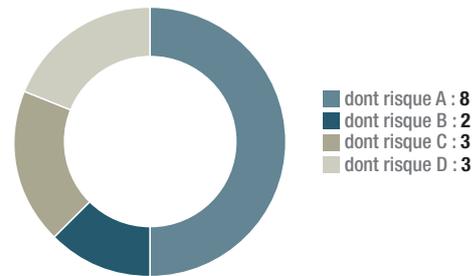
## Evolution du nombre d'études en cours durant l'année



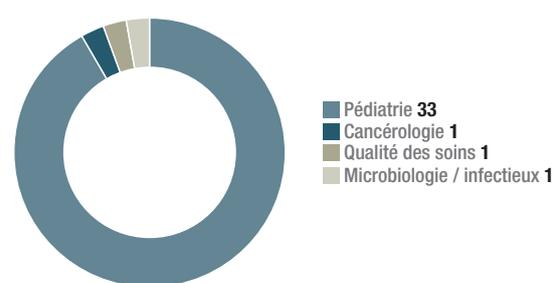
## Nombre d'études suivies par l'URC, tous promoteurs confondus, en cours en 2012



## Etudes en cours en 2012 en recherche biomédicale



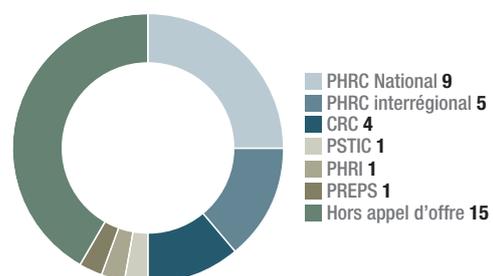
## Nombre d'études en cours en 2012 par thématique principale de recherche



\* NB : Une étude peut avoir trait à plusieurs thématiques. Seule la thématique principale est présentée ici.

## Nombre de centres de recrutement impliqués dans les études suivies par l'URC en 2012 : 340

## Nombre de projets par type de financement



## RECHERCHES PHARES EN 2012

**MATICUS** (PREQHOS 2010, Rym BOULKEDID) : Etude randomisée en cluster à début différé visant à étudier l'intérêt de la maîtrise statistique des processus type CUSUM pour le suivi d'indicateurs prédéfinis dans les maternités et son impact sur la santé de la mère et du nouveau né. L'étude se déroule dans dix centres hospitaliers et polycliniques. Ce projet s'inscrit dans les axes de recherche prioritaires de l'URC sur l'étude des pratiques et l'amélioration de la qualité des soins.

**PUPSY** (PHRC interrégional 2010, Dominique SIMON) : Evaluation qualitative du retentissement psychosocial de la puberté précoce chez des jeunes filles de moins de huit ans. Il s'agit de la première étude clinique de l'équipe impliquant une anthropologue de la santé. Ce projet s'inscrit dans l'un des axes de recherche prioritaires de l'URC sur l'analyse de facteurs socioculturels associés à la prise en charge des patients.

**ABD** (PHRC 2009, Lydie DA COSTA et Thierry LEBLANC) : Un observatoire de l'anémie de Blackfan Diamond a été mis en place et pérennisé, permettant une première description phénotypique et génotypique de cette maladie rare. La recherche de corrélation génotype / phénotype devrait permettre de mieux comprendre les mécanismes de cette pathologie et d'affiner le conseil génétique pour les familles. Face à une meilleure connaissance des gènes impliqués dans cette maladie et à un nombre très important de sujets inclus (plus de 350 à ce jour), ce projet pourra se poursuivre grâce à un soutien financier complémentaire, obtenu dans le cadre du PHRC 2012.

Enfin, plusieurs projets ont bénéficié cette année d'une activité particulièrement intense, parmi lesquels on peut citer :

- **PREMILOC** (PHRC 2006, Olivier BAUD) : étude multicentrique randomisée contrôlée évaluant l'utilité de l'administration précoce d'hémisuccinate d'hydrocortisone chez de grands prématurés ; les perspectives attendues sont la mise en place d'un traitement de routine pour cette population très fragile.
- **START-IN !** (PHRC 2007, Nadia TUBIANA) : étude sur dispositif médical, multicentrique, randomisée contrôlée évaluant l'effet de différentes stratégies d'utilisation de la mesure continue du glucose en temps réel, comparativement à l'autosurveillance glycémique conventionnelle, sur l'équilibre glycémique mais aussi la qualité de vie et l'évaluation médico-économique, chez les enfants et adolescents diabétiques de type 1. Le suivi du dernier sujet s'est achevé cette année ; les perspectives attendues sont de mieux préciser la place des nouvelles technologies dans la prise en charge du diabète de l'enfant.
- **ACTFRIE** (PHRC 2007, Isabelle HUSSON) : étude preuve de concept randomisée contrôlée évaluant l'intérêt d'un traitement par pioglitazone sur l'atteinte neurologique dans l'ataxie de Friedreich. Quarante patients présentant cette pathologie extrêmement rare ont été inclus, et leur suivi doit s'achever début 2013. Les attentes sont très importantes pour la prise en charge de cette affection grave, évoluant vers la perte d'autonomie à la fin de l'adolescence.

## FAITS MARQUANTS EN 2012

**Restructuration de l'équipe** : réorganisation de la coordination par un médecin pédiatre et un ingénieur de recherche, qualité ; consolidation de l'équipe de biométrie afin de répondre à une demande croissante de soutien à la gestion des données.

**Démarche qualité** : renforcement des procédures internes dans le cadre des actions entreprises dès l'ouverture de l'unité, en vue de l'obtention de la certification ISO 9001.

### Enseignement :

- création à la rentrée universitaire 2012-2013 d'un DU « formation à la conduite de projets de recherche clinique » sous la responsabilité du Dr GOTTOT ;
- participation à la journée de la recherche organisée par la Commission stratégie innovation recherche enseignement du GH, en collaboration avec le DHU PROTECT ;

- formations du personnel du GH à la communication interculturelle : l'objectif est d'appréhender les facteurs socioculturels dans les prises en charge à l'hôpital de façon à éviter les écueils et les conflits ou malentendus avec les patients et/ou leur famille.

## DOSSIERS PRIORITAIRES EN 2013

**Gestion d'équipe** : professionnalisation de la gestion d'équipe par l'amélioration des outils de pilotage et le renforcement des procédures internes.

**Démarche qualité** : préparation d'un audit interne ciblé sur l'organisation de l'unité, les formations du personnel et les procédures ; renforcement de la gestion des non conformités dans le cadre des recherches : développement d'outils de déclaration des non conformités afin de lister leur type et de proposer des actions correctrices.

**Soutien aux cliniciens** : poursuite de l'animation de la formation à la recherche clinique sur le GH par l'intermédiaire de séminaires trimestriels à l'attention des investigateurs ; mise en place de réunions méthodologiques d'équipe avec les cliniciens.

**Formation / Enseignement** : formation continue du personnel de l'unité ; poursuite de l'accueil de stagiaires validant des formations universitaires ou professionnalisantes (master, thèse de science, master biométrie ou stage ARC/TEC).

## ACTIONS ORIENTÉES GIRCI

Participation au projet **URGO** (PREPS 2012, Pr. A. FAUCONNIER) porté par l'équipe d'accueil de l'université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines (UVSQ) « Risque et sécurité clinique en santé des femmes et en santé périnatale ». L'objectif est de définir et valider des indicateurs de mesure de la qualité de l'organisation des soins dans les urgences gynécologiques et des indicateurs de résultats. Ces outils d'évaluation pourront être utilisés en routine et serviront, dans une étape ultérieure, à la mise en place d'un réseau sentinelle francophone des URgences Gynécologiques et Obstétricales précoces (URGO).

### PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2012

Ci-dessous, une sélection de 10 publications particulièrement significatives :

1. Abdoul H, Perrey C, Amiel P, Tubach F, Gottot S, Durand-Zaleski I, Alberti C. Peer review of grant applications: criteria used and qualitative study of reviewer practices. *PLoS One*. 2012;7(9):e46054.
2. Mellerio H, Alberti C, Druet C, Capelier F, Mercat I, Josserand E, Vol S, Tichet J, Lévy-Marchal C. Novel modeling of reference values of cardiovascular risk factors in children aged 7 to 20 years. *Pediatrics*. 2012 Apr;129(4):e1020-9.
3. Vivanco M, Dalle JH, Alberti C, Lescoeur B, Yacouben K, Carel JC, Baruchel A, Leger J. Malignant and benign thyroid nodules after total body irradiation preceding hematopoietic cell transplantation during childhood. *Eur J Endocrinol*. 2012.
4. Naudin J, Blonde R, Alberti C, Angoulvant F, De Lauzanne A, Armoogum P, Pull L, Lorrot M, Imbert P, Dauger S, Mercier JC, Faye A. Aetiology and epidemiology of fever in children presenting to the emergency department of a French paediatric tertiary care centre after international travel. *Arch Dis Child*. 2012;97(2):107-11.
5. Leger J, Gelwane G, Kaguelidou F, Benmerad M, Alberti C. Positive Impact of Long-Term Antithyroid Drug Treatment on the Outcome of Children with Graves' Disease: National Long-Term Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):110-9.
6. Baudouin V, Alberti C, Lapeyraqe AL, Bensman A, Andre JL, Broux F, Cailliez M, Decramer S, Niaudet P, Deschenes G, Jacqz-Aigrain E, Loirat C. Mycophenolate mofetil for steroid-dependent nephrotic syndrome: a phase II Bayesian trial. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2012;27(3):389-96.
7. Bargui F, D'Agostino I, Mariani-Kurkdjian P, Alberti C, Doit C, Bellier N, Morin L, Galli Gibertini G, Smail A, Zanin A, Lorrot M, Dauger S, Neve M, Faye A, Armoogum P, et al. Factors influencing neurological outcome of children with bacterial meningitis at the emergency department. *European journal of pediatrics*. 2012.
8. Abdoul H, Perrey C, Tubach F, Amiel P, Durand-Zaleski I, Alberti C. Non-financial conflicts of interest in academic grant evaluation: a qualitative study of multiple stakeholders in France. *PLoS ONE*. 2012;7(4):e35247.
9. Imbard A, Alberti C, Armoogum-Boizeau P, Ottolenghi C, Josserand E, Rigal O, Benoist JF. Phosphoethanolamine normal range in pediatric urines for hypophosphatasia screening. *Clin Chem Lab Med*. 2012 Jun 23.
10. Hogrel JY, Decostre V, Alberti C, Canal A, Ollivier G, Josserand E, Taouil I, Simon D. Stature is an essential predictor of muscle strength in children. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012 Sep 18;13:176.

**Responsable :** Pr. Vincent LEVY  
**Adjoint :** Dr Coralie BLOCH-QUEYRAT  
**Localisation :** Hôpital Avicenne

La structuration de l'URC du Groupe hospitalier se poursuit, avec une unité de lieu fonctionnelle d'une surface d'environ 25 m<sup>2</sup> localisés dans le Bâtiment A4 de l'hôpital Avicenne, à proximité des services d'oncologie médicale, hématologie et pneumologie.

### Moyens humains :

L'équipe de l'URC a poursuivi durant l'année écoulée le recrutement du personnel nécessaire à l'expansion de son activité. Les moyens humains actuels sont les suivants :

#### > Personnel médical :

- 1 PU-PH, Pr. Vincent LEVY, responsable de l'URC ;
- 1 PH : Dr Coralie BLOCH-QUEYRAT (au 1<sup>er</sup> mars).

#### > Personnels non médicaux :

- 1 Data-Manager, M. Didier ANDRE ;
- 1 Biostatisticien, M. Marouane BOUBAYA ;
- 1 Coordinatrice d'études cliniques (CEC), Mme Nacira DHRAGAL, recrutée au 1<sup>er</sup> mars 2012 ;
- 1 secrétaire, Mme Bénédicte PATIER ;
- 1 attaché de recherche clinique (ARC) sur financement INCa (dédié aux essais cliniques en oncologie du groupe Hospitalier) ;
- 1 stagiaire ARC recruté en janvier 2013 pour une durée de 6 mois.

### Organisation :

Fin 2012, l'URC est une structure de taille réduite, dans laquelle les interactions directes entre les différents membres est aisée et rendue possible par l'unicité de lieu.

Une réunion bi-mensuelle est organisée à laquelle participent les 4 membres présents à cette date (6 à dater du mois d'avril 2013), au cours de laquelle sont définis les priorités, les rendus et l'organisation des réunions de travail avec les investigateurs, les industriels et les enseignants chercheurs.

A compter du mois de juin, une réunion mensuelle sera organisée avec la participation de la directrice des affaires médicales et de la recherche du GH (Mme Laure WALLON), accompagnée d'un cadre en charge de la recherche du GH.

### Moyens matériels :

L'URC dispose de locaux situés à l'hôpital Avicenne pour une surface de 25 m<sup>2</sup>.

Ces locaux seront, dans les 6 mois, rendus exigus par l'arrivée du Dr Coralie BLOCH-QUEYRAT, d'un deuxième stagiaire (biostatistique), de la secrétaire, ainsi qu'en raison de l'augmentation de l'activité de recherche clinique. Une extension locale est envisagée avec la direction de l'hôpital (récupérations de 30 m<sup>2</sup> attendants).

### Eléments financiers

Outre la dotation en personnel, parmi les 3 premiers PHRC déposés en 2012 par les investigateurs du site sous la responsabilité de l'URC, 1 vient d'obtenir un financement dont une partie est destinée à l'URC.

## CHIFFRES CLEFS

L'URC du GH Hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis est la dernière URC à avoir été créée au sein de l'AP-HP. Les investigateurs du site avaient donc noué des liens de travail avec d'autres URC plus anciennement créées. Certains, par commodité ou simple usage, perdurent ces relations historiques. Les chiffres ci-dessous ne révèlent donc pas l'exhaustivité de l'activité recherche du GH mais celle de l'URC naissante qui lui est dédiée.

### PHRC DÉPOSÉS EN 2012

3 PHRC ont été déposés en 2012 :

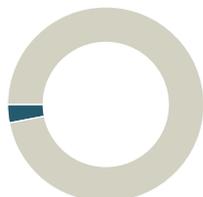
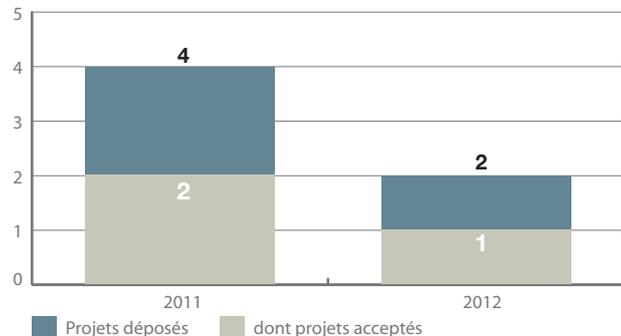
- Nutrition/gastro-entérologie (investigateur principal : Dr M. BOUCHOUCHA) ;
- Maladies infectieuses (investigateur principal : Dr S. ABGRALL) ;
- Neurologie/médecine nucléaire (investigateur principal : Dr C. BELIN).

Ce dernier projet, dont l'intitulé est « Illettrisme et vulnérabilité de développement de la maladie d'Alzheimer : apport de l'imagerie par tomographie d'émission de Positons », a obtenu un financement de 360 K€.

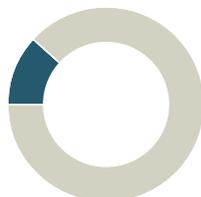
## AUTRES APPELS À PROJETS

Contrat de recherche clinique (CRC) 2012 de l'AP-HP : étude SALTO. Suivi à long terme des patients d'oncologie après hospitalisation en réanimation. Investigateur : Dr F. VINCENT, service de réanimation médicale. Financement obtenu : 80 K€.

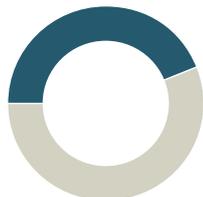
### Evolution des projets de recherche déposés et acceptés (2011-2012), tous appels d'offres confondus



Etudes en cours en 2012 : 34  
dont promotion AP-HP : 1



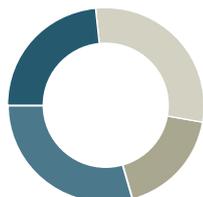
Etudes en cours en 2012 : 34  
dont phase I/II : 4



Etudes en cours en 2012 : 34  
dont multicentriques : 15



Etudes en cours en 2012 : 34  
dont recherches biomédicales : 17  
dont recherches en soins courants : 6  
dont recherches non interventionnelles : 11



Etudes en cours en 2012 en recherche biomédicales : 17  
dont risque A : 4  
dont risque B : 5  
dont risque C : 3  
dont risque D : 5

## CRÉATION/GESTION DE BASE DE DONNÉES

L'URC s'est investie dans 17 projets, pour la création de bases de données.

Deux types de bases sont créés :

- 1°) les bases sous Access®, destinées à une utilisation locale pour un investigateur ;
- 2°) les bases en lignes, à ce jour essentiellement créées pour des groupes coopérateurs, visant à constituer des cohortes prospectives dans des pathologies rares voire orphelines (Intergroupe LLC : anémie hémolytiques auto-immunes ; groupe national des myélofibroses : cohorte prospective nationale).

## ANALYSES STATISTIQUES

Les projets couvrent un très large spectre de disciplines médicales et scientifiques, allant de l'hématologie à la psychiatrie.

## SOUTIEN MÉTHODOLOGIQUE

L'activité de soutien méthodologique s'est portée essentiellement sur l'hématologie, la gastro-entérologie et les maladies infectieuses.

## RECHERCHES PHARES EN 2012

**AVILL** (PHRC 2012) « Illettrisme et vulnérabilité de développement de la maladie d'Alzheimer : apport de l'imagerie par tomographie d'émission de positons ». Il s'agit du premier projet ayant obtenu en collaboration avec l'URC un financement PHRC (360 K€). C'est une étude visant à mesurer, grâce à une nouvelle technique de TEP-SCAN, les dépôts amyloïdes chez les patients illettrés *versus* sachant lire et présentant des troubles de la mémoire (MCI).

**SALTO** (CRC 2012) « Suivi à long terme des patients d'oncologie hospitalisés en réanimation ». Ce projet, mené par le Dr VINCENT en réanimation vise à évaluer chez les patients atteints de tumeur solide et ayant séjourné en réanimation, les conséquences de cette hospitalisation sur les choix thérapeutiques proposées. Il s'agit d'une étude prospective multicentrique.

**Base MF et base AHAI** : il s'agit de deux bases de données nationales en lignes réalisées pour deux groupes coopérateurs nationaux (groupe Myélofibrose et intergroupe LLC/MW) permettant la constitution de cohortes prospectives dans deux situations rares et complexes *i.e.* (i) prise en charge de la myélofibrose primitive et (ii) complications hématologiques auto-immunes de la leucémie lymphoïde chronique.

## FAITS MARQUANTS EN 2012

Poursuite de la politique de recrutement avec l'arrivée d'une coordinatrice d'études cliniques (CEC) et d'une stagiaire. Recrutement d'une secrétaire (arrivée prévue pour mai 2013).

Collaborations : le nombre de cliniciens investigateurs et chercheurs qui nous sollicitent a augmenté de façon significative, avec une aide méthodologique pour de nombreuses études multicentriques et la coopération avec deux groupes coopérateurs nationaux dans le domaine des hémopathies malignes (groupe Myélofibrose, Pr. KILADJIAN, et intergroupe LLC, Pr. LEBLOND). Nous avons par ailleurs débuté une collaboration avec une unité Inserm (U978, Dr VARIN-BLANK) visant à proposer un soutien méthodologique.

Implication majeure dans les essais portant sur les hémopathies malignes en particulier la LLC (création de base de données, aide à la méthodologie d'essais nationaux).

