Rapport d'activité
2014

DRCD
Département de la Recherche
Clinique et du Développement

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

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Direction de l'Organisation Médicale
et des relations avec les Universités
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

Conception et impression : Typocentre - 03 85 39 94 74 IMPRIM'VERT®

RAPPORT D'ACTIVITÉ 2014 - DRCD GIRCI

Sommaire

Organigrammes 2

DRCD – SIÈGE / GIRCI 3

Pôle appels à projets 4
Pôle promotion 7
Pôle promotion internationale 13
Pôle vigilance 15
Pôle qualité - gestion des risques 18
Pôle partenariats institutionnels 22
Guichet des essais à promotion académique 27
Guichet des essais à promotion industrielle 31
Office du transfert de technologie et des partenariats industriels (OTT&PI) 35
Secrétariat scientifique CEDIT 40
Pôle affaires juridiques 42
Pôle affaires européennes 44
Pôle recherche cancer 46
Cellule expertise bibliométrique 49
Pôle système d'information de la recherche 52
Pôle gestion 56

DRCD – URC (UNITÉ DE RECHERCHE CLINIQUE) 63

URC Hôpitaux universitaires Paris Centre (Cochin - Hôtel-Dieu - Broca) 64
URC Hôpital universitaire Necker - Enfants malades 68
URC Hôpitaux universitaires Henri Mondor (Henri Mondor - Emile Roux - Dupuytren - Georges Clemenceau) 71
URC Hôpitaux universitaires La Pitié-Salpêtrière - Charles Foix 75
URC Hôpitaux universitaires Est parisien (Saint-Antoine - Tenon - Armand Trousseau - Rothschild) 80
URC Hôpitaux universitaires Paris Nord Val de Seine (Bichat - Beaujon - Bretonneau - Louis Mourier - Charles Richet)) 86
URC Hôpitaux universitaires Saint-Louis - Lariboisière-Fernand Widal 91
URC Hôpitaux universitaires Paris Ile-de-France Ouest (Ambroise Paré - Raymond Poincaré-Berck - Sainte-Périne) 95
URC Hôpitaux universitaires Paris Ouest (HEGP - Corentin Celton - Vaugirard) 101
URC Hôpitaux universitaires Paris Sud (Antoine Béclère - Bicêtre - Paul Brousse) 104
URC Hôpital universitaire Robert Debré 108
URC Hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis (Avicenne - Jean Verdier - René Muret) 111
URC en économie de la santé d'Ile-de-France 113
URC Département Essais Cliniques de l'AGEPS (DEC) 115

AUTRES STRUCTURES DANS LE PÉRIMÈTRE DU DRCD .. 120

Centre Cochrane Français 122
Centre d'évaluation du dispositif médical (CEDM) 123
Centre de pharmaco-épidémiologie 125

ANNEXES 129

Cartographie 131
Comités locaux de la recherche biomédicale et en santé (CLRBS) 132
Départements hospitalo-universitaires (DHU) 134
Comité de la recherche en matière biomédicale et de santé publique (CRMBSP) 136
Abréviations 137
Coordonnées des URC 138
Chiffres clefs 140

Sommaire

Organigrammes 2

DRCD – SIÈGE / GIRCI 3

Pôle appels à projets 4
Pôle promotion 7
Pôle promotion internationale 13
Pôle vigilance 15
Pôle qualité - gestion des risques 18
Pôle partenariats institutionnels 22
Guichet des essais à promotion académique 27
Guichet des essais à promotion industrielle 31
Office du transfert de technologie et des partenariats industriels (OTT&PI) 35
Secrétariat scientifique CEDIT 40
Pôle affaires juridiques 42
Pôle affaires européennes 44
Pôle recherche cancer 46
Cellule expertise bibliométrique 49
Pôle système d'information de la recherche 52
Pôle gestion 56

DRCD – URC (UNITÉ DE RECHERCHE CLINIQUE) 63

URC Hôpitaux universitaires Paris Centre (Cochin - Hôtel-Dieu - Broca) 64
URC Hôpital universitaire Necker - Enfants malades 68
URC Hôpitaux universitaires Henri Mondor (Henri Mondor - Emile Roux - Dupuytren - Georges Clemenceau) 71
URC Hôpitaux universitaires La Pitié-Salpêtrière - Charles Foix 75
URC Hôpitaux universitaires Est parisien (Saint-Antoine - Tenon - Armand Trousseau - Rothschild) 80
URC Hôpitaux universitaires Paris Nord Val de Seine (Bichat - Beaujon - Bretonneau - Louis Mourier - Charles Richet)) 86
URC Hôpitaux universitaires Saint-Louis - Lariboisière-Fernand Widal 91
URC Hôpitaux universitaires Paris Ile-de-France Ouest (Ambroise Paré - Raymond Poincaré-Berck - Sainte-Périne) 95
URC Hôpitaux universitaires Paris Ouest (HEGP - Corentin Celton - Vaugirard) 101
URC Hôpitaux universitaires Paris Sud (Antoine Béclère - Bicêtre - Paul Brousse) 104
URC Hôpital universitaire Robert Debré 108
URC Hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis (Avicenne - Jean Verdier - René Muret) 111
URC en économie de la santé d'Ile-de-France 113
URC Département Essais Cliniques de l'AGEPS (DEC) 115

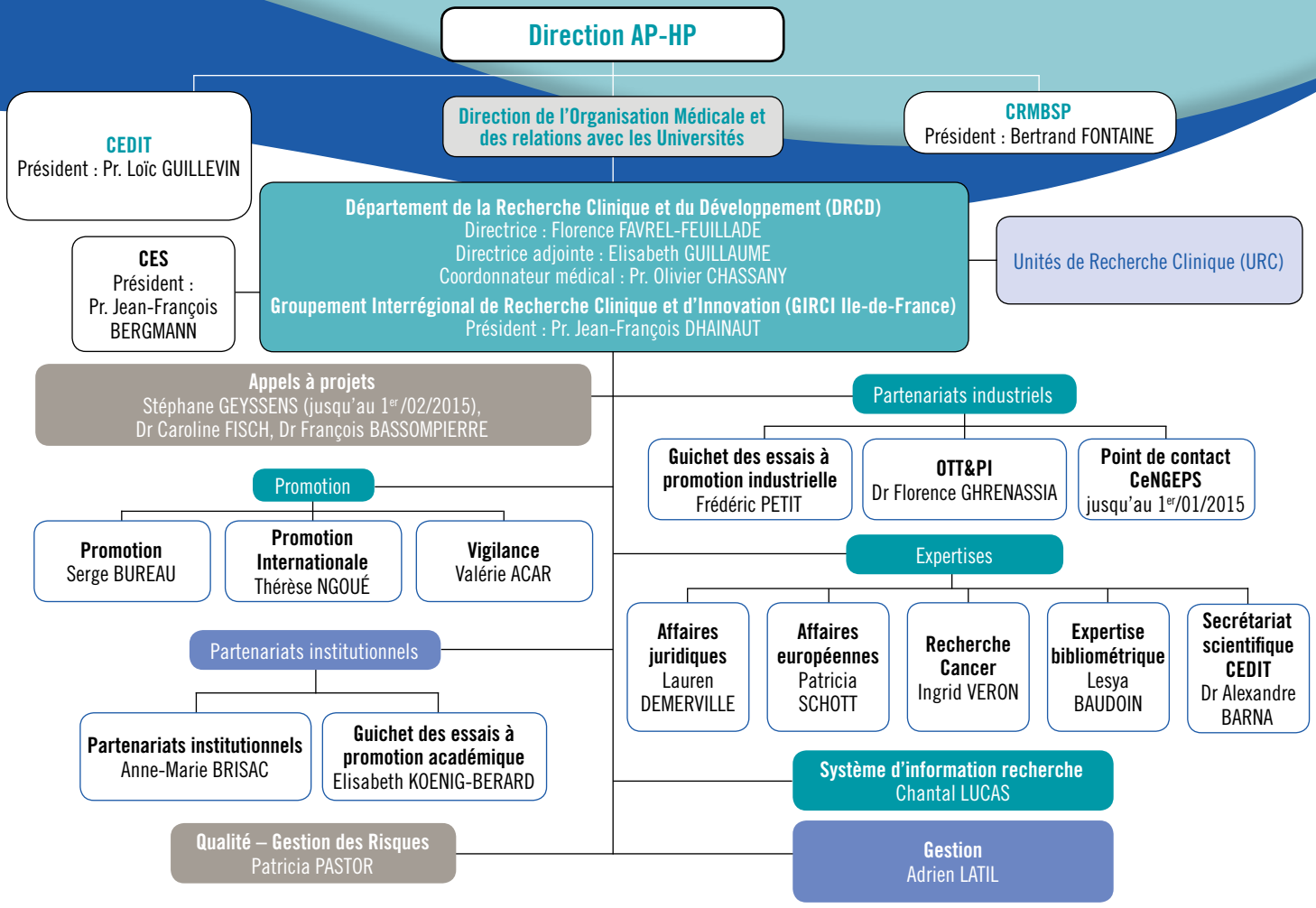
AUTRES STRUCTURES DANS LE PÉRIMÈTRE DU DRCD .. 120