Formation : L'URC a débuté une politique de recrutement de stagiaires et, si les locaux le permettent, prévoit d'engager au moins deux personnes supplémentaires (data-manager et biostatisticien).

## DOSSIERS PRIORITAIRES EN 2013

### POURSUITE DU RECRUTEMENT DU PERSONNEL DE L'URC

La poursuite de la politique de recrutement de l'URC a permis la venue du Dr BLOCH-QUEYRAT comme médecin adjoint, d'une coordinatrice d'étude clinique (CEC), d'une secrétaire et le recrutement d'un stagiaire attaché de recherche clinique (ARC). L'activité de recherche clinique et le dépôt de projets de recherche plus nombreux devraient permettre l'obtention de budgets pour l'embauche d'ARC et de TEC.

### EXTENSION DES LOCAUX

L'augmentation de l'activité de recherche clinique de l'URC nécessite une extension des locaux de l'URC. Des discussions sont en cours avec la direction de l'hôpital qui devraient aboutir à la rentrée 2013 (septembre).

L'obtention par le responsable de l'URC de la dotation pour la création d'un Centre de recherche Clinique (CRC), suite à l'appel à projets DGOS 2011, permettra de dynamiser la recherche clinique sur le site et de mutualiser certains moyens humains si nécessaire, en particulier le secrétariat et l'activité des ARC et TEC. Pour ce CRC, les travaux viennent de débiter et mettront à disposition une surface de 160 m<sup>2</sup>, disposant de 3 lits d'hôpital de jour dédiés à la recherche clinique.

### MISE EN PLACE D'UN STAFF D'AIDE À LA RECHERCHE CLINIQUE

Un staff mensuel sera organisé permettant aux investigateurs de présenter leurs projets et de planifier l'aide que peut fournir l'URC. Le personnel du CRC fera partie intégrante du staff.

### STRUCTURATION DE LA RECHERCHE CLINIQUE EN GÉRIATRIE

L'hôpital René Muret a obtenu la labellisation et le financement d'une unité de coordination en oncogériatrie par l'INCa (Dr G. SEBBANE), nous permettant d'initier des collaborations avec les gériatres dans le domaine de la recherche clinique. Un premier projet concernant l'anémie du sujet âgé est en cours de réflexion.

### MISE EN PLACE D'UNE DÉMARCHÉ QUALITÉ

Une ingénieure qualité a récemment été contactée et devrait pouvoir être engagée dans les mois à venir après accord du DRCD-Siège.

Par ailleurs, un séminaire de recherche clinique a débuté en 2012, avec comme premier intervenant le Pr. Bruno FALISSARD (Inserm U669). Le prochain invité sera le Pr. Agnès BUZYN, Présidente de l'INCa, à propos du 3<sup>ème</sup> plan cancer.

Les autres actions prévues dont les suivantes :

- mise en place d'ateliers de travaux autour de la norme ISO 9001 en relation avec le pôle Assurance qualité – Gestion des risques du DRCD-Siège ;
- mise en place d'EPP et formation à l'EPP ;
- mise en place de séminaires de formations internes pour les personnels de l'URC.

### CRÉATION D'UNE BASE PROJETS

L'expertise acquise dans le domaine de la création des bases de données nous permet d'envisager une base projets de qualité pour l'URC.

## PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2012

Ci-dessous, une sélection de publications particulièrement significatives :

1. Soussan M, Chouahnia K, Maisonnobe JA, Boubaya M, Eder V, Morère JF, Buvat I. Prognostic implications of volume-based measurements on FDG PET/CT in stage III non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mo imaging*. 2013 Jan 11.
2. Aparicio T, Schischmanoff O, Poupardin C, Soufir N, Angelakov C, Barrat C, Levy V, Choudat L, Cucherousset J, Boubaya M, Lagorce C, Guetz GD, Wind P, Benamouzig R. Deficient mismatch repair phenotype is a prognostic factor for colorectal cancer in elderly patients. *Dig Liver Dis*. 2013 Mar;45(3):245-50.
3. Javaud N, Karami A, Stirnemann J, Pilot F, Branellec A, Boubaya M, Chassaing C, Adnet F, Fain O. Bradykinin-mediated angioedema: factors prompting ED visits. *Am J Emerg Med*. 2013 Jan;31(1):124-9.
4. Le Roy C, Deglesne PA, Chevallier N, Beitar T, Eclache V, Quettier M, Boubaya M, Letestu R, Lévy V, Ajchenbaum-Cymbalista F, Varin-Blank N. The degree of BCR and NFAT activation predicts clinical outcomes in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2012 Jul 12;120(2):356-65. doi: 10.1182/blood-2011-12-397158. Epub 2012 May 21.
5. Xhaard A, Epelboin L, Schnell D, Vincent F, Levy V, Malphettes M, Azoulay E, Darmon M. Outcomes in critically ill chronic lymphocytic leukemia patients. *Support Care Cancer*. 2013 Feb 15.
6. Van Den Neste E, Cazin B, Janssens A, González-Barca E, Terol MJ, Levy V, Pérez de Oteyza J, Zachee P, Saunders A, de Frias M, Campàs C. Acadesine for patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL): amulticenter phase I/II study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013 Mar;71(3):581-91.
7. Porcher R, Lecocq B, Vray M; participants of Round Table N° 2 de Giens XXVI. Adaptive methods: when and how should they be used in clinical trials? *Thérapie*. 2011 Jul-Aug;66(4):319-26, 309-17.

# DRCD-URC URC en économie de la santé (URC-Eco)

L'URC-Eco est une unité transversale travaillant avec l'ensemble des hôpitaux de l'AP-HP.

Hors AP-HP, l'URC-Eco collabore également avec :

- > ARS Ile-de-France
- > ARS Limousin
- > CHS Sainte-Anne
- > Institut Gustave Roussy
- > Hospices Civils de Lyon (HCL)
- > CHU de Bordeaux
- > CHU de Lille
- > CHU de Nantes
- > CHU de Strasbourg
- > CHU de Rennes
- > CHU de Nice
- > CHU de Poitiers
- > CHU de Clermont Ferrand
- > CHU de Brest
- > CHU de Reims

## Responsables :

Pr. Isabelle DURAND-ZALESKI et Dr Karine CHEVREUL

## Localisation :

Hôtel Dieu, 1 place du parvis de notre Dame – 75001 Paris

## Missions

Le travail de l'URC Eco s'articule sur trois axes majeurs :

- aide méthodologique, facilitation dans la conception et le déroulement des projets d'évaluation économique en particulier des appels à projets dans le cadre des PSTIC, des PHRC et toute autre forme d'innovation ;
- aide à la participation aux projets européens d'évaluation de l'innovation, lorsque ceux-ci comportent un aspect économique ;
- la participation à la mise en cohérence et en œuvre de procédures harmonisées sur les différents sites hospitaliers pour la mise en place et la gestion des projets de recherche.

## Présentation

L'URC en économie de la Santé (URC-Eco) a été créée pour apporter aux établissements impliqués dans la recherche clinique le soutien nécessaire à la conduite de projets d'évaluation économique.

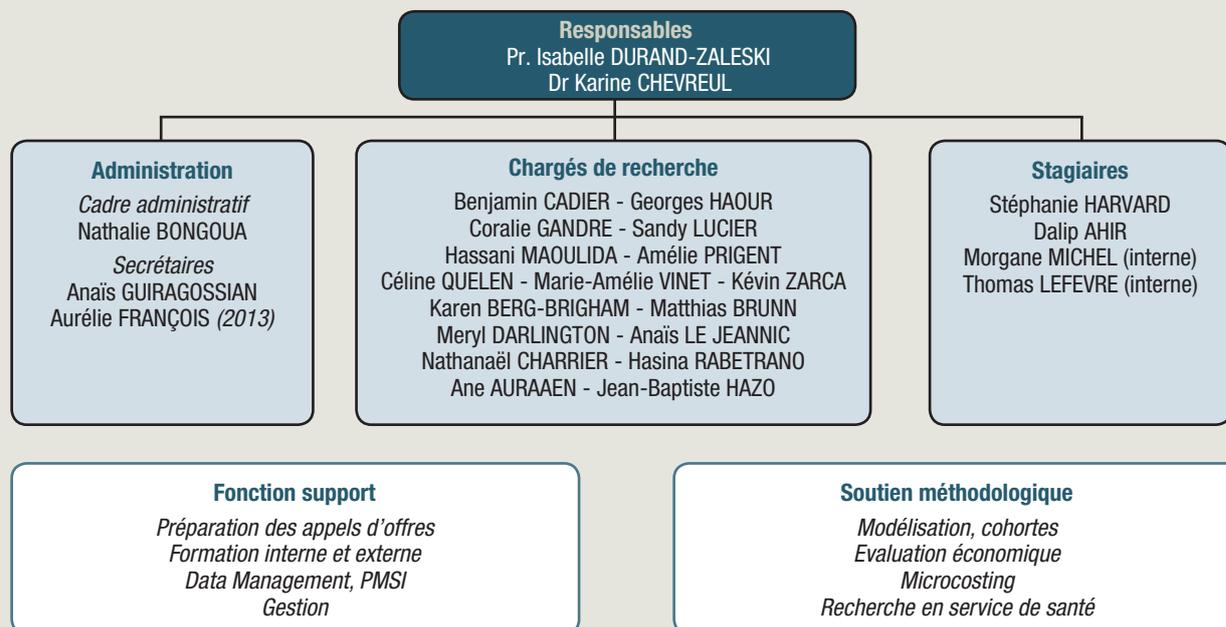
L'équipe est composée de 25 membres, 2 responsables (Pr. DURAND-ZALESKI et Dr CHEVREUL), un corps administratif (une cadre et une secrétaire), enfin des médecins de santé publique, des économistes de la santé et des statisticiens. L'URC-Eco accueille par ailleurs un interne et des stagiaires de Bac+3 jusqu'au Master II.

Les financements de l'URC-Eco proviennent de deux sources :

- > à 70 % de dotation du Ministère en charge de la santé ;
- > à 30 % des appels à projets.

L'URC-Eco réalise des travaux de recherche à plusieurs niveaux :

- évaluation des procédures diagnostiques, de l'innovation thérapeutique ou organisationnelle ;
- évaluation des services de santé (coûts, prix, organisation, qualité, efficacité et allocation des ressources, le rapport médecin-patient, les déterminants de l'utilisation des services de santé) ;
- politique de santé (législation, réglementation, financement et assurance).



L'URC-Eco a été créée en 2007 pour apporter le soutien nécessaire à la conduite de projets d'évaluation économique des innovations diagnostiques, thérapeutiques, organisationnelles, intégrée aux protocoles de recherche clinique.

L'URC propose une aide méthodologique à tous les projets de recherche clinique sur des innovations, lorsque l'innovation s'accompagne de modifications de l'offre de soins. De ce fait, l'URC travaille dans des domaines qui touchent aux stratégies diagnostiques, aux procédures thérapeutiques, à l'organisation et au financement des services de santé.

Le travail de l'URC ne se termine pas nécessairement à la fin d'un essai clinique, car les enjeux politiques de la tarification, du remboursement et de la diffusion d'une technologie sont également des sujets de recherche. Cet aspect du travail sur l'offre de soins a conduit l'URC à développer des collaborations internationales, en particulier avec la *London School of Economics*, la *Rand corporation* et l'Observatoire européen des systèmes et des politiques de santé.

En 2012, l'équipe s'est organisée autour de thématiques cliniques (santé mentale, polyarthrite rhumatoïde, maladies chroniques) et transversales (télémedecine, recherche en services de santé, méthodes en évaluation économique). L'URC-Eco a participé aux réponses aux appels à projets nationaux et internationaux.

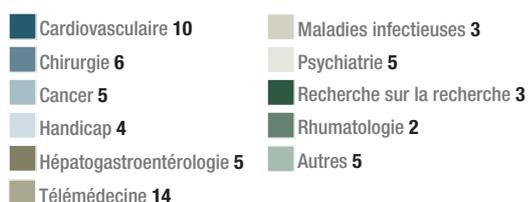
## CHIFFRES CLEFS

Evolution du nombre de projets de recherche ministériels retenus (2010-2012)

	2010	2011	2012
PHRC	3	3	3
PSTIC	2	4	2

**Projets financés par l'Union européenne :** 3 nouveaux projets ont été présélectionnés, l'un sur la dénervation rénale dans le traitement de l'hypertension artérielle résistante (**ENCOREd**), de la prise en charge des maladies mentales (Compared) et de la prise en charge des maladies chroniques (**MAPPING**).

Recherches en cours par thème :



## RECHERCHES PHARES EN 2012

**Santé mentale :** Coût du suicide, trajectoires de soin des patients en santé mentale ;

L'URC-Eco (Dr CHEVREUL) est responsable d'une équipe émergente « **ERASM** » en recherche en santé mentale ;

Projets européens : **DISMEVAL**, **BURQoL**, **Refinement**, **EuroHyp**, **ROAMER**, **Advance HTA**, **EuroHyp** ;

Investissement d'avenir : Cohortes **PsyCoh**

**Projets de recherche médico-économique hors appels d'offre :**

- Pr. THOMAS (PSL) : Effets d'un remboursement à 100% des produits et services d'aide au sevrage tabagique, analyse coût avantage pour l'assurance maladie ;
- Pr. FAUTREL (PSL) : Analyse de la cohorte ESPOIR (coût de la polyarthrite rhumatoïde) ;
- Pr. LEBOYER (HMN) :
  - Perception de la maladie mentale en France ;
  - Perte de qualité de vie liée à la maladie mentale ;
  - Dépenses médico-sociales pour la maladie mentale ;
  - Evaluation de la prise en charge de l'autisme par les centres experts ;
  - Coût du suicide
- Pr. ROUX (CCH) : impact des recommandations de la SFR sur la supplémentation systématique en vitamine D ;
- Dr ROETLAND : CCOMS évaluation des programmes de médiateurs de santé pairs ;

L'URC-Eco travaille avec de nombreux établissements, en particulier dans le cadre des PSTIC et PHRC. Chaque projet fait l'objet d'une fiche détaillée sur le site [www.unc-eco.fr](http://www.unc-eco.fr).

**URC-Eco et CEDIT :** l'évaluation médico-économique concerne tant les aspects micro-économiques que les aspects de politique publique. La contribution des chercheurs de l'URC Eco aux travaux du CEDIT en 2012 a porté sur l'identification et la valorisation des actes innovants.

## FAITS MARQUANTS EN 2012

Collaboration avec l'ARS Ile-de-France pour évaluer les projets pilotes de télémedecine financés dans la région (14 projets).

Collaboration avec l'ARS Limousin pour évaluer le programme d'assistance à domicile des personnes âgées par télémedecine.

Réponses aux appels à projets ministériels PSTIC et PHRC, et développement des collaborations avec les établissements hors AP-HP.

Projet européens : en plus des projets en cours, un nouveau projet européen a été accepté en 2012 : **Advance-HTA** (en collaboration avec la London School of Economics) et 3 projets ont été déposés pour 2013.

L'URC-Eco est *National Lead Institution* de l'Observatoire européen de l'OMS, c'est-à-dire référence pour l'analyse du système de soins français.

L'URC-Eco collabore à 3 départements hospitalo-universitaires (DHU) de l'AP-HP (**UNITY, PEPSY** et **A-TVB**), et au Labex **BIOPSY**.

## DOSSIERS PRIORITAIRES EN 2013

Poursuivre les réponses aux appels à projets PSTIC et PHRC, et en particulier les collaborations avec les équipes des investigateurs en Ile-de-France et hors Ile-de-France.

Mettre en place les évaluations des projets d'expérimentation de télémédecine qui sont financés par les ARS d'Ile-de-France et du Limousin. Ces projets présentent une très grande diversité d'interventions et de populations cibles qui rend nécessaire l'élaboration de protocoles spécifiques.

L'équipe Erasme et le Labex Biopsy ont répondu à plusieurs appels d'offres en santé mentale tant au niveau national qu'europpéen et poursuivent leurs travaux de recherche sur l'utilisation des services de santé dans le domaine de la santé mentale.

## PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2012

Ci-dessous, une sélection de publications particulièrement significatives :

1. Brigham.K, Cadier.B, Chevreul.K **The diversity of regulation and public financing of IVF in Europe and its impact on utilization** Human Reproduction, 6 December 2012
2. Chevreul.K, Cadier.B, Durand-Zaleski. I, Chan.E, Thomas.D **Cost effectiveness of full coverage of the medical management of smoking cessation in France** Tobacco control, 29 November 2012.
3. Chevreul.K, Prigent.A, Durand-Zaleski.I, Gabriel Steg.P **Does lay media ranking of hospitals reflect lower mortality in treating acute myocardial infarction ?** Archives of Cardiovascular Disease, (2012) 105, 489–498.
4. Abdoul H, Perrey C, Amiel P, Tubach F, Gottot S, Durand-Zaleski I, Alberti C **Peer Review of Grant Applications : Criteria Used and Qualitative Study of Reviewer Practices.** PLoS One. 2012 ;7(9):e46054. Epub 2012 Sep 28.
5. Chevreul K, Prigent A, Bourmaud A, Leboyer M, Durand-Zaleski I. **The cost of mental disorders in France** European Neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology. 2012 Sep 4.
6. Linertová R, Serrano-Aguilar P, Posada-de-la-Paz M, Hens-Pérez M, Kanavos P, Taruscio D, Schieppati A, Stefanov R, Péntek M, Delgado C, Graf von der Schulenburg JM, Persson U, Chevreul K, Fattore G, Worbes-Cerezo M, Sefton M, López-Bastida J ; on behalf of BURQOL-RD Research Group. **Delphi approach to select rare diseases for a European representative survey. The BURQOL-RD study.** Health policy 2012 September 1.
7. Julien Le Breton, Neige Journy, Claude Attali, Philippe Le Covoisier, Zahida Brix, Sylvie Bastuji-Garin, Karine Chevreul. **Improving participation in colorectal cancer screening : Targets for action.** Preventive medicine 2012 August 21.
8. K.Chevreul ,D.McDaid , CM .Farmer , A.Prigent, AL.Park, M.Leboyer, DJ.Kupfer, I.Durand-Zaleski **Public and nonprofit funding for research on mental disorders in france, the united kingdom, and the united states** J Clin Psychiatry. 2012 Aug ;73(7):e906-12.
9. I. Durand-Zaleski, Scott J, Rouillon F, Leboyer M **A first national survey of knowledge, attitudes and behaviours towards schizophrenia, bipolar disorders and autism in France** BMC Psychiatry. 2012 Aug 28 ;12(1):128.
10. PL.Covoisier, B.Gellen , PF. Lesault, R.Cohen, S.Champagne, AM.Duval , G.Montalescot, S.Elhadad, O.Montagne, I. Durand-Zaleski, JL.Dubois-Randé, E.Teiger **Ambulatory transradial percutaneous coronary intervention : A safe, effective and cost-saving strategy.** Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2012 June 28.
11. M.Gilard ; H. Eltchaninoff, B. Lung, P. Donzeau-Gouge, K. Chevreul , J. Fajadet, P. Leprince , A. Leguerrier, M. Lievre, A. Prat, E. Teiger, T. Lefevre, D. Himbert, D. Tchetché, D. Carrié, B. Albat, A. Cribier, G. Rioufol, A. Sudre, D. Blanchard, F. Collet, P. Dos Santos, N. Meneveau, A. Tirouvanziam, C. Caussin, P. Guyon, J. Boschhat, H. Le Breton, F. Collart, R. Houel, S. Delpine, G. Souteyrand, X. Favereau, P. Ohlmann, V. Doisy, G. Grollier, A. Gommeaux, JP. Claudel, F. Bourlon, B. Bertrand, E. Van Bell, M Laskar, FRANCE 2 Investigators. **Registry of Transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients.** New England Journal of Medicine 2012 May 3 ;366(18):1705-15.
12. H. Abdoul, C. Perrey, F. Tubach, P. Amiel,I. Durand-Zaleski, C. Alberti. **Non-financial conflicts of interest in academic grant evaluation : a qualitative study of multiple stakeholders in france.** Plos one 9 April 2012 ;7(4):e35247.
13. N. El Helali, Y. Giovangrandi, K. Guyot, K. Chevet, L. Gutmann,I. Durand-Zaleski **Cost and effectiveness of intrapartum group B streptococcus polymerase chain reaction screening for term deliveries.** Obstetrics&Gynecology 2012 April ;119(4):822-9.
14. K. Alzahouri , S. Bahrami,I. Durand-Zaleski, F. Guillemin, C. Roux **Cost-effectiveness of osteoporosis treatments in postmenopausal women using FRAX thresholds for decision.** Joint Bone Spine, 24 February 2012.
15. L. Benjamin, FE. Cotté, F. Mercier, A. Vainchtock, G. Vidal-Trécan,I. Durand-Zaleski **Burden of breast cancer with brain metastasis : a French national hospital data-base analysis.** Journal of medical economics, 17 February 2012.