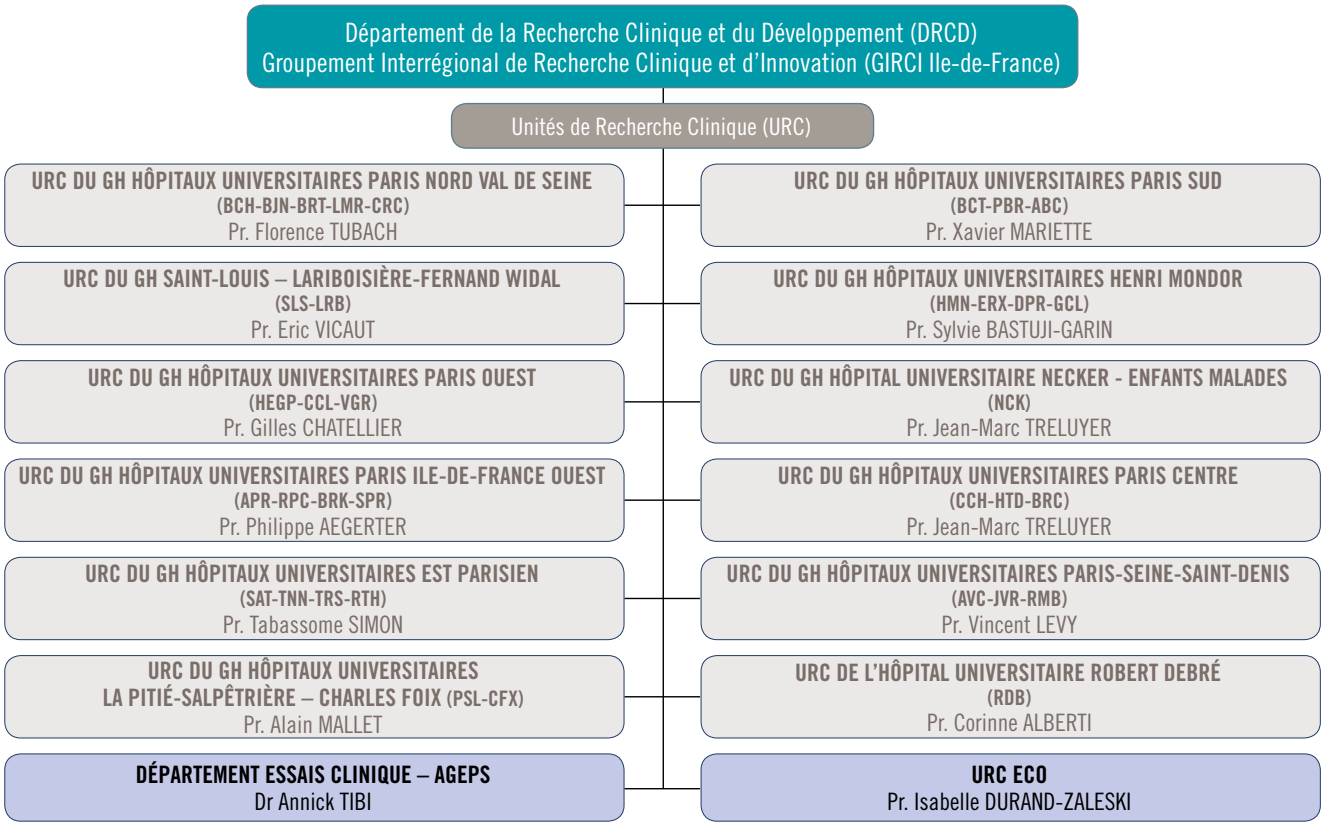
Centre Cochrane Français 122
Centre d'évaluation du dispositif médical (CEDM) 123
Centre de pharmaco-épidémiologie 125

ANNEXES 129

Cartographie 131
Comités locaux de la recherche biomédicale et en santé (CLRBS) 132
Départements hospitalo-universitaires (DHU) 134
Comité de la recherche en matière biomédicale et de santé publique (CRMBSP) 136
Abréviations 137
Coordonnées des URC 138
Chiffres clefs 140

Organigrammes





PREMIÈRE PARTIE

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

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

Pôle **Appels à projets**

Responsables : Stéphane GEYSSENS, Dr Caroline FISCH et Dr 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'Île-de-France et de l'AP-HP. Il s'agit tout particulièrement des appels à projets de recherche ministériels (PHRC, PRME, PREPS, PHRIP, PRT DGOS/INCa et ANR/DGOS) et institutionnels (ANSM, ANR). **Transmettre les dossiers soumis** par les investigateurs de l'AP-HP et des centres hospitaliers d'Île-de-France aux différents organismes concernés. **Communiquer les résultats** aux investigateurs de l'AP-HP et des établissements de santé membres du GIRCI Île-de-France.

> **Gérer le PHRC Interrégional (PHRC-I) :** évaluation scientifique de chaque dossier soumis par deux experts extérieurs et par deux rapporteurs (membres de la CES du GIRCI Île-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 Île-de-France.

> **Gérer les appels à projets et à candidatures internes :** contrats de recherche clinique (CRC), postes d'accueil AP-HP, Institut Pasteur, Ecole polytechnique, CNRS, CEA, Ecole nationale supérieure des arts et métiers, Université de technologie de Compiègne, Ecole supérieure de physique et de chimie industrielle de la ville de Paris , LabexBiopsy », appel à candidatures « doctorat recherche infirmière », appel à candidatures « doctorat recherche sage-femme »

> **Gérer la Commission d'expertise scientifique (CES) du GIRCI Île-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 3 700 évaluateurs (dont 58 % sont situés hors Île-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 (calendriers, 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 recherche sur la performance du système de soins (PREPS), Programme de recherche médico-économique (PRME), Programme de recherche translationnelle en santé (PRTS ANR/DGOS), Programme de recherche scientifique sur la sécurité d'emploi des produits de santé (ANSM), Programme de recherche générique (ANR), Contrat de recherche clinique (CRC), mise à jour du site internet ;

> Caroline FISCH : Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) national, interrégional et cancer, gestion de la CES ;

> François BASSOMPIERRE : contrats d'interface locaux , postes d'accueils « AP-HP, Institut Pasteur, Ecole polytechnique, CNRS, CEA, Ecole nationale supérieure des arts et métiers Université de technologie de Compiègne (UTC), Ecole supérieure de physique et de chimie industrielle de la ville de Paris LabexBiopsy », appel à candidatures « doctorat recherche sage-femme », appel à candidatures « doctorat recherche infirmière », Programme hospitalier de recherche infirmière et paramédicale (PHRIP).

> Marie-Agnès LEFEVRE et Sandrine MINZONI : assistantes.

Faits marquants en 2014

> Mise en œuvre de l'étape de pré-sélection sur lettre d'intention des appels à projets gérés par le DRCD (PHRC interrégional et CRC).

> Lancement de l'appel à candidatures contrats d'interfaces locaux AP-HP. Ces contrats sont destinés aux chercheurs et titulaires des grandes écoles d'ingénieurs partenaires du programme « Postes d'accueil » de l'AP-HP (Ecole Polytechnique, Ecole Nationale Supérieure d'Arts et Métiers, Université de Technologie de Compiègne, Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de la ville de Paris), des organismes de recherche (Inserm, CNRS,CEA, INRIA…), des universités associées à l'AP-HP et de l'Institut Pasteur, souhaitant proposer un projet de recherche translationnelle innovant, en interface avec les équipes hospitalières de l'AP-HP liées à des IHU et des DHU labellisés en Ile-de-France.

> Participation du pôle à l'organisation de la 3éme journée de la recherche infirmière et paramédicale de l'AP-HP (28 novembre 2014).

Dossiers prioritaires en 2015

> Établir des collaborations structurantes avec les DRCI nouvellement créées en Île-de-France afin de renforcer l'action interrégionale du pôle.

> Poursuivre la dématérialisation de la gestion des appels à projets en optimisant les outils bureautiques internes en lien avec le pôle Système d'information de la recherche (SIR).

> En lien avec le pôle SIR, créer un annuaire informatisé des experts et optimiser l'outil de gestion des appels à projets.

> En lien avec le pôle Qualité – Gestion des Risques, standardiser la gestion documentaire du pôle Appels à projets et l'intégrer dans l'outil de gestion électronique des documents (GED).

Mettre en place un dispositif de veille appels à projets /financements efficient au sein de l'AP-HP afin de transmettre aux chercheurs de l'AP-HP des informations précises et fléchées sur les différents appels à projets, bourses, cofinancements, propositions de partenariats etc., **ceci dès leurs dates de publication.** Les internes, les chefs de clinique assistants et les paramédicaux doivent être également destinataires des informations susceptibles de les intéresser. La transmission d'informations par courriel « à façon » adaptée aux thématiques de recherche de chaque chercheur de l'AP-HP devra être privilégiée. Ces thématiques seront identifiées au moyen de SIGAPS et sa file active de 14 000 chercheurs AP-HP (32 000 au total). Des encadrés et des conseils indiquant notamment quelles sont les structures publiques ou privées pouvant aider à la rédaction des réponses aux appels à projets devront également être transmis.