# DRCD-DEC Département Essais Cliniques de l'AGEPS

**Responsable :** Annick TIBI

**Adjoints :** Blandine LEHMANN et Jean-Roch FABREGUETTES

**Localisation :** 7 rue du Fer à Moulin – 75005 Paris

## Missions

Au sein de l'Agence générale des équipements et produits de santé (AGEPS), et plus spécifiquement rattachée à l'établissement pharmaceutique de l'AP-HP, le Département Essais Cliniques (DEC) est une structure dédiée à la prise en charge des aspects pharmaceutiques des recherches biomédicales promues par l'AP-HP. Il s'agit d'une activité transversale, exercée en lien avec les URCL et le DRCD-Siège ainsi qu'avec les pharmacies à usage intérieur (PUI) des centres investigateurs et les industriels partenaires ou prestataires.

## Présentation

Afin d'optimiser la fonctionnalité du département, deux secteurs ont été définis :

- > le premier est dédié à l'instruction et au suivi des projets ;
- > le second réalise la gestion technique et logistique des produits expérimentaux pour les recherches en cours de réalisation.

### Secteur « instruction et suivi » des projets de recherche :

Pour chacun des projets soumis par le DRCD, un pharmacien référent est désigné et met en œuvre, en particulier, les étapes suivantes :

- > analyse pharmaceutique des aspects du protocole portant sur le médicament, les dispositifs médicaux ou autres produits de santé : étude de la faisabilité, qualification des produits, définition des besoins qualitatifs et quantitatifs, définition des contraintes et estimation des coûts ;
- > négociation et rédaction des contrats pharmaceutiques d'approvisionnement avec l'industrie du médicament, les fabricants de dispositifs (dans le cadre de conventions de don ou de marchés publics spécifiques) ;
- > mise en œuvre de fabrications, contrôle qualité voire de distribution par des établissements pharmaceutiques sous traitants spécialisés (CRO : *contract research organization*) : gestion des mises en concurrence, négociation des prix, rédaction des cahiers des charges ;
- > conception et rédaction du circuit des produits de la recherche, définition des modalités d'emploi, de la traçabilité et du bon usage, dans le respect de la réglementation en vigueur ;
- > organisation de la gestion informatisée des unités de traitement (CleanWeb : CTMS/IWRS) : définition des contraintes, analyse des risques et participation aux tests de validation ;
- > organisation des interfaces avec les pharmacies à usage intérieur (PUI) des centres investigateurs.

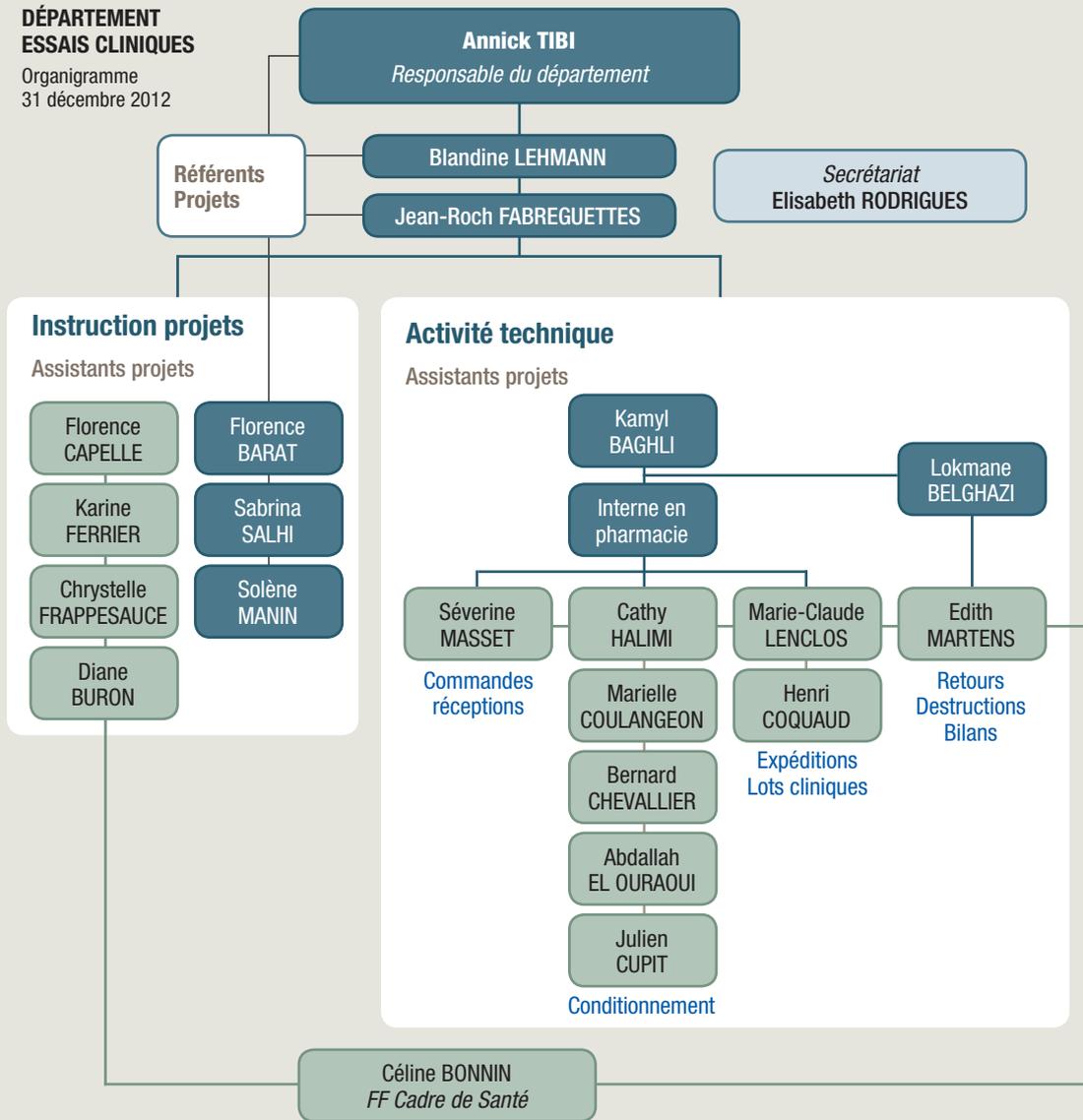
Il faut préciser que l'instruction de chaque projet intègre une anticipation sur le choix d'une logistique externalisée (sous-traitance) par rapport à une prise en charge en interne. Le suivi en termes de production / contrôle qualité / approvisionnements des essais gérés en sous-traitance auprès de CRO ou directement par un partenaire industriel est indispensable.

### Secteur « gestion des lots cliniques » :

Ce secteur assure la préparation des traitements et l'approvisionnement des centres d'investigation en fonction des besoins et est organisé en quatre types d'activités :

- > réception et conditionnement, mise en insu, étiquetage des unités thérapeutiques destinées aux patients ;
- > expédition des unités thérapeutiques, selon les modalités définies pour chaque recherche, vers les hôpitaux de l'AP-HP mais aussi des autres établissements de santé participant à ces recherches sur l'ensemble du territoire national ;
- > gestion des stocks et des péremptions : anticipation des besoins et organisation des commandes ;
- > organisation des retours produits pour destruction centralisée pour les recherches le nécessitant ;
- > rédaction du bilan pharmaceutique de clôture de l'essai.

Ce secteur, au contraire du secteur instruction, ne fait pas l'objet d'une répartition par « portefeuilles projets » mais repose sur la recherche d'une standardisation maximale de la prise en charge technique. Il impose une planification et une gestion transversale des priorités et des urgences. L'évolution constante et régulière du nombre de projets pris en charge sur les six dernières années, témoigne de l'investissement quotidien et du degré d'optimisation atteint par l'équipe opérationnelle.



### Moyens matériels :

Le secteur « instruction projets » est une zone tertiaire (bureaux et équipement bureautique).

Le secteur « gestion des lots cliniques » est une zone technique structurée en espaces cloisonnés permettant de respecter une logique pharmaceutique de flux, d'éviter les contaminations croisées et risques de confusion entre les produits.

Les surfaces disponibles sont aujourd'hui de :

- 96 m<sup>2</sup> pour la réception, le stockage des vracs, l'étiquetage et le conditionnement ;
- 200 m<sup>2</sup> pour le stockage des produits libérés et la zone d'expéditions ;
- 75 m<sup>2</sup> pour le stockage des retours en attente de destruction et la zone affectée au pré-archivage et aux bilans.

Les équipements sont essentiellement des paillasse, des équipements de stockage optimisés et de conservation au froid (armoires réfrigérées et chambres froides).

Compte tenu d'une croissance persistante du volume d'activité technique, le DEC a bénéficié de l'affectation de zones libérées par le transfert progressif de l'établissement pharmaceutique sur le site industriel de Nanterre.

Le DEC, du fait de sa mission transversale, n'a pas la maîtrise de la nature ni du volume de son activité et doit insérer ses objectifs prioritaires dans la stratégie globale déclinée par l'institution. Ainsi, ses processus mais aussi les missions affectées à chacun doivent tendre vers une réactivité et une adaptabilité maximale. In fine, la qualité du service rendu par le département est grandement dépendante de la qualité de ses interfaces fonctionnelles avec les autres acteurs de la recherche. Les enjeux sont de concilier le respect des référentiels opposables avec une simplification des circuits, une maîtrise des délais de mise en œuvre et des coûts associés.

Un renforcement et une fluidification des liens contractuels avec les industriels du médicament nous paraissent indispensables. La démarche est amorcée avec certains d'entre eux, nous espérons qu'elle s'amplifiera.

Pour l'ensemble de ses prestations, le DEC est engagé de façon volontariste dans une démarche d'amélioration continue de la qualité. Depuis deux ans, les outils d'analyse de risques sont appliqués non seulement dans le cadre de l'optimisation des processus techniques mais aussi dans l'adaptation du niveau d'intervention à la cartographie des couples « projets / produits » en termes de responsabilité.

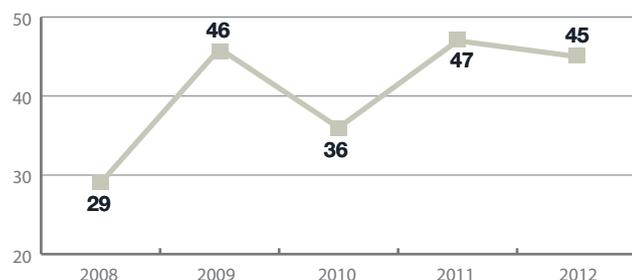
La performance croissante des équipes est évaluable, en première approche, à travers ses chiffres clefs (nombre de projets débutés au cours de l'année, nombre de contrats, marchés, nombre d'opérations techniques). Il faut cependant nuancer ces chiffres car la complexité individuelle de certains projets fait qu'une telle démarche comptable demeure, en l'état, d'une représentativité toute relative.

En 2012, plus encore que les années précédentes, les difficultés organisationnelles générées par certaines recherches, peu nombreuses mais particulièrement complexes ou dont le déroulement ne correspond pas aux prévisions initiales, génèrent un déséquilibre d'investissement pharmaceutique qui nous interpelle.

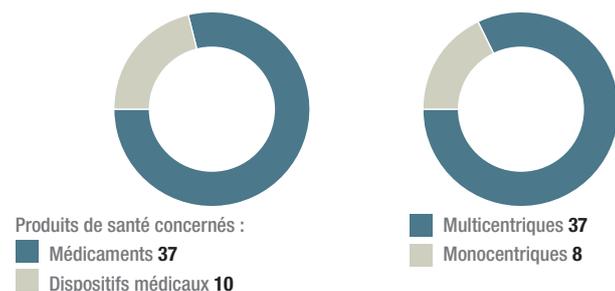
## CHIFFRES CLEFS

Au cours de l'année 2012, **48 nouveaux projets de recherche** ont été reçus du DRCD, (ce chiffre est sensiblement inférieur à celui des années précédentes) et **45 nouveaux essais cliniques** impliquant le DEC ont débuté (soit à peu près autant qu'en 2011).

### Evolution du nombre d'essais débutés (2008-2012)



### Caractérisation des essais débutés en 2012



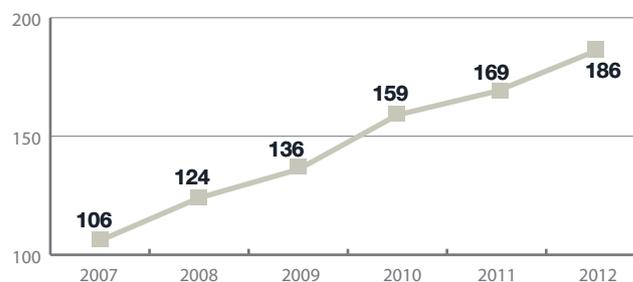
En termes de contractualisation, ces projets ont fait l'objet, pour l'organisation des approvisionnements auprès d'établissements industriels, de :

- > **16** nouveaux contrats de dons (médicaments ou DMS) et/ou de prêts (équipements), annexés aux conventions du DRCD ;
- > **23** marchés publics d'achat spécifiques (ou avenants) ;
- > **10** marchés de sous-traitance (ou avenants).

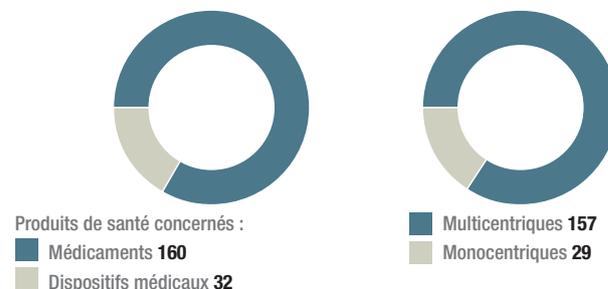
Parallèlement, **55** circuits des produits de santé (et documents de bon usage associés) ont été conçus et validés au cours de l'année.

Fin 2012, **186 essais sont en cours de réalisation**, et **138 projets sont en cours d'instruction**, dont certains, du fait de leur ancienneté, seront sans doute à classer sans suite.

### Evolution du nombre de projets en cours de réalisation (2007-2012)



### Caractérisation des essais en cours de réalisation en 2012 :



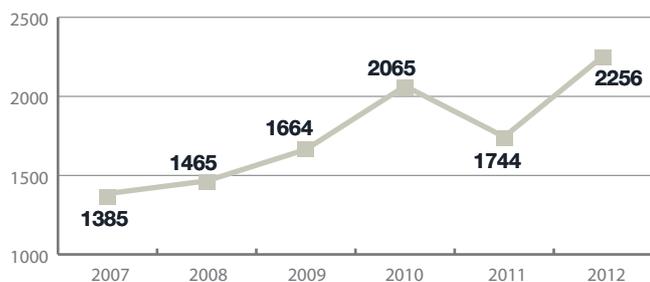
La prise en charge en interne des essais en cours a généré en termes techniques :

- > **283** opérations de commandes / réception ;
- > **381** opérations de conditionnement / étiquetage des produits expérimentaux (mise en aveugle, coffrets patients adaptés...)
- > **2 256** opérations d'approvisionnement des centres d'investigation sur le territoire national ;
- > **386** opérations de récupération des produits non utilisés en fin d'étude et destruction centralisée.

**L'accroissement de l'activité est ainsi de l'ordre de 30 % par rapport à l'année antérieure.**

En raison des effectifs disponibles, les activités en lien avec la clôture des centres et la réalisation des bilans pharmaceutiques de fin d'essais ont dû être retardées au profit d'activités considérées comme prioritaires. Seuls 8 essais ont fait l'objet de la rédaction d'un bilan de clôture formalisé et d'un archivage des données. Une réflexion autour d'une stratégie de simplification de la stratégie de bilan / archivage selon une approche d'analyse de risque devrait permettre, en 2013, de « désengorger » ce secteur d'activité.

## Evolution du nombre d'expéditions (2007-2012)



## RECHERCHES PHARES EN 2012

Certains projets ont représenté des challenges particuliers du fait de la criticité du produit (produits innovants ou dont l'obtention/qualification est complexe), de la méthodologie envisagée (plusieurs produits en double aveugle, traitements prolongés) et/ou du contexte clinique de réalisation (international, urgence, réseaux de ville).

Le lancement dans les délais prévus, de l'essai **BACLOVILLE**, retenu au PHRC 2011, visant à évaluer l'intérêt du baclofène dans le traitement de l'alcoolisme a constitué un véritable challenge pharmaceutique. Outre une ambition quantitative inhabituelle et des impératifs de délais, il a fallu construire une approche permettant, en double insu contre placebo, de respecter l'aspect « pragmatique » de la prescription et de l'adaptation posologique, sur une durée de traitement importante et dans une approche ambulatoire en médecine générale de ville.

Le PHRC 2011 a retenu deux essais multicentriques randomisés en double aveugle, portant sur des pathologies épidémiques en pédiatrie, et conduits dans des services d'urgences : **GUERANDE** et **ONDANGAPI**. Le DEC s'est efforcé de préparer ces 2 études en parallèle afin de les débiter au cours de la saison hivernale 2012-2013. Si l'étude **GUERANDE** a pu démarrer comme prévu au mois d'octobre, il n'a par contre pas été possible de débiter **ONDANGAPI** comme prévu au mois de décembre. Ces 2 exemples montrent combien, sur le plan pharmaceutique au moins, les délais de mise en place peuvent être tributaires du contexte particulier de chaque étude. En l'occurrence le circuit d'approvisionnement un peu plus complexe de l'étude **ONDANGAPI**, faisant en particulier intervenir des fournisseurs étrangers dans un contexte de marché public, a nécessité un délai plus long. Les traitements pourront toutefois être préparés au cours du premier semestre 2013 et l'étude pourra démarrer au cours de l'hiver 2013-2014 en bénéficiant de l'expérience acquise sur la première saison de **GUERANDE**.

L'essai **DENER-HTN** a pu débiter au cours du premier semestre 2012, les démarches nécessaires pour son organisation pharmaceutique (marché et organisation des circuits) ayant été faites dans un délai très court. Cet essai, retenu au PSTIC 2011, se déroule dans un contexte concurrentiel particulièrement sensible tant sur le plan scientifique qu'industriel. Ses résultats seront sans doute essentiels pour l'avenir de la technique de dénervation rénale en France.

Les problèmes pharmaceutiques liés à l'importation des produits de l'essai **PAGELEC** (médicament complexe dont les droits sont exclusivement détenus par l'*US army*) ont été résolus et le dossier médicament expérimental a pu être soumis à l'ANSM (l'établissement pharmaceutique de l'AGEPS étant positionné comme responsable de la qualité pharmaceutique du produit).