Ce dispositif pourra s'appuyer sur un espace dédié aux appels à projets et financements sur le site web du DRCD qui devra être développé prochainement et qui soit, d'une part le plus exhaustif possible, mis à jour idéalement de manière quotidienne, et, d'autre part, aisément consultable et « parlant » pour les chercheurs de l'AP-HP.

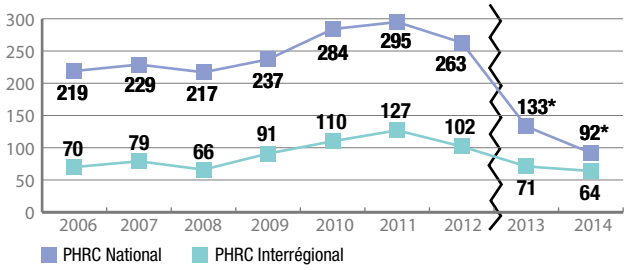
Chiffres clefs

EVOLUTION DU NOMBRE DE PROJETS DEPOSES DANS LE CADRE DES APPELS A PROJETS MINISTERIELS (CANCER ET HORS CANCER)

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013*	2014*
PHRC National	229	217	237	284	295	263	133	92
PHRC Interrégional	79	66	91	110	127	102	71	64
PSTIC / PRME	10	13	6	4	6	3	4	7
PREQHOS/PREPS	n/d	n/d	19	7	10	34	25	22
PHRIP	n/a	n/a	n/a	33	38	41	33	22

NB : pour les PHRC Cancer, les projets sont déposés après sélection sur lettres d'intention par l'Institut national du cancer (INCa) depuis 2009.

Evolution du nombre de PHRC déposés



*** Nombre de lettres d'intention retenues :**

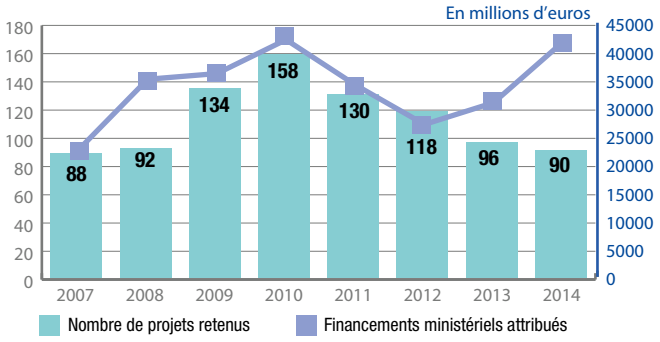
Depuis 2013, tous les appels à projets ministériels présentent une étape de présélection sur lettre d'intention (LI). Seuls sont désormais communiqués par la DGOS le nombre de LI retenues (et non le nombre de projets déposés).

L'évaluation scientifique des **64 dossiers** déposés dans le cadre du PHRC Interrégional 2014 a nécessité de solliciter **376 experts** au total dans un **délai de 10 semaines**, permettant d'obtenir **160 expertises**.

Appels à projets ministeriels 2014	Dossiers déposés	Projets retenus AP-HP	Projets retenus GIRCI Ile-de-France (dont AP-HP)	Ratio AP-HP Projets retenus / dossiers déposés	Nombre total de projets retenus au niveau national	Part relative de l'AP-HP	Montants prévisionnels alloués sous conditions d'avancement			Part relative de l'AP-HP
							AP-HP	GIRCI Ile-de-France (dont AP-HP)	National	
PHRC, dont :	237	41	49	17%	129	32%	21 324 653 €	26 136 543 €	72 491 023 €	29%
- PHRC national (PHRC-N)	149	31	33	21%	86	36%	17 157 085 €	18 720 123 €	52 210 914 €	33%
- PHRC cancer (PHRC-K)	88	10	16	11%	43	23%	4 167 568 €	7 416 420 €	20 280 109 €	21%
PHRC Interrégional (PHRC-I)	64	18	20	28%	ND	NA	4 525 000 €	475 000 €	ND	NA
PRME	29	1	1	3%	15	7%	1 406 367 €	1 406 367 €	18 814 047 €	7%
- PRME national (PRME-N)	20	1	1	5%	11	9%	1 406 367 €	1 406 367 €	17 837 737 €	8%
- PRME cancer (PRME-K)	9	0	0	0%	4	0%	0	0	976 310 €	0%
PREPS	61	9	12	15%	27	33%	2 184 194 €	2 935 337 €	12 996 647 €	17%
PHRIP	50	9	10	18%	28	32%	1 398 262 €	1 462 449 €	4 418 369 €	32%
PRT, dont :	0	15	19	0	40	0,38	0	0	0	0,38
- PRT-S	0	7	9	0	21	0,33	0	0	0	0,37
- PRT-K	0	8	10	0	19	0,42	0	0	0	0,38
TOTAL AAP Ministeriels	**0**	**96**	**124**	**0**	**218**	**0,44**	**0**	**0**	**0**	**0,28**

* : hors PHRC-I (données non disponibles (ND) le 30/04/15)
NA : non applicable

Evolution du nombre de projets AP-HP retenus parmi les appels à projets à financement ministériel et de leurs financements prévisionnels



En 2014, sur 214 projets retenus au niveau national par la DGOS (hors PHRC-I et PRT), 60 projets sont portés par un investigateur de l'AP-HP, soit 28%. En 2013, la DGOS avait financé au total 178 projets au niveau national, dont 59 portés par des investigateurs de l'AP-HP, soit 33%.

En 2014, la DGOS a retenu nationalement moins de projets que les années précédentes, mais le budget moyen est plus important. **Il s'agit cependant de budgets prévisionnels alloués désormais sous conditions d'avancement. Les projets qui n'iront pas à leur terme ne percevront donc pas l'intégralité des crédits initialement prévus.**

RESULTATS AUX APPELS A CANDIDATURES ET APPELS A PROJETS 2014

1 - Résultats aux appels à projets ministériels 2014 :

Dans le cadre des appels à projets ministériels 2014, 108 projets de recherche émanant des établissements du GIRCI d'Île-de-France sont financés pour un montant global de **41,6 M€**, dont 90 projets sont promus ou gérés par l'AP-HP.

2 - Résultats aux appels à projets internes :

> Contrat de recherche clinique (CRC) :

La CES a présélectionné 58 des 194 lettres d'intention soumises dans le cadre du CRC 2013. Au total, 36 dossiers ont été financés pour un montant total de 2 034 947 € :

- 12 nouveaux projets de recherche pour un montant de 982 947 € ;
- 24 compléments de financement pour des recherches promues par l'AP-HP, pour un montant de 1 052 000 €.

3 - Résultats aux appels à candidatures

> Contrats d'Interface Locaux AP-HP

- 52 candidatures déposées
- 25 candidatures présélectionnées sur dossiers
- 18 lauréats sélectionnés après auditions

> Postes d'accueil

24 candidats, 17 lauréats dont 9 renouvellements

> Doctorat Recherche infirmière

9 candidats, 6 lauréats dont 5 renouvellements

> Doctorat Recherche sage-femme

6 candidats, 3 lauréats dont 2 renouvellements

Liste des 51 membres de la Commission d'expertise scientifique (CES) du GIRCI Île-de-France

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

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

NB : les noms en gras sont les membres du bureau de la CES.

Pôle **Promotion**

Responsable : Serge BUREAU
Localisation : Hôpital Saint-Louis

MISSIONS

Les missions et l'expertise du pôle Promotion consistent en la mise en œuvre et le suivi de projets de recherche clinique portés par des médecins de l'AP-HP dont l'institution est promoteur, au sens des articles L.1121-1er et suivants du Code de la santé publique. Le pôle veille au bon déroulement des études dans le respect des droits et de la sécurité des patients ainsi que 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.

Le portefeuille moyen d'un chef de projet (CP) est de 34 études, incluant des recherches interventionnelles (recherches biomédicales - médicaments, dispositifs médicaux, hors produits de santé - et recherches en soins courants) et des recherches non interventionnelles (collections biologiques, recherches observationnelles ou sur données).

Les chefs de projets du pôle, dont certains sont 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).

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 pharmacovigilance (en collaboration avec le pôle Vigilance),
- en termes financiers avec le respect du budget prévisionnel (collaboration avec le pôle Gestion), la sollicitation des tranches de financement et un ajustement des dépenses en fonction des besoins et des tranches déjà perçues.

> 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 les pôles 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 et son expertise, 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. De nombreuses interactions externes au DRCD sont aussi nécessaires à la mise en œuvre d'un projet de recherche : investigateurs, responsables, scientifiques, laboratoires pharmaceutiques, CH et CHU régionaux, ESPIC, cliniques privées, associations, EPST, pharmacies hospitalières.

PRÉSENTATION

La coordination médicale du pôle Promotion est assurée par le professeur Olivier CHASSANY.

La coordination est assurée par Serge BUREAU.

Le pôle Promotion bénéficie d'un secrétariat assuré par Laurence COHEN-TANUGI.

A la fin de l'année 2014, le pôle est constitué de **28 chefs de projets**, secondés de **6 chefs de projets assistants**, qui prennent en charge 928 études actives dont l'AP-HP est promoteur ou gestionnaire.