La poursuite de l'essai **PENTOCLO** évaluant l'association pentoxifylline – tocopherol – clodronate versus les 3 placebo correspondants dans la plexite radio-induite, a été remise en cause fin 2011 du fait de l'arrêt de production de la spécialité **TORENTAL**, initialement retenue. La négociation d'un nouveau contrat de don pour le **PENTOFLEX** ainsi qu'une nouvelle sous-traitance pour le placebo correspondant ont pu être mis en œuvre dans un délai compatible avec la péremption des unités disponibles sur les sites.

Certaines recherches débutées depuis plusieurs années (**NOCETER**, **VRAIE**, **PREMILOC**, **GRAAL2005R**, **NEUROHD**,...) ont eu un impact très lourd sur l'activité pharmaceutique. En effet, toute prolongation significative des durées d'étude impose de revoir non seulement les processus d'approvisionnement (avenants aux contrats en cours) mais aussi de reproduire toutes les opérations de fabrication et mise en forme pour assurer les échanges de stocks sur site en évitant tout risque de rupture de traitement de patients et d'interruption officielle des inclusions dans les recherches concernées.

L'étude **APROCCHS** a été débloquée au plan réglementaire en milieu d'année 2012, ce qui a permis son re-démarrage début juillet 2012 après l'amendement substantiel supprimant le bras XIGRIS/placebo. Cette reprise s'est accompagnée d'une activité pharmaceutique intense. Il a fallu en effet préparer en urgence de nouveaux traitements à partir de vrac existants (en interne et en sous-traitance) ; puis échanger l'ensemble des traitements de l'étude dans les quarante centres de l'étude pour cause de péremption en cours d'été. Enfin, tous les produits de l'étude (deux couples actifs et placebo) ont dû être fabriqués entre septembre et décembre, et mis en insu pour être disponibles début 2013. Cela a nécessité d'une part la signature de nouveaux marchés et contrats, dans le contexte particulier de la reprise de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'un des deux produits à l'étude par un nouveau laboratoire, et d'autre part, la mise en concurrence des sous-traitants. L'effort consenti a cependant permis de reprendre l'étude dans les délais, de faire face à la reprise des inclusions à un rythme soutenu en fin d'année 2012, et permettra sans doute de mener l'étude à son terme.

Le suivi des études en « **traçabilité alternative de ville** » a été poursuivi. Comme en 2011, les difficultés de récupération des informations de traçabilité (numéro de lots, observance,...) perdurent malgré l'implication des équipes et l'augmentation des moyens humains sur certains essais. Le bilan de l'année est ainsi globalement médiocre même si de grosses différences sont perceptibles selon les essais et leurs caractéristiques. Face à ce constat, il a été décidé avec les équipes impliquées de maintenir une forte implication sur site pour éviter « l'érosion » liée à la durée des essais (remise des carnets par le TEC, efforts de sensibilisation des patients, contact téléphonique avant visite, rappel sur convocation, alerte eCRF, présence de TEC,...). Un prochain point sera fait au second trimestre 2013.

Il est à noter qu'aucun nouvel essai en traçabilité alternative en ville n'a été organisé en 2012. Plusieurs devraient l'être en 2013. Il faut rappeler ici que les décrets d'application de la loi 2012 - 300 du 5 mars 2012 et l'adoption du règlement européen abrogeant la directive 2001/20/CE, réformeront le cadre réglementaire de cette approche pour laquelle l'AP-HP bénéficiera donc d'une expérience précieuse.

Au cours de l'année 2012, la participation du DEC à la mise en place des essais cliniques portant sur des **médicaments de thérapies innovantes** a eu l'occasion de se renforcer. Cela s'est traduit par une participation active à la constitution du dossier réglementaire de l'essai **ESCORT** qui devrait être le premier essai clinique en France utilisant des cellules souches embryonnaires. Le DRCD-Siège et le DEC ont collaboré dans le cadre d'un groupe de travail visant à renforcer le suivi et l'encadrement de ces recherches. Enfin, le récent changement de réglementation dans le domaine des médicaments de thérapies innovantes, risque de nécessiter une évolution des unités de thérapie cellulaire et génique de l'AP-HP et d'impacter fortement les recherches cliniques conduites dans le domaine. La Direction médico-administrative (DMA) a mis en place au cours de l'été 2012 une mission de réflexion sur ce sujet co-pilotée par l'AGEPS et à laquelle le DEC participe activement.

## FAITS MARQUANTS EN 2012

### QUALITÉ ET GESTION DES RISQUES

La déclinaison des objectifs qualités 2012 du DEC a conduit à la mise en œuvre d'un certain nombre de mesures :

- Mise à jour de l'ensemble des procédures techniques du DEC en vue de leur intégration dans la GED – AGEPS : fin 2012 cette opération a pu être achevée. Une réflexion sur l'interfaçage avec la GED du DRCD sera à conduire en 2013.

- Mise en œuvre des actions de réduction des risques sur le segment d'activité technique « réception – levée de quarantaine », identifié comme présentant une criticité importante :

- intégration en cours d'un système de lecture de codes datamatrix à l'étape de réception pourvu d'une interface avec l'application informatique de gestion des stocks (GEXPEC) ;
- modification des procédures de rappel de lot de médicaments / dispositifs médicaux expérimentaux.

- Réévaluation et amélioration de la prise en charge des médicaments relevant de la chaîne du froid (acquisition de nouveaux équipements et révisions des procédures correspondantes). Cette démarche devra être poursuivie en 2013.

- Sous-traitance :

- réalisation de 3 audits ;
- optimisation du masque de cahier des charges.

Parallèlement et de façon complémentaire, le DEC est associé à la démarche qualité en cours de déploiement au niveau du DRCD, à la modélisation des processus métier, préalable au déploiement d'un nouveau système d'information partagé.

### FORMATIONS AUX ASPECTS PHARMACEUTIQUES DE LA RECHERCHE CLINIQUE :

L'implication des pharmaciens de l'unité est constante, à travers :

- > **Formation initiale** (Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques – Université Paris Descartes) :

- 5<sup>ème</sup> année filière « industrie » : initiation aux aspects éthiques, réglementaires et organisationnels de la recherche clinique ; plan de développement des médicaments.
- Internat – DES de pharmacie hospitalière :
  - module « Données cliniques et développement des dispositifs médicaux » de l'UE « Environnement économique et réglementaire des produits de santé » ;
  - « Recherches biomédicales portant sur un produit de santé aspects réglementaires, méthodologiques et organisationnels » ;
  - accueil d'un interne.
- Licence professionnelle « industries chimiques et pharmaceutiques » option « développement du médicament » : UE « Développement et cycle de vie du médicament – Les étapes du développement clinique » et UE « Fabrication des médicaments expérimentaux et bonnes pratiques ».
- Formation de préparateurs en pharmacie hospitalière : « Aspects pharmaceutiques des recherches biomédicales portant sur un produit de santé ».

- > **Formation continue** :

- Intervention sur les aspects pharmaceutiques des recherches biomédicales portant sur un produit de santé (Bonnes pratiques de fabrication, circuit des médicaments expérimentaux, doubles aveugle, ... )
  - DIU FARC Saint-Antoine (Faculté de médecine Pierre et Marie Curie) ;
  - DIU Méthodes de développement industriel : maladie d'Alzheimer et maladies apparentées (Faculté de médecine Pierre et Marie Curie) ;
  - DIU Chef de projet en recherche clinique (Faculté de médecine Denis Diderot) ;
  - DIU FIEC (Facultés de médecine Denis Diderot et Pierre et Marie Curie) ;
- Participation aux formations initiales et continues organisées par le DRCD et les URIC pour les personnels de recherche de l'institution : séminaires d'accueil des nouveaux arrivants, ateliers de la recherche clinique du DRCD ;
- Encadrement pédagogique du DU « analyse et gestion des risques en Santé » (Université Paris Descartes).

### > PROJETS DE RECHERCHES PARTICULIERS :

Notre visibilité sur les projets « phares » de l'année à venir est moins bonne que pour les années antérieures du fait du retard de la DGOS dans les programmes PHRC.

**NEUREPO**, essai en double insu visant à évaluer l'intérêt neuroprotecteur d'une prescription d'érythropoïétine chez le nourrisson ayant présenté une hypoxie à la naissance (services de réanimation néonatale, manipulateur hors protocole, produit sensible, conditionnement « à façon » de coffrets pré randomisés et de coffrets dispositifs médicaux), devrait débiter au premier semestre 2013.

Nous espérons aussi, au cours du premier trimestre 2013, voir débiter l'essai **DXA**, dont l'instruction a été particulièrement ardue du fait de la nécessité d'importer, sans l'aide du titulaire de l'AMM, un médicament classé stupéfiant, d'en réaliser un placebo, et d'en adapter le circuit de mise à disposition dans un cadre budgétaire très restrictif.

Le projet **ASTER**, retenu au PHRC régional 2012, représente, au plan pharmaceutique, un challenge particulier : seul un démarrage très rapide de cette recherche en double aveugle contre placebo pourrait permettre, par l'utilisation d'un excédent de production issu d'une autre recherche utilisant le même couple actif / placebo, de réaliser l'étude avec le budget prévu. La péremption des unités est le facteur limitant...

Depuis plus d'un an, notre département accompagne l'équipe du Pr. D. KLATZMANN dans son travail de recherche sur l'utilisation de l'**IL-2 dans le traitement des différentes pathologies auto-immunes**. Cet effort devrait encore se renforcer en 2013 avec la préparation d'un essai européen retenu dans le cadre du FP7, d'un essai retenu au PHRC 2012 et de 2 autres projets promus par l'AP-HP hors appel d'offre. Ce travail se fait en collaboration avec la société ILT00 et dans le cadre d'un brevet dont l'AP-HP est l'un des co-détenteurs. L'essai européen devrait nécessiter la fabrication spécifique d'une nouvelle forme d'IL-2 injectable. Des contacts avec les différentes autorités compétentes concernées par l'essai sont en cours pour évaluer la recevabilité de la solution technique identifiée.

Le DEC a contribué en 2012 à la préparation d'un projet d'essai thérapeutique original puisque devant porter sur un médicament issu de la médecine traditionnelle chinoise, et, bien que porté par l'AP-HP, devant se dérouler sur le territoire chinois. Ce projet, de code **SHEN**, a été soumis à l'appel d'offres sur les médecines complémentaires dont les résultats sont en attente.

### > DÉMARCHES TRANSVERSALES :

Initiée en 2012, sous l'impulsion du responsable du pôle Affaires juridiques du DRCD, une démarche de standardisation des contrats d'approvisionnement gracieux en produit de santé est en cours. Nous espérons la voir se poursuivre et s'amplifier en 2013.

Nous poursuivrons en 2013 notre contribution à la démarche qualité déployée par le DRCD tant sur son versant documentaire (intégration des documents contributifs à la GED et recherche d'un interfaçage) que sur ses aspects plus organisationnels (révision des processus d'instruction, de réalisation et de clôture des recherches...) en lien avec le déploiement d'un système d'information partagé.

Les travaux en cours sur les essais portant sur des produits cellulaires et tissulaires ainsi que sur des médicaments de thérapie innovante représentent également un enjeu important pour l'année à venir compte tenu du calendrier imposé aux structures pour leur mise en conformité réglementaire.

Nous devons veiller à être en situation d'intégrer les évolutions législatives et réglementaires en cours au niveau français et européen, à notre façon d'analyser la qualification des recherches utilisant un produit de santé, à nos propositions de circuit de mise à disposition et de traçabilité.

## > QUALITÉ :

En interne, au plan de la qualité, des efforts particuliers seront portés sur les aspects suivants :

- révision et actualisation des fiches d'emploi pour l'ensemble des personnels du département (médical et non médical) ;
- formations des personnels du DEC ciblées sur la ligne directrice 13 des BPF et sur les démarches d'évaluation et d'audit ;
- relance des autoévaluations et audits internes ;
- poursuite des travaux d'optimisation de la chaîne du froid.

## ACTIONS ORIENTÉES GIRCI

Le positionnement et le statut du DEC font réserver son intervention aux seules recherches promues ou gérées par l'AP-HP. Cependant, l'expertise originale et reconnue du DEC explique que les pharmaciens référents du département sont fréquemment sollicités par d'autres promoteurs académiques pour des conseils techniques et réglementaires autour de recherches portant sur des produits de santé. A la suite de ces contacts, certains projets initialement prévus comme devant être promus par d'autres structures académiques, sont secondairement soumis à la promotion de l'AP-HP afin de bénéficier de notre expertise.

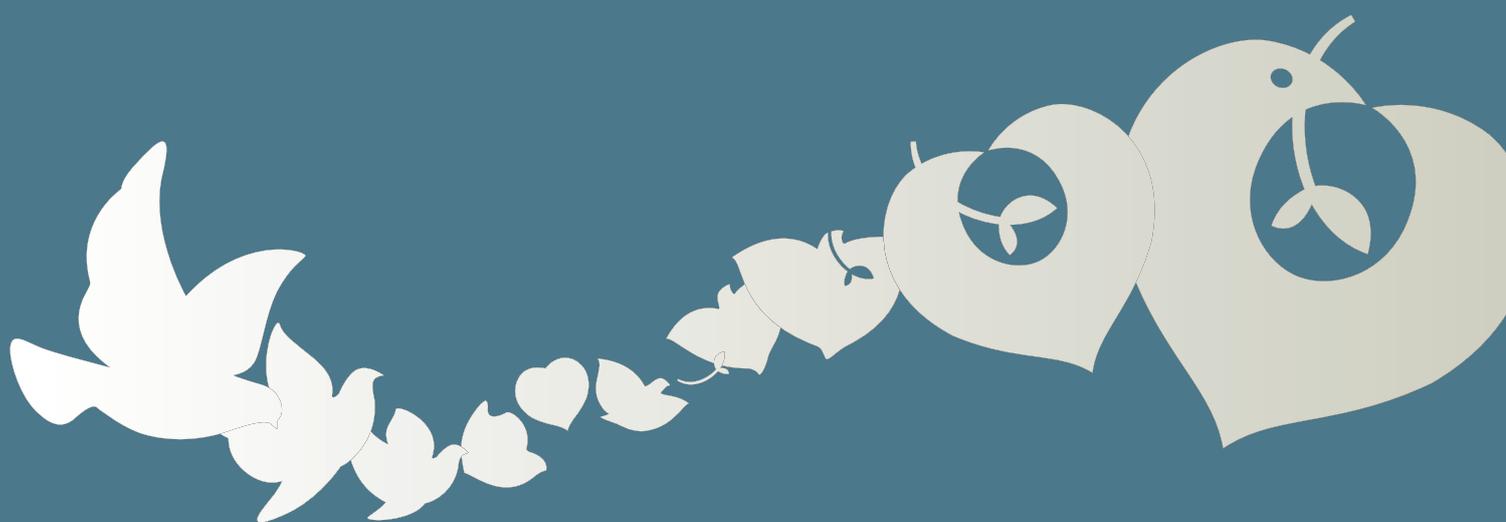
## PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2012

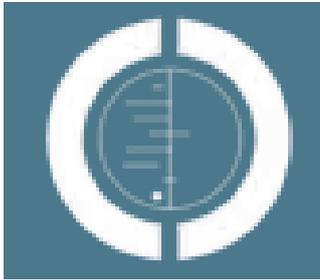
Ci-dessous, une sélection de publications particulièrement significatives :

1. CARRAT F, DUVAL X, TUBACH F, MOSNIER A, VAN DER WERF S, TIBI A, BLANCHON T, LEPOT C, FLAHAULT A, MENTRE F AND THE BIVIR STUDY GROUP. Effect of oseltamivir, zanamivir or oseltamivir-zanamivir combination treatments on transmission of influenza in households. A pre-specified secondary analysis of a randomized placebo-controlled trial. *Antiviral Therapy* 2012 ; 17(6) : 1085-90.
2. LE QUAN SANG KH, ARNOUX JB, MAMOUNE A., SAINT-MARTIN C., BELLANNE-CHANTELLOT C., VALAYANNOPOULOS V, BRASSIER A. KAY-IRAGWA H. , BROISSAND C., FABREGUETTES J-R., CHARRON B., THALABARD JC, de LONLAY P. Successful treatment of congenital hyperinsulinism with long-acting release octreotide. *Eur. J. Endocrinol.* 2012 Feb; 166(2) : 333-9.
3. S. MANIN, F. BARAT-EMPANA, C. BONTOUR-LEBON, B. LEHMANN, I. MADELAINE, A. TIBI. « Circuit des médicaments expérimentaux en Cancérologie : enquête de pratiques », *J. Pharm. Clin.*, 2012 ; 31(4) : 225-240.
4. CHARRIER M, LEFEBURE A, BARAT F, MANIN S, TIBI A. Recombinant human erythropoietins (rHuEPO) in neuroprotection: Can academic clinical research adequately address the regulatory requirements for extension of the marketing authorization (MA) indications? ESCP Annual Symposia Clinical Pharmacy, October 2012, Barcelone.
5. D. GIRARD, C. ALBERTI, A. TIBI, R. BOULKEDID, H. ABDOUL, O. BOURDON. Etude PEPS: Etude des circuits pharmaceutiques et optimisation de la réalisation des essais thérapeutiques pédiatriques institutionnels EPICLIN 6 / 19èmes Journées des statisticiens des CLCC, mai 2012, Lyon.
6. A. TIBI, B. LEHMANN. « Le département des essais cliniques de l'AGEPS », *La lettre du DRCD*, décembre 2012.



# Autres structures dans le périmètre du DRCD





# Centre Cochrane Français

Directeur : Pr. Philippe RAVAUD  
Localisation : Hôtel-Dieu

## Présentation

Le Centre Cochrane Français fait partie des 14 centres de la Collaboration Cochrane dans le monde. La Collaboration Cochrane est une organisation internationale, indépendante, à but non lucratif. Elle compte à ce jour plus de 28 000 contributeurs dans plus de 100 pays. Ses objectifs sont de promouvoir la médecine fondée sur des preuves, et de diffuser des informations actualisées de haute qualité sur l'efficacité des interventions en santé, afin d'aider la prise de décision en santé. Dans ce but, elle produit les revues systématiques, disponibles en ligne dans la *Cochrane Library*. Une revue systématique est une synthèse critique de toutes les études publiées et non publiées, portant sur une question précise en santé, dans les champs de la prévention, du diagnostic, de la thérapeutique et de la rééducation. Basé à l'hôpital Hôtel-Dieu, le Centre Cochrane Français a pour missions de promouvoir la connaissance et l'utilisation des revues systématiques Cochrane, et la médecine fondée sur des preuves auprès des acteurs de santé (usagers de soins, professionnels et décideurs). Ses activités couvrent à la fois la France et les régions francophones comprenant certains pays du bassin méditerranéen (Maroc, Tunisie...), l'Afrique sub-saharienne (Bénin, Burkina Faso, Congo...), Haïti et les parties francophones belge et suisse. Le Centre comprend une équipe multidisciplinaire (médecins, kinésithérapeutes, méthodologistes, statisticiens, chargés de communication...).