Depuis 2009, les chefs de projets et chefs de projets assistants 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	Tiavina ANDRIANAIVOMAHEFA
Génétique • Développement	Christophe AUCAN Shohreh AZIMI	
Cancer	Isabelle BRINDEL Zakia IDIR Coralie VILLERET	Marc LEGRAND
Maladies infectieuses	Cécile KEDZIA Fadila AMERALI	
Médecine interne	Myriem CARRIER Aurélie GUIMFACK Yannick VACHER Saliha DJANE Christine LANAU	Tiavina ANDRIANAIVOMAHEFA
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	Charlotte MAILHAT Pauline CAVELIER Ludovic DYEN Didier BOUTON Stéphanie LEHAIN-DIOSZEGHY Damien VANHOYE	
Projets hors appels d'offres	En fonction du projet	
Correspondant Système d'Information	Vincent AKIKI	

Déroulement d'une recherche au pôle Promotion

Phase d'instruction — **Phase de déroulement de la recherche** — **Phase de clôture de la recherche**

Préparation / Instruction – **Projet autorisé** – **Ouverture des centres** – **Inclusions Suivi** – **Clôture des centres** – **Analyse données** – **Publication Brevet**

- **Expertise**
  - > **réglementaire : catégorie (RBM, RSC, RNI) typologie (médicament, HPS, DM)**
  - > **faisabilité : budget, PDS, inclusions, contrat**
  - > **Risque de l'étude**
- **Contribution à l'organisation du déroulement de la recherche**
- **Validation et/ou préparation des documents de la recherche**
- **Demande des autorisations réglementaires**

Documents

- Techniques (protocole, NIFC, eCRF…)
- De vigilance (Grille EIG,…)
- Organisationnels (circuits pharma…)
- Financiers (grille budgétaire…)
- Administratifs (courriers centres, contrats…)
- Règlementaires (dossiers ANSM, CPP…)
- Autorisation de démarrage

- **Démarrage de la recherche**
- **Suivi de la réalisation de l'essai (recrutement des patients, traitements)**
- **Suivi de la sécurité et du respect des droits des patients**

- Déclaration d'assurance
  Finalisation et signature des contrats centres
- Envoi courriers centres (investigateurs, directeurs, pharmaciens…)
- Déclaration de début de recherche (ANSM, CPP, assurance)
- En cas de modification du protocole
  > Demande d'amendements
  > Dossiers ANSM, CPP
- Suivi du déroulement de la recherche
  > Rythme des inclusions
  > Sécurité des patients (EIG)
  > Réglementaire : non conformités et déviations
  > Budgétaire

- **Fermeture administrative et réglementaire de la recherche**

- Déclaration de fin de recherche aux autorités réglementaires et à l'assurance
- Suivi fermeture centres et pharmacies
- Courriers de fermeture centres (investigateurs, directeurs, pharmaciens…)
- Envoi résumé et/ou rapport final à l'ANSM
- Classement et archivage des documents (consentements, protocole…)

Faits marquants en 2014

Poursuite de l'adaptation du pôle Promotion aux nouvelles contraintes imposées par les nouvelles modalités de financement des appels à projets ministériels

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

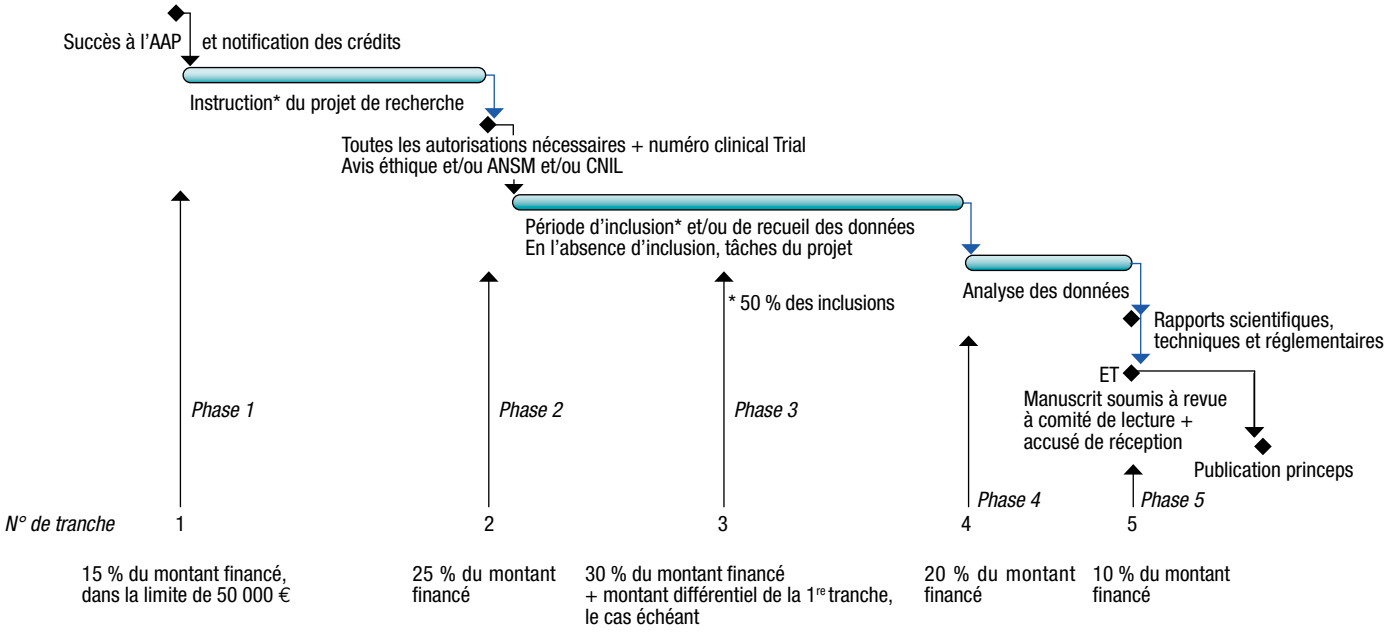
Le déroulement d'un projet est désormais découpé en 5 phases associées à 5 tranches de financement (contre 4 voire 3 antérieurement selon les types de projets).