## FAITS MARQUANTS EN 2012

Le Centre a mis en route ses objectifs annuels axés sur la communication, la formation et le renforcement de son rôle au sein de la Collaboration Cochrane :

- > La traduction française des abstracts scientifiques et simplifiés (destinés au grand public) des 4 400 revues systématiques Cochrane s'est poursuivie. Ce travail est cofinancé par le Canada (Instituts de recherche en santé du Canada [IRSC] et Institut national d'excellence en santé et en services sociaux [INESSS]). L'ensemble de cet immense travail de traduction et de validation doit être réalisé avant septembre 2013. D'ores et déjà plus de 2 500 abstracts traduits sont disponibles sur le site [www.cochrane.fr](http://www.cochrane.fr)
- > Des séminaires de formation ont été réalisés sur :
  - La méthodologie de réalisation des revues systématiques pour former de futurs auteurs de revues en dermatologie et au Maroc ;
  - La lecture critique des revues systématiques auprès des kinésithérapeutes sur le plan national, et de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) ;
- > Un nouveau site internet orienté vers les utilisateurs a été lancé. Il permet à chaque profil d'utilisateur (grand public, médecin, kinésithérapeute, infirmier, ...) de recevoir les résumés traduits et une newsletter en fonction de ses besoins. Ainsi, chaque médecin peut recevoir une newsletter avec les résumés traduits pour sa spécialité. La newsletter de médecine générale réalisée avec le Département de médecine générale de Paris Descartes a connu un vif succès (plus de 1000 abonnés à ce jour).
- > Une alerte courriel contenant les nouveaux titres de revues Cochrane, et un bulletin mensuel mettant en avant une revue Cochrane et une formation rapide sur la méthodologie des revues Cochrane continuent d'être envoyés mensuellement à l'ensemble des kinésithérapeutes français inscrits, et connaissent toujours un grand succès.

Le Centre Cochrane Français a obtenu le transfert en France du *Prehospital and Emergency Health Field*, sous la responsabilité du Dr Patricia JABRE (Hôpital universitaire Necker - Enfants malades), et a créé deux nouveaux satellites de groupe thématique de revues Cochrane :

- le satellite EPOC (*Effective Practice and Organisation of Care*), sous la responsabilité du Dr Pierre DURIEUX (université Paris Descartes) ;
- le satellite du groupe Skin, sous la responsabilité du Pr. Olivier CHOSIDOW (Hôpitaux universitaires Henri Mondor).

Ces deux nouvelles entités s'ajoutent aux satellites déjà créés :

- le satellite du groupe Musculoskeletal, sous la responsabilité du Pr. Philippe RAVAUD (université Paris Descartes) ;
- le satellite du groupe Hypertension, sous la responsabilité du Pr. François GUEYFFIER (université Claude Bernard-Lyon 1).

Un nouveau groupe de revues « *Lung Cancer* » initialement basé en Espagne deviendra français en 2013.

Par ailleurs, l'équipe a participé à l'amélioration de la méthodologie en recherche clinique à travers 11 publications dans des revues de grand impact.

Le Centre a organisé le congrès annuel des représentants de la Collaboration Cochrane (*Mid-year meeting*) et deux réunions scientifiques sur la « Transparence de la recherche thérapeutique » et « L'amélioration des pratiques professionnelles » en partenariat avec la Haute Autorité de santé. Ce congrès a réuni 200 personnes venant de 30 pays différents.

## DOSSIERS PRIORITAIRES EN 2013

Le Centre veut accroître l'accès et la formation aux revues systématiques Cochrane auprès des acteurs de santé francophones :

- > Le Centre va amplifier son offre de formations d'auteurs de revues systématiques en France et dans les régions francophones ;
- > Le Centre veut généraliser la production de newsletters ciblées vers les professionnels de santé en médecine d'urgence pré-hospitalière et sur l'organisation et les pratiques de soins ;
- > Le Centre va continuer d'accroître sa participation à l'amélioration de la méthodologie des revues (notamment pour l'évaluation du risque de biais dans les essais cliniques et les méta-analyses en réseau) et la production de revues systématiques dans différentes spécialités (rhumatologie, dermatologie, rééducation...).

## PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2012

1. Alkhafaji AA, Trinquart L, Baron G, Desvarieux M, Ravaud P. Impact of evergreening on patients and health insurance: a meta analysis and reimbursement cost analysis of citalopram/escitalopram antidepressants. *BMC Med*;10:142.
2. Bafeta A, Dechartres A, Trinquart L, Yavchitz A, Bouton I, Ravaud P. Impact of single centre status on estimates of intervention effects in trials with continuous outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ*;344:e813.
3. Bouton I, Ravaud P. Classification systems to improve assessment of risk of bias. *J Clin Epidemiol Mar*;65(3):236-8.
4. Charles P, Giraudeau B, Dechartres A, Baron G, Ravaud P. Reporting of sample size calculation in randomised controlled trials: review. *BMJ*2009;338:b1732.
5. Hrobjartsson A, Thomsen AS, Emanuelsson F, Tendal B, Hilden J, Boutron I, et al. Observer bias in randomised clinical trials with binary outcomes: systematic review of trials with both blinded and non-blinded outcome assessors. *BMJ*;344:e1119.
7. Nordmann S, Biard L, Ravaud P, Esposito-Farese M, Tubach F. Case-only designs in pharmacoepidemiology: a systematic review. *PLoS One*;7(11)
9. Trinquart L, Abbe A, Ravaud P. Impact of reporting bias in network meta-analysis of antidepressant placebo-controlled trials. *PLoS One*;7(4):e35219.
10. Trinquart L, Chatellier G, Ravaud P. Adjustment for reporting bias in network meta-analysis of antidepressant trials. *BMC Med Res Methodol*;12:150.
11. van der Meersch A, Dechartres A, Ravaud P. Quality of reporting of bioequivalence trials comparing generic to brand name drugs: a methodological systematic review. *PLoS One*;6(8):e23611.

# CEDM Centre d'évaluation du dispositif médical

Responsable : Pr. Eric VICAUT  
Localisation : hôpital Fernand Widal

Présentation

## L'AP-HP, un rôle potentiel considérable dans l'évaluation des dispositifs médicaux.

Face à une demande de plus en plus importante, l'AP-HP a souhaité afficher, par la création du CEDM, sa volonté d'apparaître comme une plateforme nationale d'expertise dans l'évaluation clinique des dispositifs médicaux (DM). Elle offre ainsi une structure d'aide au développement pour les inventeurs issus de ses services et se présente comme un partenaire privilégié du monde industriel dans le développement de l'évaluation clinique des DM.

Le CEDM est devenu une structure visible de l'AP-HP. Il a été l'objet de plusieurs articles dans les revues internes de l'AP-HP et a participé à la journée APInnov, organisée par l'Office du transfert de technologie et des partenariats industriels (OTT&PI) du DRCD. Il a aussi fait l'objet de plusieurs communiqués de l'Agence de presse médicale (APM), d'un article dans la revue du Syndicat des industriels du dispositif médical (SNITEM) et d'une présentation au Cercle Industrie Santé.

Le CEDM fait partie des structures identifiées et soutenues dans le cadre du volet « Recherche et innovation » du Plan stratégique 2010-2014 de l'AP-HP. Son responsable est aussi membre du *Working Group European ECRIN « Methodology for Evaluation of medical devices »*

## LES OBJECTIFS DU CEDM

### AIDER À LA RÉALISATION D'ÉTUDES CLINIQUES DE QUALITÉ AUTOUR DU DM

#### > Vis-à-vis des cliniciens intéressés par les DM :

Un rôle important du CEDM est de faciliter la mise en place des essais de DM en étant au service des investigateurs et des inventeurs de l'AP-HP, assurant chaque fois que cela est nécessaire l'aide méthodologique et logistique autour de ces essais.

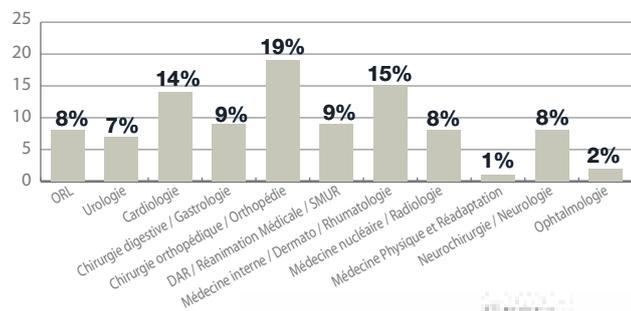
**Plus de 50 études de DM dont 23 essais randomisés sont actuellement menées par les personnels du CEDM.**

#### > Vis à vis des partenaires industriels :

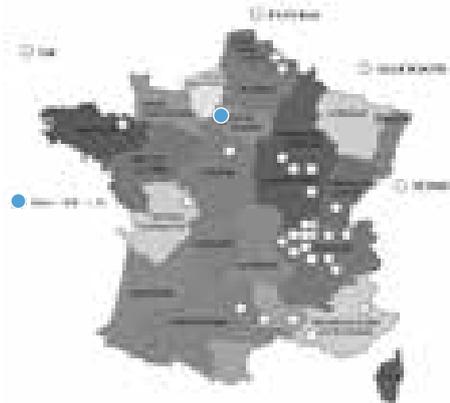
L'action du CEDM doit pouvoir se situer à tous les stades du projet, y compris les plus initiaux. A l'heure actuelle, **plus de 150 consultations CEDM** ont déjà été faites permettant de répondre à des questions posées par plus de **80 partenaires** tant des PME/PMI que des sociétés de taille plus importante. Tous les interlocuteurs ont souligné l'importance qu'avait cette structure pour leur permettre de solliciter des avis d'experts et les aider dans leurs réflexions sur leur plan de développement. Cette remarque est plus particulièrement le fait des PME/PMI qui n'auraient pas les moyens de mettre en place un essai sans un partenariat comme le CEDM.

Le CEDM est partenaire de fédérations de spécialistes médicaux (FSM) et des deux syndicats d'industriels du DM (APPAMED et SNITEM) pour l'organisation d'études cliniques.

**60 projets sont en cours en 2012** dans de nombreuses spécialités (cf. ci-dessous) : conseil méthodologique, soumission aux instances réglementaires, dossier de remboursement, rédaction de protocole.



Enfin, l'activité du CEDM ne se limite pas aux établissements de santé et aux industriels localisés en Ile-de-France mais son champ d'activité est national.



### FAVORISER L'INFORMATION ET LA MISE EN CONTACT DE PARTENAIRES DANS LE CADRE DE L'ÉVALUATION DU DM

Le CEDM organise des ateliers permettant une présentation globale de l'état de l'art en terme de méthodologie et en terme des prérequis actuels concernant l'évaluation des dispositifs médicaux. Ces séminaires permettent les échanges entre les industriels, les investigateurs cliniciens du dispositif, les méthodologistes, les représentants ou experts des partenaires institutionnels impliqués dans l'évaluation (HAS, ANSM), les partenaires scientifiques (sociétés savantes), les associations de patients.

Exemples d'ateliers : Méthodes en évaluation des DM ; Prothèses en chirurgie orthopédique ; Renforts de paroi ; Dispositif anti-adhérence ; Petits accessoires en chirurgie ; Pansements ; Du nouveau marquage CE au dossier de remboursement et aux études post-inscription. Ces ateliers ont accueilli plusieurs centaines de participants.

L'activité de formation s'est aussi concrétisée cette année avec la participation du CEDM aux séminaires de Paris-Descartes « Actualités réglementaires et économiques des dispositifs médicaux », et de la Chaire Biomatériaux – Université Cergy Pontoise « Encadrement réglementaire des DM : faut-il souhaiter une évolution ou une révolution ? ».

### PARTICIPER À LA RÉFLEXION SUR LES POLITIQUES DE SANTÉ CONCERNANT LES DISPOSITIFS MÉDICAUX

Le CEDM apparaît également comme une structure particulièrement propice aux échanges entre les partenaires institutionnels, les cliniciens, les industriels pour une réflexion sur les politiques de santé impliquant le DM. Le responsable du CEDM a présidé le groupe de travail des dispositifs médicaux dans le cadre des assises du médicament. De façon générale le CEDM se prononce pour une évaluation plus rigoureuse des dispositifs médicaux avant leur mise sur le marché, comme en témoignent les prises de positions publiques de son responsable (Tribune, Le Monde, 13.01.2012, « Pour une évaluation correcte des dispositifs médicaux » ; *Open letter to the European Parliament : European experts request to enforce the rigorous clinical evaluation of medical devices regulated in the MDD (medical device directive)* ; audition lors de la Commission sénatoriale d'enquête du 27 mars 2012, en tant que président du groupe de travail dispositifs médicaux des assises du médicament).

En 2012, le CEDM a été partenaire de la chaire de santé de Sciences Po pour l'organisation du séminaire « La place croissante des dispositifs médicaux dans le progrès médical : repères et enjeux » (Présidents Edouard COUTY / Eric VICAUT).

## CONCLUSION

Conçu comme un outil fonctionnel au service des investigateurs de l'AP-HP et des industriels du domaine des dispositifs médicaux, le CEDM a reçu un accueil particulièrement enthousiaste. Il a développé des partenariats avec d'autres structures (pôle de compétitivité, CIC-IT, Inserm).

L'ensemble des objectifs initiaux a été atteint et le plan de développement de la structure permet d'être confiant dans la réalisation des objectifs à moyen terme. Nous observons d'ores et déjà une augmentation constante de nos collaborations investigateurs/industriels/CEDM.

Nous souhaitons aussi que via le CEDM, l'AP-HP puisse jouer un rôle majeur dans la structuration d'un réseau national de plateformes d'évaluation de DM qui impliquerait des structures de même type dans d'autres régions.

# Centre de pharmaco- épidémiologie

**Responsables :** Dr Hervé LE LOUËT et Pr. Florence TUBACH

**Coordinatrice :** Sylvie GUILLO

**Localisation :** Hôpital Bichat - Claude Bernard / Hôpital Henri Mondor

## Missions

Le centre de pharmaco-épidémiologie de l'AP-HP, créé en septembre 2010, associe les compétences de pharmacologie et de pharmacovigilance du Département de pharmacovigilance de l'hôpital Henri Mondor (Dr LE LOUËT) et d'épidémiologie et recherche clinique du Centre d'investigation clinique - Epidémiologie clinique (CIC-EC 801) de l'hôpital Bichat (Pr. TUBACH). Ce centre a obtenu la labellisation ENCePP (réseau européen des centres de pharmaco-épidémiologie et pharmacovigilance initié par l'Agence européenne du médicament [EMA : *European Medicines Agency*]).

L'objectif du centre est de promouvoir une recherche pharmaco-épidémiologique indépendante et de qualité s'appuyant sur une méthodologie rigoureuse permettant d'évaluer les modalités d'utilisation des produits de santé en situation réelle, leur rapport bénéfice-risque et leur impact populationnel, afin de mieux définir leur place dans l'arsenal thérapeutique.

Le centre peut intervenir aux différentes étapes des études de pharmaco-épidémiologie : conseil stratégique, soutien méthodologique, gestion d'études, traitement des données, analyse statistique, rédaction et publication d'articles et de rapports pour les autorités de santé.

Il est à la disposition de l'ensemble des chercheurs institutionnels et académiques de la région Ile-de-France. Il peut également être saisi par les autorités de santé ou encore être sollicité par les industriels pour réaliser une étude dans un cadre contractuel permettant de maintenir une indépendance scientifique et une transparence dans le déroulement de la recherche et la publication des résultats.

Depuis sa création, le centre fonctionne avec les moyens humains des deux structures le constituant ainsi que du personnel dédié (une coordinatrice) et le personnel spécifique aux études gérées. Un data manager a été récemment recruté pour l'analyse des bases médico-administratives (Echantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de l'assurance maladie, PMSI).

## FAITS MARQUANTS EN 2012

Le Docteur Hervé LE LOUËT a été nommé membre de l'*European Commission of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) à l'EMA. Cette commission est en charge de la gestion du risque médicamenteux au niveau européen (détection, évaluation, minimisation et communication).

Le projet **CHIMIORAL** a obtenu un financement dans le cadre du premier appel à projets de l'ANSM. L'étude, initiée par ONCORIF (réseau de cancérologie Ile-de-France), évalue l'impact d'une prise en charge coordonnée par des réseaux territoriaux impliqués en cancérologie sur le recours à la structure hospitalière dans les 6 mois suivant l'initiation d'une chimiothérapie orale. Il est prévu de recruter 440 patients dans 14 centres en Ile-de-France, sur une période de 6 mois.

Une collaboration contractualisée a été initiée avec plusieurs industriels du médicament pour assurer un conseil méthodologique dans le cadre des études post-autorisation demandées par les autorités de santé (Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé [CNEDiMTS] de la HAS, Plans de gestion de risque européens).

## RECHERCHES PHARES INITIÉES EN 2012

L'étude **PSOBIOTEQ** a inclus en 2012 ses premiers patients. Plus de 3 000 patients seront suivis pendant 8 ans. Cette étude évalue la tolérance et l'efficacité des biothérapies chez les patients psoriasiques dans une cohorte française multicentrique. Elle comprend un objectif analytique

de recherche de facteurs de risque d'événements indésirables et une étude d'utilisation demandée par la CNEDiMTS. Cette étude fait l'objet d'un partenariat public-privé impliquant les 4 laboratoires produisant des biothérapies dans cette indication, la Société française de dermatologie et l'ANSM. Elle est de plus soutenue par la HAS.

Une étude cas témoin (NASA) multicentrique étudie les facteurs de risque de choc anaphylactique aux curares. Les inclusions ont démarré en octobre 2012. Il est prévu d'inclure 100 cas et 100 témoins.

Une étude pilote « preuve de concept » avait pour objectif d'étudier la survenue d'atteinte hépatique comme premier symptôme du DRESS syndrome. Une requête effectuée le 12 janvier 2012 dans la base nationale de pharmacovigilance française a révélé que, sur les 1 121 potentiels cas de DRESS enregistrés, 21 cas présentaient une atteinte hépatique antérieure à l'atteinte cutanée. Une communication orale a été présentée durant le congrès 2012 de l'*International Society of Pharmacovigilance (ISoP 2012)*.

## CHIFFRES CLEFS 2012

**26 études** ont généré de l'activité au sein du centre en 2012 dont **2 européennes** et **1 internationale**.

Parmi ces études, **2 ont fait l'objet de réponses à des appels à projets** en 2012 et **11 ont fait l'objet de publications** dans des revues biomédicales.

Ces études couvrent différentes aires thérapeutiques et notamment les **maladies infectieuses** (7 études), les **pathologies cardiovasculaires** (5 études), la **rhumatologie** (3 études) et la **gériatrie** (2 études).

## DOSSIERS PRIORITAIRES 2013

### ETUDES PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Le projet **PRESAGE** (Pharmacovigilance REgionale pour les Sujets AGEs) est un observatoire de pharmacovigilance s'appuyant sur un réseau régional de médecins généralistes en Ile-de-France. Ce projet a pour objectifs : 1) de décrire les modalités d'utilisation de certains médicaments chez les personnes âgées de 75 ans ou plus ainsi que les accidents iatrogènes associés à ces traitements ; 2) d'identifier les facteurs de risques de survenue de ces accidents iatrogènes, ce qui permettra de définir des actions de prévention adaptées ; 3) d'évaluer l'impact de ces actions de minimisation du risque.

Le registre **AVIATOR** : Le centre est impliqué dans un comité scientifique européen qui met en place un registre européen de patients ayant eu une intervention de chirurgie valvulaire cardiaque (ouverture du registre janvier 2013). Le centre est plus particulièrement en charge de l'analyse portant sur l'efficacité et la sécurité en situation réelle de la mise en place d'un anneau aortique en élastomère siliconé dans le cadre de la prise en charge d'une insuffisance aortique dystrophique ou d'un anévrisme de la racine aortique.

Une étude de pratiques de prise en charge initiale médicamenteuse du cancer de l'endomètre pour préserver la fertilité chez la femme jeune va être réalisée à partir des données de l'assurance maladie (SNIIR-AM : Système national d'informations inter-régimes de l'Assurance maladie). Cette étude contribuera à la mise en place d'une étude prospective évaluant l'intérêt de ce type de prise en charge par rapport au traitement chirurgical.

Plusieurs études utilisant l'Echantillon généraliste de bénéficiaires (EGB) du SNIIR-AM vont être initiées.

### LA RECHERCHE EN PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE

L'étude **QUARIS** évalue la perception par les investigateurs des risques pour le patient à participer à un essai clinique. Cette étude observationnelle porte sur une centaine d'essais randomisés promus par le DRCD. La finalisation de la collecte des données ainsi que leur analyse sont prévues en 2013.

Deux thèses d'université sont en cours, l'une porte sur les plans expérimentaux utilisés dans les études évaluant le risque médicamenteux sur base de données médico-administratives, l'autre porte sur l'intérêt des modèles multi-états dans les études de pharmaco-épidémiologie.

### COLLABORATIONS

Le Docteur Hervé LE LOUËT a pris la présidence de l'*International Society of Pharmacovigilance (ISoP)*.

Le Pr. Florence TUBACH est expert pour l'*initiative RECORD (REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected Data) statement*. Elle va ainsi participer à l'élaboration de recommandations sur le reporting d'études observationnelles réalisées à partir des bases de données existantes.

The *European League Against Rheumatism (EULAR)* réalise une méta-analyse sur le risque de lymphome sous anti-TNF alpha dans la polyarthrite rhumatoïde, à partir des données des différents registres européens sur les biothérapies. Le centre de pharmaco-épidémiologie est sollicité pour y participer à travers les données de l'observatoire RATIO (observatoire français des infections et lymphomes survenant sous anti-TNF alpha).

La collaboration entreprise avec les hôpitaux universitaires de Taiwan est poursuivie et formalisée.

### CONFÉRENCES INVITÉES ET SESSIONS DE FORMATION

Le Docteur Hervé le Louët est intervenu dans le cadre de nombreuses conférences invitées sur la gestion du risque, parmi lesquelles on peut notamment citer :

- Hong Kong, Chine, 15-19 mars 2012 : *Third Annual Symposium on Pharmacovigilance Strategies to Ensure Medicine Safety and Quality*. « *Importance of Pharmacovigilance and Risk Management* » et « *Pharmacovigilance in Europe* ».
- Rabat, Maroc, 16-19 septembre 2012 : 6<sup>ème</sup> Cours Francophone Inter Pays de Pharmacovigilance « Plan de gestion risque : Les effets immunologiques et hépatotoxicité ».

Il a par ailleurs dispensé une formation relative à la mise en place d'un système de pharmacovigilance en Argentine dans le cadre d'une Mission AP-HP/Ministère des affaires étrangères.

### PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2012

Ci-dessous une sélection de 10 publications particulièrement significatives :

1. Bouadma L, Barbier F, Biard L, **Esposito-Farese M**, Le Corre B, Macrez A, Salomon L, Bonnal C, Zanker C, Najem C, Mourvillier B, Lucet JC, Regnier B, Wolff M, Tubach F. Personal Decision-Making Criteria Related to Seasonal and Pandemic A(H1N1) Influenza-Vaccination Acceptance among French Healthcare Workers. *PLoS One*. 2012;7(7):e38646.
2. Dallongeville J, Banegas JR, **Tubach F**, Guallar E, Borghi C, De Backer G, Halcox JP, Masso-Gonzalez EL, Perk J, Sazova O, Steg PG, Artaleso FR. Survey of physicians' practices in the control of cardiovascular risk factors: the EURIKA study. *Eur J Prev Cardiol* 2012 Jun;19(3):541-50.
3. **Estellat C**, Ravaud P. Lack of head-to-head trials and fair control arms. Randomized controlled trials of biologic treatment for rheumatoid arthritis. *Arch Int Med* 2012 ; 172 : 234-244.
4. Nordmann S, **Biard L**, Ravaud P, **Esposito-Farese M**, **Tubach F**. Case-only designs in pharmacoepidemiology: a systematic review. *PLoS One* 2012; 7(11): e49444. doi:10.1371/journal.pone.0049444.
5. Ottaviani S, Allanore Y, **Tubach F**, Forien M, Gardette A, **Pasquet B**, Palazzo E, Meunier M, Hayem G, Job-Deslandre C, Kahan A, Meyer O, Dieude P. Body mass index influences the response to infliximab in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* May 14 2012;14(3):R115.
6. Sbidian E, **Tubach F**, **Pasquet B**, Paul C, Jullien D, Sid-Mohand D, Bachelez H. Factors associated with 2009 monovalent H1N1 vaccine coverage: A cross sectional study of 1308 patients with psoriasis in France. *Vaccine* Aug 24 2012;30(39):5703-5707.
7. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, Stolz D, Bouadma L, Wolff M, Luyt CE, Chastre J, **Tubach F**, Kristoffersen KB, Wei L, Burkhardt O, Welte T, Schroeder S, Nobre V, Tamm M, Bhatnagar N, Bucher HC, Mueller B. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012;55:651-662.
8. Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, **Tubach F**, Kristoffersen KB, Burkhardt O, Welte T, Schroeder S, Nobre V, Wei L, Bhatnagar N, Bucher HC, Briel M. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. Review information. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD007498.
9. Serac G, **Tubach F**, Mariette X, Salmon-Ceron D, Ravaud P, Liote F, Laharie D, Ziza JM, Marguerie L, Bonnet C, Falgarone G, Nicolas N, Lortholary O, Chosidow O. Risk of herpes zoster in patients receiving anti-tnf-alpha in the prospective french ratio registry. *J Invest Dermatol* 2012 ; 132(3):726-9.
10. **Thomas L**, Canoui-Poitrine F, Gottenberg JE, Economu-Dubosc A, Medkour F, Chevalier X, Bastuji-Garin S, **Le Louët H**, Farrenq V, Claudepierre P. Incidence of new-onset and flare of preexisting psoriasis during rituximab therapy for rheumatoid arthritis: data from the French AIR registry. *J Rheumatol* 2012 May;39(5):893-8.



# Annexes



# Composition du Comité de la Recherche en Matière Biomédicale et de Santé Publique du centre hospitalier et universitaire d'Ile-de-France

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

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

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

En application de l'article R.6142-43 du code de la santé publique (décret du 7 novembre 2006) le CRMBS comprend douze membres qualifiés dans le domaine de la recherche :

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

Le secrétariat du CRMBS est assuré par le Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD) de l'AP-HP. Le DRCD de l'AP-HP assure l'organisation des réunions du CRMBS, la diffusion des convocations, des ordres du jour et des comptes rendus du CRMBS.

## LISTE DES MEMBRES DU CRMBS DU CHU D'ILE-DE-FRANCE

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

- **Pr. Marc HUMBERT**  
Vice-président « Recherche » – Directoire AP-HP  
Président du CRMBS
- **Pr. Vincent LEVY**  
Responsable URC – Hôpital Avicenne
- **Pr. Jean-François DHAINAUT**  
Président du GIRCI d'Ile-de-France
- **Pr. Loïc GUILLEVIN**  
Responsable de l'unité fonctionnelle « Médecine interne et centre de référence maladies rares » – Hôpital Cochin

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

- **Pr. Stefano MARULLO**  
Vice-président du Conseil scientifique  
Université Paris Descartes
- **Pr. Bruno CRESTANI**  
Université Paris Diderot
- **Pr. Jean-Luc DUBOIS-RANDE**  
Doyen de la Faculté de Médecine – Université Paris Est Créteil (UPEC)
- **Pr. Didier GUILLEMOT**  
Université de Versailles - Saint-Quentin-en-Yvelines (UVSQ)

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

- **Pr. Christian BOITARD**  
Directeur ITMO Circulation, métabolisme, nutrition
- **Pr. Serge AMSELEM**  
Directeur U 933 – Physiopathologie des maladies génétiques d'expression pédiatrique
- **Pr. Brigitte AUTRAN**  
U 945 – Immunité et infection
- **Pr. Pierre GRESSENS**  
Directeur U 676 – Physiopathologie, conséquences fonctionnelles et neuroprotection des atteintes du cerveau en développement

### > Représentants désignés par les Présidents d'université et Directeurs d'UFR de santé, siégeant à titre consultatif :

- **Pr. Jean CHAMBAZ**  
Président de l'Université Pierre et Marie Curie
- **Pr. Annelise BENNACEUR-GRISCELLI**  
Université Paris-Sud

## Périmètre hospitalo-universitaire constitué des établissements de santé associés à l'université Paris Descartes

PRÉSIDENT : PR. JEAN-MARC TRELUYER

### MEMBRES QUALIFIES

#### Représentants des établissements de santé

- Pr. Gilles CHATELIER - URC - GH Hôpitaux universitaires Paris Ouest (HEGP-CCL-VGR)
- Pr. Alain FISCHER - GH Hôpital universitaire Necker - Enfants malades (NCK)
- Pr. Loïc GUILLEVIN - GH Hôpitaux universitaires Paris Centre (CCH-HTD-BRC)
- Pr. Jean-Marc TRELUYER - URC GH Hôpitaux universitaires Paris Centre (CCH-HTD-BRC)

#### Représentants de l'université Paris Descartes

- Pr. Pascale GAUSSEM - Faculté de pharmacie - HEGP
- Pr. François GOLWASSER - Faculté de médecine Paris Descartes - Hôpital Cochin
- Pr. Philippe LESCLOUS - Faculté de médecine Paris Descartes - Hôpital Charles Foix
- Pr. Philippe MENASCHE - Faculté de médecine Paris Descartes - HEGP

#### Représentants des organismes de recherche

- M. Pierre-Olivier COURAUD - Inserm U 1016
- Mme Agnès LEHUEN - Inserm U 986
- Pr. Stanislas LYONNET - Inserm U 781
- M. Alain TEDGUI - Inserm U 970

## Périmètre hospitalo-universitaire constitué des établissements de santé associés à l'université Paris Diderot

PRÉSIDENT : PR. GABRIEL STEG

### MEMBRES QUALIFIES

#### Représentants des établissements de santé et de l'université Paris Diderot

- Pr. Martine BAGOT - Hôpital Saint-Louis
- Pr. Olivier BAUD - Hôpital Robert Debré
- Pr. Christine CLERICI - Hôpital Bichat
- Pr. Bruno FANTIN - Hôpital Beaujon
- Pr. Didier HANNOUCHE - Hôpital Lariboisière
- Dr Jean-Marc SABATE - Hôpital Louis Mourier
- Pr. François SIGAUX - Institut Universitaire d'Hématologie - Hôpital Saint-Louis
- Pr. Gabriel STEG - Hôpital Bichat
- Pr. Abdellatif TAZI - Hôpital Saint-Louis
- Pr. Elisabeth TOURNIER-LASSERVE - Hôpital Lariboisière

#### Représentants des organismes de recherche

- Pr. Corinne ALBERTI - CIC-EC - URC GH Hôpital universitaire Robert Debré
- M. Renato MONTEIRO - Inserm U 699
- M. Richard MOREAU - Inserm U 773
- Pr. Antoine TOUBERT - Inserm U 940

## Périmètre hospitalo-universitaire constitué des établissements de santé associés à l'université Pierre et Marie Curie

PRÉSIDENT : PR. SERGE AMSELEM

### MEMBRES QUALIFIES

#### Représentants des établissements de santé

- Pr. Paul COPPO - GH Hôpitaux universitaires Est Parisien (SAT-TNN-TRS-RTH)
- Pr. Françoise DENOYELLE - GH Hôpitaux universitaires Est Parisien (SAT-TNN-TRS-RTH)
- Pr. Véronique LEBLOND - GH Hôpitaux universitaires La Pitié-Salpêtrière - Charles Foix
- Pr. Thomas SIMILOWSKI - GH Hôpitaux universitaires La Pitié-Salpêtrière - Charles Foix

#### Représentants de l'université Pierre et Marie Curie

- Pr. Jacqueline CAPEAU - Hôpital Tenon
- Pr. Karine CLEMENT - Hôpital La Pitié-Salpêtrière
- Pr. Stéphane HATEM - Hôpital La Pitié-Salpêtrière
- Pr. Olivier ROSMORDUC - Hôpital Saint-Antoine

#### Représentants des organismes de recherche

- Pr. Serge AMSELEM - Inserm U 933
- Mme Dominique COSTAGLIOLA - Inserm U 943
- Pr. Bertrand FONTAINE - Inserm U 975
- Pr. Pierre RONCO - Inserm U 702

## Périmètre hospitalo-universitaire constitué des établissements de santé associés à l'université Paris 13

PRÉSIDENT : MME NADINE VARIN-BLANK

### MEMBRES QUALIFIES

#### Représentants des établissements de santé

- Pr. Vincent LEVY - URC GH Hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis (AVC-JVR-RMB)
- Pr. Loïc de PONTUAL - Hôpital Jean Verdier
- Pr. Jean-Claude TRINCHET - Hôpital Jean Verdier
- Pr. Dominique VALEYRE - Hôpital Avicenne

#### Représentants de l'université Paris 13

- Pr. Frédéric ADNAT - Hôpital Avicenne
- Pr. Robert BENAMOUZIG - Hôpital Avicenne
- Pr. Pierre LOMBRIL - Département de Santé Publique et de Médecine sociale
- Pr. Jean-Paul RICHALET - Hôpital Avicenne

#### Représentants des organismes de recherche

- Pr. Florence CYMBALISTA - Inserm U 978
- Pr. Serge HERCBERG - Inserm U 557
- Pr. Bertrand PULMAN - Inserm U 997
- Mme Nadine VARIN-BLANK - Inserm U 978

# Recherche biomédicale et en santé

## Périmètre hospitalo-universitaire constitué des établissements de santé associés à l'université Paris-Est Créteil Val-de-Marne

PRÉSIDENT : PR. YVES LEVY

### MEMBRES QUALIFIES

#### Représentants des établissements de santé

- Pr. Sylvie BASTUJI GARIN - URC GH Hôpitaux universitaires Henri Mondor (HMN-ERX-DPR-GCL)
- Pr. Eléna PAILLAUD - Hôpital Albert Chenevier
- Pr. Stéphane PALFI - Hôpital Henri Mondor
- Pr. Jean-Michel PAWLOTSKY - Hôpital Henri Mondor

#### Représentants de l'université Paris-Est Créteil Val-de-Marne

- M. Georges GUELLAEN - Inserm U 955
- Pr. Marion LEBOYER - Hôpital Albert Chenevier
- Pr. Olivier MONTAGNE - Hôpital Henri Mondor
- Pr. Pierre WOLKENSTEIN - Hôpital Henri Mondor

#### Représentants des organismes de recherche

- Pr. Serge ADNOT - Inserm U 955
- Pr. Romain GHERARDI - Inserm U 955
- Pr. Yves LEVY - Inserm U 955
- Mme Sophie LOTERSZTAJN - Inserm U 955

## Périmètre hospitalo-universitaire constitué des établissements de santé associés à l'université Versailles - Saint-Quentin-en-Yvelines

PRÉSIDENT : PR. DIDIER GUILLEMOT

### MEMBRES QUALIFIES

#### Représentants des établissements de santé

- Pr. Philippe AEGERTER - URC GH Hôpitaux universitaires Paris Ile-de-France Ouest (APR-RPC-BRK-SPR)
- Pr. Bertrand CHEVALLIER - Hôpital Ambroise Paré
- Pr. Pierre DENYS - Hôpital Raymond Poincaré
- Pr. David ORLIKOWSKI - Hôpital Raymond Poincaré

#### Représentants de l'université Versailles - Saint-Quentin-en-Yvelines

- Pr. Joël ANKRI - Hôpital Sainte-Périne - Rossini - Chardon-Lagache
- Pr. Jean-Louis GAILLARD - Hôpital Raymond Poincaré
- Pr. François GIULIANO - Hôpital Raymond Poincaré
- Pr. Frédéric LOFASO - Hôpital Raymond Poincaré

#### Représentants des organismes de recherche

- Dr Didier BOUHASSIRA - Inserm U 987
- Pr. Maxime BREBAN - Inserm U 1016
- Dr Fabrice CHRETIEN - Inserm U 955
- Pr. Didier GUILLEMOT - Inserm U 657

## Périmètre hospitalo-universitaire constitué des établissements de santé associés à l'université Paris-Sud

PRÉSIDENT : PR. JACQUES YOUNG

### MEMBRES QUALIFIES

#### Représentants des établissements de santé

- Pr. Laurent BECQUEMONT - URC GH Hôpitaux universitaires Paris-Sud (BCT-PBR-ABC)
- Pr. Brigitte DEBUIRE - Hôpital Paul Brousse
- Pr. Gabriel PERLEMUTER - Hôpital Antoine Bécclère
- Dr Pierre TISSIERES - Hôpital Bicêtre

#### Représentants de l'université Paris-Sud

- Pr. Jean-Charles DUCLOS-VALLÉE - Hôpital Paul Brousse
- Dr Christian POUS - Hôpital Antoine Bécclère
- Pr. Jean-Charles SORIA - Institut Gustave Roussy
- Pr. Jacques YOUNG - Hôpital Bicêtre

#### Représentants des organismes de recherche

- Pr. Anne-Lise BENNACEUR - Inserm U 935
- Mme Francine KAUFFMANN - Inserm U 1018
- Pr. Marc TARDIEU - Inserm U 1012

**En lien avec le CRMBSP et son président, le DRCD a piloté le processus permettant la création des départements hospitalo-universitaires (DHU).**

**L'objectif des DHU est d'être le support de projets communs entre l'hôpital, les universités et les organismes de recherche et de renforcer leur collaboration, dans le respect des identités et des prérogatives de chacune de ces institutions.**

### DES ÉLÉMENTS MOTEURS DE LA DYNAMIQUE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Les DHU doivent constituer des éléments moteurs de la dynamique hospitalo-universitaire, créant des synergies nouvelles et apportant des éléments innovants et transformants à la politique de site.

Les DHU doivent permettre de rendre plus visibles des thématiques clairement identifiées, fédératrices et considérées comme prioritaires et novatrices par l'hôpital, l'université et les organismes de recherche, en matière de recherche, d'enseignement et de soins.

A cet effet, les DHU associent, sur un objectif partagé, un ou plusieurs pôles cliniques, ou une partie (service, laboratoire, unité fonctionnelle...) d'un pôle clinique (pôle hospitalo-universitaire) d'un hôpital, et une ou plusieurs unités mixtes de recherche (UMR) d'une université et d'un organisme (ou plusieurs organismes) de recherche membre d'Aviesan, l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé.

Ces DHU réunissent une masse critique de chercheurs, d'enseignants-chercheurs et de personnels hospitaliers. Ils doivent faire preuve d'un niveau d'excellence qui les positionne comme références internationales dans les thématiques qu'ils recouvrent.

### DES APPELS À PROJETS

La labellisation des DHU fait l'objet d'appels à projets, lancés conjointement par l'hôpital, l'université et l'Inserm. En Ile-de-France, le premier appel à projets DHU a été lancé en juillet 2011 par l'AP-HP, l'Inserm et les sept universités associées à l'AP-HP : Paris Descartes, Pierre et Marie Curie, Paris Diderot, Paris-Sud, Paris-Est Créteil Val-de-Marne, Paris 13-Nord, Versailles - Saint-Quentin-en-Yvelines. Le second appel à projets a été lancé en avril 2012.

Une fois déposés, les projets bénéficient d'une expertise indépendante, réalisée, pour chaque projet, par au moins deux experts internationaux.

En Ile-de-France, un comité de pilotage (CoPil) de l'évaluation présidé par M. le Pr. Jean-François DHAINAUT, ancien Président de l'Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (AERES) et actuel Président du Groupement interrégional de recherche clinique et d'innovation (GIRCI) d'Ile-de-France, a ainsi été chargé de définir les modalités de la procédure d'évaluation des projets de DHU. Deux collèges de 40 à 50 experts (dont 50 % d'étrangers) ont été constitués par le CoPil et deux jurys internationaux composés de 9 membres ont été désignés pour les deux appels à projets DHU.

### UN LABEL ATTRIBUÉ POUR CINQ ANS

Le rapport du jury international est transmis aux autorités de labellisation, correspondant aux représentants légaux des institutions concernées (Président – directeur général de l'Inserm, Président de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé, Directeur de l'établissement de santé, Président de l'université) qui attribuent *in fine* le label DHU, et signent la convention de partenariat.

Le label DHU est attribué pour une durée de cinq ans, renouvelable à l'issue d'un processus d'évaluation qui devrait être conduit par l'Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (AERES).

Les DHU ne constituent pas des entités juridiques autonomes. Ils reposent sur la conclusion d'une convention de partenariat. Cette convention définit les modalités d'organisation et de fonctionnement du DHU et permet de traduire les engagements de chacun des partenaires (hôpital, université, organismes de recherche).

### Les 10 principes directeurs gouvernant la création des Départements Hospitalo-Universitaires (DHU) en Ile-de-France

1. La création de DHU doit permettre de rénover les relations entre l'hôpital, les universités et les organismes de recherche, dans le respect des identités et des prérogatives de chacune de ces institutions, afin de dynamiser la recherche et d'améliorer la qualité des soins, par une diffusion plus rapide des innovations. Ils constituent des éléments moteurs de la dynamique hospitalo-universitaire, créant des synergies nouvelles et apportant des éléments innovants et transformants à la politique de site.
2. Les DHU doivent permettre de rendre plus visibles des thématiques clairement identifiées, fédératrices et considérées comme prioritaires et novatrices par l'ensemble des partenaires : AP-HP, universités et organismes de recherche.
3. Les DHU associent un ou plusieurs pôles cliniques (PHU) de l'hôpital (ou éléments d'un PHU) et une ou plusieurs unités mixtes de recherche (UMR), autour d'une thématique précise, permettant une gestion optimale des moyens.
4. Les DHU se constituent à partir d'une thématique précise, au sein d'un périmètre hospitalo-universitaire bien défini (université, PRES, organisme de recherche, GH de l'AP-HP, pouvant associer d'autres structures hospitalières).
5. Les DHU sont labellisés, pour une durée de cinq ans renouvelable, par les institutions concernées, à la suite d'un appel à projets lancé conjointement par les universités, les organismes de recherche et l'AP-HP. Les institutions concernées se prononcent à la suite de l'avis émis par les comités locaux de la recherche biomédicale et en santé, et par le comité de la recherche en matière biomédicale et de santé publique (CRMBSP).
6. Les projets de DHU sont évalués par des rapporteurs extérieurs, sur la base de critères exigeants dans la triple mission de recherche, d'enseignement et de soins, témoignant de l'expertise reconnue des équipes constitutives et de la qualité des projets.
7. Au vu du point 6, le nombre de DHU est nécessairement limité.
8. Les DHU ne constituent pas des entités juridiques autonomes. La création des DHU repose sur la conclusion d'une convention de partenariat, permettant de traduire les engagements de chacune des parties.
9. Les DHU bénéficient d'une gouvernance non contraignante, ayant essentiellement pour rôle l'animation du projet et le suivi de la convention de partenariat.
10. Les DHU bénéficient de moyens, résultant des engagements de chacune des trois parties (convention de partenariat). Pour la partie hospitalière, ces moyens sont ciblés vers les PHU concernés.

## APPEL À PROJETS DHU 2011 :

### 8 projets sélectionnés pour le label DHU

A l'issue du premier appel à projet lancé le 5 juillet 2011, le comité de labellisation, rassemblant l'ensemble des représentants légaux des partenaires concernés par cet appel à projets (présidents d'université, doyens, PDG de l'Inserm – président d'AVIESAN - et DG de l'AP-HP) s'est réuni le lundi 16 janvier 2012. Au vu du classement et du rapport transmis par le jury, il a décidé de labelliser les 8 projets proposés par le jury :

- **FIRE : Fibrosis Inflammation, Remodeling in cardiovascular, respiratory and renal diseases** – Bruno CRESTANI, Gabriel STEG et Eric DAUGAS – GH Hôpitaux Universitaires Paris Nord Val de Seine – Université Paris Diderot ;
- **i2B : Inflammation-Immunopathology-Biotherapies from rare to common diseases** – Serge AMSELEM et David KLATZMAN – GH Hôpitaux universitaires Est Parisien, GH Hôpitaux universitaires La Pitié-Salpêtrière -Charles Foix – Université Pierre et Marie Curie ;
- **NeuroVasc** – Hugues CHABRIAT – GH Hôpitaux universitaires Saint-Louis - Lariboisière - Fernand Widal – Université Paris Diderot ;
- **PROTECT : Promoting Research Oriented Towards Early CNS Therapies (the developing brain and childhood handicap)** – Pierre GRESSENS – GH Hôpital universitaire Robert Debré – Université Paris Diderot ;
- **Risks in Pregnancy** – François GOFFINET – GH Hôpitaux universitaires Paris Centre – Universités Paris Descartes, Paris Diderot, Paris 13 – Nord (Pôle de Recherche et d'Enseignement Supérieur « Sorbonne Paris Cité ») ;
- **TORINO : Thorax Innovation** – Marc HUMBERT – GH Hôpitaux universitaires Paris Sud – Université Paris-Sud ;
- **VIC : Virus, Immunity, Cancer** – Jean-Michel PAWLOTSKY – GH Hôpitaux universitaires Henri Mondor – Université Paris Est Créteil Val-de-Marne, Université Pierre et Marie Curie ;
- **Vision & Handicaps : vigilance, prevention & therapeutic innovations** – Bahram BODAGHI – GH Hôpitaux universitaires La Pitié-Salpêtrière -Charles Foix – Universités Pierre et Marie Curie, Paris Diderot et Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines.

## APPEL À PROJETS DHU 2012 :

### 8 projets sélectionnés pour le label DHU

A l'issue de ce second appel à projets lancé le 30 avril 2012, réalisé dans les mêmes conditions que le premier, avec un nouveau comité de pilotage, de nouveaux experts et un nouveau jury, le comité de labellisation s'est réuni le 22 janvier 2013 et a sélectionné 8 nouveaux projets :

- **A-TVB : Ageing Thorax-Vessels-Blood** – Serge ADNOT et Geneviève DERUMEAUX – GH Hôpitaux universitaires Henri Mondor – Université Paris Est Créteil ;
- **AUTHORS : Autoimmune and hormonal diseases** – Christian BOITARD – GH Hôpitaux universitaires Paris Centre – Université Paris Descartes ;
- **Common and Rare Arterial Diseases** – Philippe MENASCHE – GH Hôpitaux universitaires Paris Ouest – Université Paris Descartes ;
- **FAST : Fight against Ageing and Stress** – Jean MARIANI – GH Hôpitaux universitaires La Pitié-Salpêtrière – Charles Foix – Université Pierre et Marie Curie ;
- **HEPATINOV : Pathologies hépatiques et innovations thérapeutiques** – Jean-Charles DUCLOS-VALLEE – GH Hôpitaux universitaires Paris Sud – Université Paris Sud ;
- **MAMUTH : Musculoskeletal Diseases and Innovative Therapy** – Raphaël VIALLE et Thomas VOIT – GH Hôpitaux universitaires Est Parisien – Université Pierre et Marie Curie ;
- **PEPSY : Personalised neurology and PSYchiatry** – Marion LÉBOYER – GH Hôpitaux universitaires Henri Mondor – Université Paris Est Créteil, Université Pierre et Marie Curie ;
- **UNITY : Addressing Unmet Needs for Innovation in HepaTology and Gastroenterology** – Dominique VALLA – GH Hôpitaux universitaires Paris Nord Val de Seine, Université Paris Diderot.

# Coordonnées des URC

Etablissements rattachés	Responsable / Adjoint	Secrétariat	Adresses
<b>URC GH HÔPITAUX UNIVERSITAIRES PARIS NORD VAL-DE-SEINE</b>			
Bichat – Claude Bernard Beaujon Bretonneau Louis Mourier Charles Richet	Resp : Pr. Florence TUBACH florence.tubach@bch.aphp.fr Adjoint : Dr Candice ESTELLAT candice.estellat@bch.aphp.fr	Catherine GILLET Tél : 01 40 25 79 31 sec.debrc@bch.aphp.fr	Hôpital Bichat - Claude Bernard 46 rue Henri Huchard 75018 PARIS
<b>URC GH HÔPITAUX UNIVERSITAIRES SAINT-LOUIS – LARIBOISIÈRE – FERNAND VIDAL</b>			
Lariboisière - Fernand Vidal Saint-Louis	Resp : Pr. Eric VICAUT eric.vicaut@lrb.aphp.fr Adjoint : Dr Béatrice MIQUEL beatrice.miquel@lrb.aphp.fr Pr. Sylvie CHEVRET sylvie.chevret@univ-paris-diderot.fr	Michèle AGOR Tél : 01 40 05 49 73 sec.urc@lrb.aphp.fr Sabrina DUBIEF Tél : 01 42 49 97 42 sec.dbim@paris7.jussieu.fr	Hôpital Fernand Vidal Bâtiment François Rabelais 200 rue du Faubourg Saint-Denis 75010 PARIS Hôpital Saint-Louis – Pavillon Lailler Service du DBIM secteur bleu - porte 4 1 avenue Claude Vellefaux 75475 PARIS Cedex 10
<b>URC HÔPITAUX UNIVERSITAIRES PARIS SUD</b>			
Bicêtre Paul Brousse Antoine Béclère Centre Chirurgical Marie Lannelongue (hors AP-HP)	Resp : Pr. Laurent BECQUEMONT laurent.becquemont@bct.aphp.fr Adjoint : Dr Hélène AGOSTINI helene.agostini@bct.aphp.fr	Séverine BREMONT Tél : 01 45 21 20 41 severine.bremont@bct.aphp.fr	Hôpital Bicêtre Cour de Sibérie porte 105 78 rue du Général Leclerc 94275 LE KREMLIN BICETRE
<b>URC GH HÔPITAUX UNIVERSITAIRES HENRI MONDOR</b>			
Henri Mondor - Albert Chenevier Emile Roux Joffre-Dupuytren Georges Clémenceau CHI de Créteil (hors AP-HP)	Resp : Pr. Sylvie BASTUJI-GARIN sylvie.bastuji-garin@hmn.aphp.fr Adjoint : Dr Sandrine KATSAHIAN sandrine.katsahian@hmn.aphp.fr	Kaina ADRAR Tél : 01 49 81 37 98 secretariat.urc@hmn.aphp.fr	Hôpital Henri Mondor 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny 94010 CRETEIL Cedex
<b>URC GH HÔPITAUX UNIVERSITAIRES PARIS OUEST</b>			
HEGP Corentin Celton Vaugirard – Gabriel Pallez	Resp : Pr. Gilles CHATELLIER gilles.chatellier@egp.aphp.fr Adjoint : Dr Juliette DJADI-PRAT juliette.djadi-prat@egp.aphp.fr	Catherine LE-PEN catherine.le-pen@egp.aphp.fr Tél : 01 56 09 20 00	Hôpital Européen Georges Pompidou 20-40 rue Leblanc 75908 PARIS Cedex 15
<b>URC GH HÔPITAUX UNIVERSITAIRES PARIS ILE-DE-FRANCE OUEST</b>			
Raymond Poincaré – Berck Ambroise Paré Hendaye - San Salvador Sainte-Périne – Chardon Lagache Centre Hospitalier Intercommunal Poissy Saint-Germain en Laye (hors AP-HP) CH André Mignot (hors AP-HP) CH Saint-Cloud (hors AP-HP) Hôpital Foch (hors AP-HP)	Resp : Pr. Philippe AEGERTER philippe.aegerter@apr.aphp.fr Adjoint : Dr Alain BEAUCHET alain.beauchet@apr.aphp.fr	Tél : 01 49 09 56 68	Hôpital Ambroise Paré 9 avenue Charles de Gaulle 92100 BOULOGNE
<b>URC GH HÔPITAL UNIVERSITAIRE NECKER - ENFANTS MALADES</b>			
Necker - Enfants malades	Resp : Pr. Jean-Marc TRELUYER jean-marc.treluyer@cch.aphp.fr Adjoint : Dr Caroline ELIE caroline.elie@nck.aphp.fr	Astrid ICHAI Tél : 01 58 41 28 84 secretariat.urc@cch.aphp.fr	Hôpital Necker - Enfants malades 149 rue de Sèvres Secteur orange – porte 2 75743 PARIS Cedex 15

Etablissements rattachés	Responsable / Adjoint	Secrétariat	Adresses
<b>URC GH HÔPITAUX UNIVERSITAIRES PARIS CENTRE</b>			
Cochin – Saint-Vincent de Paul Broca – La Roche Foucauld Hôtel-Dieu CHS Sainte-Anne (hors AP-HP) Saint-Joseph (hors AP-HP) Institut Mutualiste Montsouris (hors AP-HP)	Resp : Pr. Jean-Marc TRELUYER jean-marc.treluyer@cch.aphp.fr  Adjoint : Dr Hedy ABDOUL hedy.abdoul@nck.aphp.fr	Astrid ICHAI Tél : 01 58 41 28 84 secretariat.unc@cch.aphp.fr	Hôpital Cochin Port-Royal Site Tarnier 89 rue d'Assas 75006 PARIS
<b>URC GH HÔPITAUX UNIVERSITAIRES EST PARISIEN</b>			
Saint-Antoine Rothschild Tenon Armand Trousseau – La Roche Guyon CHNO Quinze-Vingts (Hors AP-HP) Groupe Hospitalier Diaconesses – Croix Saint-Simon (hors AP-HP)	Resp : Pr. Tabassome SIMON urcest@chusa.jussieu.fr tabassome.simon@sat.aphp.fr  Adjoint : Dr Raphaël SERREAU raphael.serreau@sat.aphp.fr  Responsable financier et administratif : Serge BUREAU serge.bureau@sat.aphp.fr	Mina MALLET Tél : 01 49 28 22 02 01 40 01 13 58 urcest@chusa.jussieu.fr	Hôpital Saint-Antoine 184 rue du Faubourg Saint-Antoine 75971 PARIS Cedex 12
<b>URC GROUPE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE LA PITIÉ-SALPÊTRIÈRE – CHARLES FOIX</b>			
La Pitié-Salpêtrière Charles Foix – Jean Rostand	Resp : Pr. Alain MALLET alain.mallet@psl.aphp.fr  Adjoint : Dr Laetitia GAMBOTTI laetitia.gambotti@psl.aphp.fr	Martine POMMIER Tél : 01 42 16 05 05 martine.pommier@psl.aphp.fr	Hôpital de La Pitié-Salpêtrière Pavillon Mazarin 47-83 boulevard de l'hôpital 75013 PARIS
<b>URC GH HÔPITAUX UNIVERSITAIRES PARIS-SEINE-SAINT-DENIS</b>			
Avicenne Jean Verdier René Muret – Bigottini	Resp : Pr. Vincent LEVY vincent.levy@avc.aphp.fr  Adjoint : Coralie BLOCH-QUEYRAT coralie.bloch-queyrat@avc.aphp.fr	Bénédicte PATIER Tél : 01 48 95 56 41 benedicte.patier@avc.aphp.fr	Hôpital Avicenne Université Paris 13 pôle hématologie oncologie thorax 125 route de Stalingrad 93003 BOBIGNY
<b>URC GH HÔPITAL UNIVERSITAIRE ROBERT DEBRÉ</b>			
Robert Debré	Resp : Pr. Corinne ALBERTI corinne.alberti@rdb.aphp.fr  Adjoint : Dr Sophie GUILMIN-CREPON sophie.guilmin-crepon@rdb.aphp.fr	Agnès CAZORLA Tél : 01 40 03 24 65/23 45 agnes.cazorla@rdb.aphp.fr	Hôpital Robert Debré Unité d'Epidémiologie Clinique Inserm CIE-5 URC Robert Debré 48 Bld Serurier 75019 Paris
<b>UNITES TRANSVERSALES THEMATIQUES S'ADRESSANT A L'ENSEMBLE DES INVESTIGATEURS D'ILE-DE-FRANCE</b>			
<b>URC ECO – UNITE DE RECHERCHE CLINIQUE EN ECONOMIE DE LA SANTE</b>			
Resp : Pr. Isabelle DURAND-ZALESKI isabelle.durand-zaleski@hmn.aphp.fr  Adjoint : Dr Karine CHEVREUIL karine.chevreuil@urc-eco.fr	Aurélien FRANÇOIS Tél : 01 40 27 41 40 aurelien.francois@urc-eco.fr	Hôtel-Dieu Galerie B1 - 3 <sup>ème</sup> étage 1 place du Parvis Notre-Dame 75004 PARIS	
<b>DEC DE L'AGEPS – DEPARTEMENT DES ESSAIS CLINIQUES</b>			
Resp : Annick TIBI annick.tibi@eps.aphp.fr  Adjoint : Jean-Roch FABREGUETTES jean-roch.fabreguettes@eps.aphp.fr	Elisabeth RODRIGUEZ Tél : 01 46 69 14 02 secretariat.dec@eps.aphp.fr	7 rue du fer à moulin 75005 PARIS	

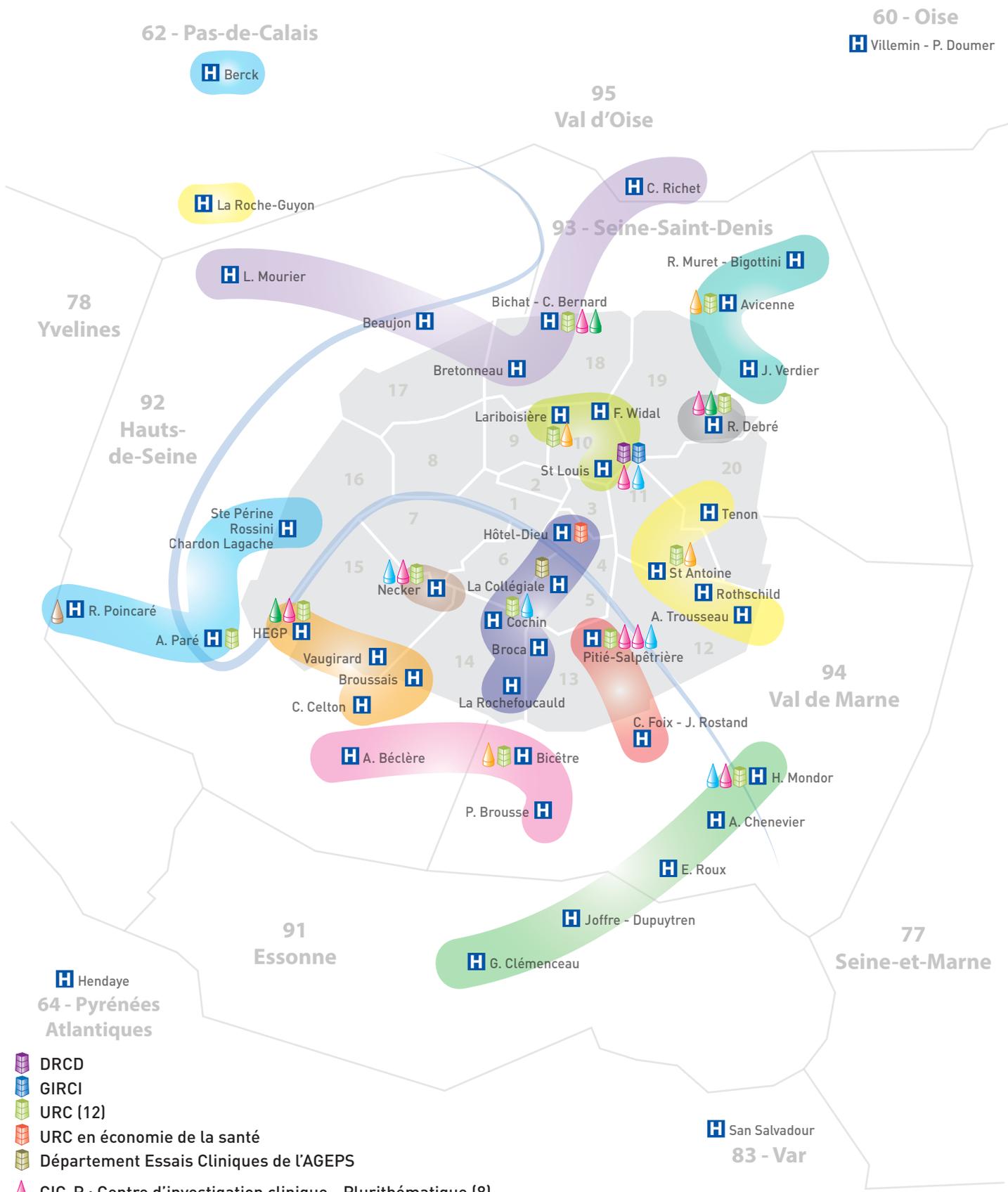
# Abréviations

ABC	Antoine Bécèle
AERES	Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur
Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AGEPS	Agence générale des équipements et produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANR	Agence nationale de la recherche
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AO	Appel d'offres
AOM	PHRC national
AOR	PHRC régional
AP-HP	Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
AP-HM	Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille
APR	Ambroise Paré
ARC	Attachés de recherche clinique
ARS	Agence régionale de santé
ATI	Agence technique informatique
AVC	Avicenne
Avisean	Alliance pour les sciences de la vie et de la santé
BCH	Bichat
BCT	Bicêtre
BJN	Beaujon
BPC	Bonnes pratiques cliniques
BRC	Broca
BRK	Berck
BRT	Bretonneau
CCH	Cochin
CCL	Corentin Celton
CCM	Comité consultatifs médicaux
CCTIRS	Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé
CEA	Commissariat à l'énergie atomique
CEC	Coordonneurs d'études cliniques
CEDIT	Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques
ceNGEPS	Centre national de gestion de essais des produits de santé
CES	Commission d'expertise scientifique
CET	Centre d'études thérapeutiques
CFTA	Centre de formation aux techniques administratives
CFX	Charles Foix
CH	Centre hospitalier
CHNO	Centre hospitalier national d'ophtalmologie
CHSF	Centre hospitalier Sud Francilien
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIB	Centre d'investigation biomédicale
CIC	Centre d'investigation clinique
CIRC	Contrat d'initiation à la recherche clinique
CLCC	Centre de lutte contre le cancer
CLRBS	Comités locaux de la recherche biomédicale et en santé
CME	Commission médicale d'établissement
CNEDIITS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
CNCR	Comité national de coordination de la recherche
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CNRS	Centre national de la recherche scientifique
CPA	Chef de projets assistant
CPP	Comité de protection des personnes
CRB	Centre de ressources biologiques
CRC	Correspondants de recherche clinique
CRC	Contrat de recherche clinique
CRC	Centre de recherche clinique
CRC	Charles Richet
CRMBS	Comité de la recherche en matière biomédicale et de santé publique
CRO	Contract research organisation
CRPV	Centres régionaux de pharmacovigilance
CSI	Comité de surveillance indépendant
CTRS/RTRS	Centre ou Réseau thématique de recherches et de soins
DAJ	Direction des affaires juridiques
DEC	Département essais cliniques
DEFIP	Direction économique, financière, de l'investissement et du patrimoine
DG SANCO	Direction générale de la santé et de la protection des consommateurs
DGOS	Direction générale de l'offre de soins
DHU	Département hospitalo-universitaire
DIM	Département d'information médicale
DIRC	Délégation interrégionale à la recherche clinique
DM	Data managers
DM	Dispositif médical
DMA	Direction médico-administrative
DPT	Direction du pilotage et de la transformation
DRASS	Direction régionale des affaires sanitaires et sociales
DRCD	Département de la recherche clinique et du développement
DSMB	Data safety monitoring board
EIG	Evènement indésirable grave

EHESP	Ecole des hautes études en santé publique
EMA	European Medicines Agency
EMRC	Equipes mobiles de recherche clinique
EPRD	Etat des prévisions de recettes et de dépenses
EPST	Etablissement public à caractère scientifique et technologique
ERX	Emile Roux
ETPR	Equivalent temps plein rémunéré
FEHAP	Fédération des établissements hospitaliers et d'aide à la personne
FHF	Fédération hospitalière de France
FMC	Formation médicale continue
GCL	Georges Clémenceau
GIRCI	Groupement interrégional de recherche clinique et d'innovation
GED	Gestion électronique des documents
HAO	Hors appel d'offre
HAS	Haute Autorité de santé
HCL	Hospices Civils de Lyon
HEGP	Hôpital Européen Georges Pompidou
HMN	Henri Mondor
HTD	Hotel Dieu
IFR	Institut de recherche en santé
IGAS	Inspection générale des affaires sociales
IGF	Inspection générale des finances
IHI	Institute for healthcare improvement
IHU	Institut hospitalo-universitaire
IMI	Innovative medicine initiative
INCa	Institut national du cancer
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
IRC	Infirmier de recherche clinique
ITMO-TS	Institut thématique multi organismes – technologies de la santé
JAQ	Journal d'amélioration de la qualité
JVR	Jean Verdier
Leem	Les Entreprises du Médicaments
LMR	Louis Mourier
LRB	Lariboisière
MAPA	Marchés à procédure adaptée
MCO	Médecine, chirurgie, obstétrique
MCU-PH	Maitre de conférence des universités - praticien hospitalier
MERRI	Mission d'enseignement, de référence, de recherche et d'innovation
MIGAC	Missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation
NCK	Necker
NSI	Nouveau système d'information
OTT&PI	Office du transfert de technologie et des partenariats industriels
PBR	Paul Brousse
PCRD	Programme cadre de recherche et développement
PCRDT	Programme cadre de recherche et développement technologique
PH	Praticien hospitalier
PHRC	Programme hospitalier de recherche clinique
PHRI	Programme hospitalier de recherche en soins infirmiers
PHRIP	Programme hospitalier de recherche infirmière et paramédicale
PHU	Pôle hospitalo-universitaire
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PPI	Plateformes de partenariats industriels
PREPS	Programme de recherche sur la performance du système des soins
PREQHOS	Programme de recherche en qualité hospitalière
PSL	Pitié-Salpêtrière
PUI	Pharmacie à usage intérieur
PU-PH	Professeur des universités-praticien hospitalier
QGR	Qualité - Gestion des risques
RAF	Recettes affectées
RBM	Recherche biomédicale
RDB	Robert Debré
RMB	René Muret
RPC	Raymond Poincaré
RTH	Rothschild
SAT	Saint-Antoine
SIGAPS	Système d'interrogation, de gestion et d'analyse des publications scientifiques
SIGREC	Système d'information et de gestion de la recherche et des essais cliniques
SIR	Système d'information de la recherche
SLS	Saint-Louis
SNITEM	Syndicat des industriels du dispositif médical
SPR	Sainte-Périne
STARTT	Saint-Antoine - Rothschild - Tenon - Trousseau
PSTIC	Programme de soutien aux innovations coûteuses
TEC	Technicien d'études cliniques
TNN	Tenon
TRS	Trousseau
UE	Unités d'enseignement
URC	Unité de recherche clinique
VGR	Vaugirard
VPD	Villemain - Paul Doumer

# Structures de soutien à la recherche clinique de l'AP-HP

DRCD, AP-HP



-  DRCD
-  GIRCI
-  URC (12)
-  URC en économie de la santé
-  Département Essais Cliniques de l'AGEPS
-  CIC-P : Centre d'investigation clinique - Plurithématique (8)
-  CIC-EC : Centre d'investigation clinique - Epidémiologie clinique (3)
-  CIC-BT : Centre d'investigation clinique - BioThérapie (5)
-  CIC-IT : Centre d'investigation clinique - Innovation technologique (1)
-  CRC : Centre de recherche clinique (4)
-  Hôpitaux

# Chiffres clefs

Leader de la promotion d'essais clinique en France, premier centre de recherche clinique en Europe, l'AP-HP occupe une place centrale dans le dispositif national de la recherche clinique et apparaît comme un partenaire privilégié des industries de santé, des universités et des organismes de recherche.

Plusieurs données illustrent le poids de notre institution :

## 1. PROJETS DE RECHERCHE À PROMOTION AP-HP

- **901 projets** en cours en 2012, dont :
  - 557 recherches biomédicales
  - **88 projets de recherche internationaux**
- **161 nouveaux projets** démarrés en 2012.
- **18 528 patients inclus dans les projets de recherche interventionnelle promus ou gérés par l'AP-HP<sup>1</sup>**

## 2. PROJETS DE RECHERCHE À PROMOTION INDUSTRIELLE

- **1 355 projets** actifs en 2012  
dont 457 phases I/II
- **406 nouveaux projets** démarrés en 2012  
dont 140 phases I/II
- **303 promoteurs** industriels différents
- **2 392 centres** investigateurs actifs en 2012

## 3. PROJETS DE RECHERCHE À PROMOTION ACADÉMIQUE

- **772 projets** en cours référencés par SIGREC en 2011<sup>2</sup>
- **75 projets à promotion Inserm**
- **57 promoteurs** académiques
- **2 094 centres** investigateurs actifs en 2011

> **Soit plus de 3 100 projets de recherche, tous promoteurs confondus, en cours en 2012 au sein de l'AP-HP**

## 4. LES MOYENS DU DÉPARTEMENT DE LA RECHERCHE CLINIQUE ET DU DÉVELOPPEMENT (DRCD)

### • Personnels

- **935 ETP** moyens annuels, dont :
  - **218 ETP** moyens annuels, positionnés sur la structure pérenne du DRCD (111 ETP rattachés au DRCD-Siège et 107 ETP au DRCD-URC) ;
  - **630 ETP** moyens annuels, positionnés sur la **structure non pérenne**. Les professionnels non permanents sont principalement affectés dans les URC à la réalisation des projets de recherche ;
  - **87 ETP** moyens annuels, **personnels médicaux**.

### • Budget

- 63,1 millions d'euros
- DNA : 6 millions d'euros

## 5. L'ENVIRONNEMENT « RECHERCHE » DE L'AP-HP

- 7 Universités associées
  - 7 Facultés de médecine
  - 2 Facultés de pharmacie
  - 2 Facultés d'odontologie
- 7 Instituts fédératifs de recherche (IFR)
- 3 Instituts hospitalo-universitaires (IHU)
- 1 Pôle hospitalo-universitaire en cancérologie (PHU PACRI)
- 16 Départements hospitalo-universitaires (DHU)
- 17 Centres d'investigation clinique (CIC)
  - 8 CIC Pluri-thématiques
  - 1 CIC Innovation technologique
  - 5 CIC Biothérapie
  - 3 CIC Épidémiologie clinique
- 4 Centres de recherche clinique (CRC)
- 24 référents Centres d'investigation biomédicale (CIB)<sup>3</sup>
- 10 Centres de ressources biologiques (CRB)<sup>4</sup>
- 14 tumorothèques labellisées DGOS - INCa<sup>5</sup>
- 4 Centres/Réseaux thématique de recherche et de soins (CTRS/RTRS)
- 73 unités Inserm, 15 unités CNRS, 1 unité CEA et 1 unité Inra dans le périmètre de l'AP-HP
- des plateformes techniques de recherche (HEGP, Tenon, Cochin...)
- 138 Contrats d'interface chercheurs (CICCh. et CHRT) en cours au 31/12/2012<sup>6</sup>
- 39 Contrats d'interface hospitaliers (CIH) en cours au 31/12/2012

## 6. QUELQUES RÉSULTATS

### Appels à projets :

- Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) national 2012 : **263 projets déposés, 57 projets retenus, soit 38 % des projets retenus nationalement**
- PHRC interrégional 2012 : **102 projets déposés, 31 projets retenus, soit 26 % des projets retenus nationalement**
- Programme de recherche sur la performance du système des soins (PREPS) : 34 projets déposés, 4 projets retenus, soit 15,4 % des projets retenus nationalement
- Programme hospitalier de recherche infirmière et paramédicale (PHRIP) : 41 projets déposés, 4 projets retenus
- Programme de soutien aux techniques innovantes (PSTIC) : 3 projets déposés
- Programme de recherche translationnelle (PRT) : 15 projets retenus<sup>7</sup>
- Contrat de recherche clinique : 124 projets déposés, 18 projets retenus

### Hors appels d'Offre :

- 53 dossiers déposés, 42 dossiers acceptés

## Appels à candidatures

- Postes d'accueil CNRS - AP-HP : 10 candidatures, 6 lauréats ;
- Postes d'accueil CEA - AP-HP : 5 candidatures, 5 lauréats ;
- Postes d'accueil recherche infirmière : 7 candidatures, 4 lauréats ;
- Postes d'accueil Institut Pasteur - AP-HP : 3 candidatures, 3 lauréats.

## Programmes de la Commission européenne

10 nouveaux projets signés dans le cadre du 7<sup>ème</sup> PCRD, dont 1 projet pour lequel l'AP-HP est coordinateur européen et 9 projets pour lesquels l'AP-HP est partenaire.

3 nouveaux projets signés dans le cadre du programme Santé de SANCO, dont 2 projets pour lesquels l'AP-HP est coordinateur.

2 nouveaux projets signés dans le cadre du programme de financement conjoint AAL (*Assisted Ambient Living*) pour lesquels l'AP-HP est partenaire.

En 2012, ce sont donc **15 nouveaux projets** qui ont été signés, pour un budget alloué par la Commission européenne de plus de 6,4 millions d'euros.

Compte tenu des projets démarrés les années précédentes, ce sont en tout **58 projets européens** qui sont actifs en 2012 au sein de l'AP-HP, représentant plus de **23 millions d'euros**. Sur la totalité des projets en cours, l'AP-HP est coordinateur européen de 7 projets.

## Publications scientifiques

**Plus de 8 300 publications scientifiques** en 2012.

Plus de 32 000 publications scientifiques en 4 ans (2008-2011)<sup>8</sup>.

41 % des publications hospitalières françaises, dont **48,5% de rang A ou B**.

**940 collections biologiques** dont 200 en recherches biomédicales et 540 à des fins scientifiques.

## Valorisation

- 471 portefeuilles internationaux de brevets actifs en 2012, détenus en pleine ou copropriété avec des partenaires académiques ou industriels ;
- 81 molécules issues de la R&D de l'établissement pharmaceutique de l'AP-HP (AGEPS) valorisables en tant que médicament orphelin (OMP) ou à destination pédiatrique (PUMA) ;
- 133 savoir-faire et 84 logiciels protégés, 28 marques et 29 modèles ;
- 846 collaborations de recherche et partenariats et contrats d'accès à des résultats d'essais cliniques et des bases de données, dont 237 ouverts en 2012 ;
- 183 licences actives (brevets et savoir faire) mises en place avec des laboratoires pharmaceutiques, entreprises de dispositif médical ou sociétés de biotechnologies françaises et internationales, dont 16 licences signées en 2012 ;
- 48 entreprises créées, dont 3 en 2012, sur la base d'innovations issues des activités hospitalières et de recherche médicale de l'AP-HP et de ses partenaires académiques ;
- 345 nouvelles demandes de valorisation, dont 40 nouvelles demandes de brevets déposées, 237 contrats de partenariat de R&D signés au cours de l'année, 15 nouveaux logiciels et savoir-faire protégés.

## 7. MERRI 2012

- **764,8 M€ attribués à l'AP-HP par la DGOS** (25,9 % de l'enveloppe nationale)<sup>9</sup> :
  - **Part fixe : 101 M€** (19,6 % de l'enveloppe nationale)
  - **Part variable : 354,8 M€** (27,4 % de l'enveloppe nationale)
  - **Part modulable : 309 M€** (27,1 % de l'enveloppe nationale)
    - Publications scientifiques = 213,1 M€ (32,4 % du national) ;
    - Enseignement = 65 M€ (19,6% du national) ;
    - Recherche clinique = 27,8 M€ (19,4 % du national) ;
    - Valorisation = 3,1 M€ (27 % du national).

1. Patients inclus dans les projets de recherches biomédicales ou de recherches en soins courants (donc hors recherches non interventionnelles).

2. CHR, CH, CHS, EPSIC, CLCC, ANRS, INCa.

3. 1 référent « recherche » et 1 référent « innovation » au sein des 12 pôles hospitalo-universitaires de biologie de l'AP-HP.

4. Dont 6 certifiés AFNOR norme NF S 96-900.

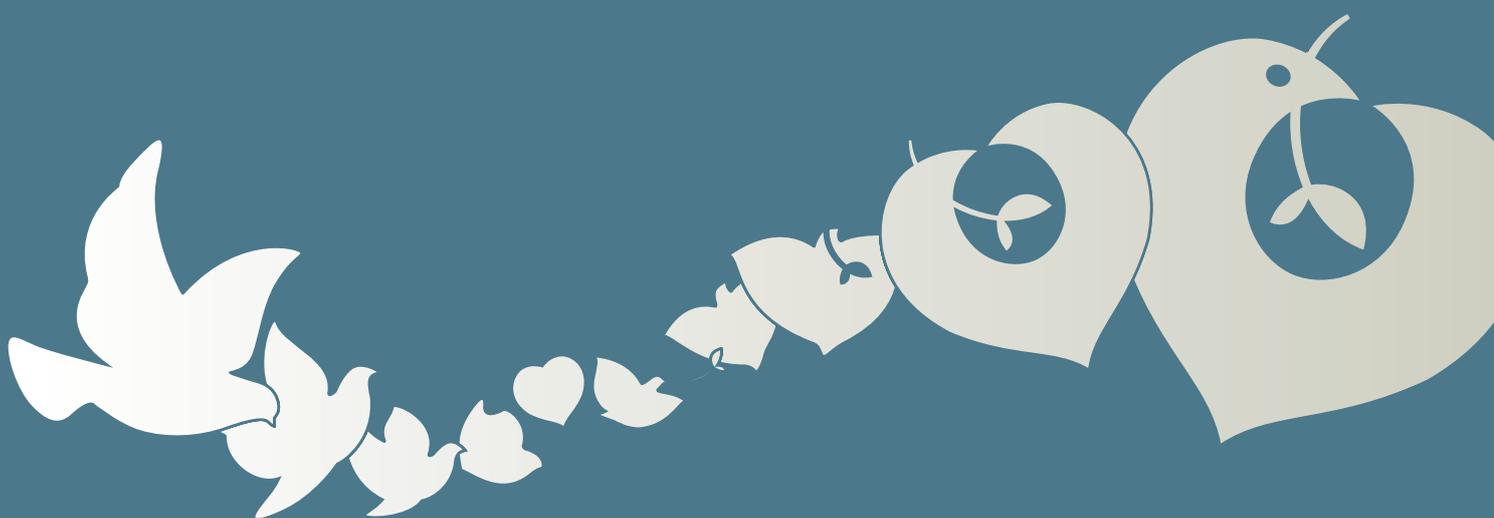
5. Dont 4 certifiées AFNOR norme NF S 96-900.

6. Dont 59 chercheurs de l'Inserm bénéficiant d'un contrat d'interface chercheurs (CICH.) et 79 chercheurs de l'Inserm, du CNRS et de l'Ecole normale supérieure bénéficiant d'un CHRT.

7. Dont 8 à financement DGOS-Inserm (5 à promotion AP-HP et 3 à promotion Inserm) et 7 à financement DGOS-INCa.

8. Publications scientifiques selon critères DGOS-SIGAPS : *Journal article, editorial et review*, publiées entre 2008 et 2011, export SIGAPS en 2012, pour l'allocation du financement MERRI 2013, part modulable, indicateur « publications scientifiques ».

9. Source : DGOS, 3<sup>ème</sup> circulaire budgétaire 2012.



Direction Médico-Administrative  
**Département de la Recherche  
Clinique et du Développement  
(DRCD)**

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

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

Visitez le site internet du DRCD :  
<http://rechercheclinique.aphp.fr>