Le versement de la tranche N+1 est de plus dorénavant conditionné par la production des éléments qui finalisent la phase N.

C'est au représentant légal de l'établissement de santé, du GCS, de la maison de santé ou du centre de santé coordonnateur du projet ou à son représentant dûment habilité de fournir ces éléments à la DGOS ou à l'INCa.

Le versement effectif de la tranche de financement, sous réserve de la validation des éléments de suivi par la DGOS ou l'INCa, intervient lors de la parution de la circulaire tarifaire suivante (usuellement 3 circulaires par an : mars, octobre, décembre).

Schéma de déroulement et de financement des projets à dotation ministérielles (Applicable à tous les types de projets DGOS depuis 2013)



* instruction du projet : préparation et validation de tout document nécessaire au bon déroulement du projet, des circuits nécessaires à sa bonne organisation - circuit patients, imagerie, biologie, données, médicaments, etc., actions en vue de l'obtention des avis réglementaires...

Les conséquences pour les recherches et le pôle sont multiples :

1 - Les études qui ont du mal à se mettre en place ou à recruter seront de fait arrêtées faute de budget. Désormais, la 3e tranche de financement (correspondant au versement de 30% du budget) est conditionnée par l'inclusion de 50% des patients tels que prévu par le protocole soumis lors de l'appel à projets.

2 - Le travail en amont de l'instruction avec les différents pôles du DRCD, les URC et les investigateurs est primordial pour parfaire la faisabilité des projets avant l'instruction règlementaire.

3 - Le contrôle précis et régulier des taux d'inclusions sera intensifié afin d'anticiper avec les investigateurs et les URC les défauts d'inclusions et de proposer rapidement des solutions de façon à finir les études dans les temps et avec le budget disponible.

4 - Une procédure interne de remontée des données exigée par la DGOS sera mise en place pour justifier de l'avancement des projets et permettre ainsi, dans les meilleurs délais, le versement des tranches de financement complémentaires.

PRISE EN COMPTE DES CONCLUSIONS DE L'ENQUETE DE LA SOUS-COMMISSION « RECHERCHE » DE LA COMMISSION MEDICALE D'ETABLISSEMENT (CME)

Il est impératif pour le DRCD (siège et URC) d'accélérer le délai d'instruction réglementaire des études de recherche clinique pour :

- s'adapter aux nouvelles règles ministérielles (20% du financement à la fin de l'instruction) ;
- répondre aux remarques des investigateurs (conclusions de l'enquête de la sous-commission de la CME.

Les analyses de faisabilité interne au DRCD-Siège des 68 projets lauréats des appels à projets 2013 se sont déroulées durant le mois de janvier 2014. L'objectif de ces réunions est d'analyser la faisabilité du projet, d'identifier les écueils en termes de potentiel de recrutement des patients, de difficultés pour les contrats de collaboration, de sous financements éventuels, ou bien d'approvisionnement en médicaments / placebos. A l'issue de ces réunions un compte rendu complet a été adressé aux investigateurs coordonnateurs et aux URC concernées.

Le calendrier des réunions de fin d'instruction (ou réunions tripartites) a été accéléré et 80% d'entre elles ont eu lieu avant fin Avril 2014. Ces réunions regroupent, le porteur du projet, le chef de projet du DRCD, le pôle Gestion, l'URC, et si nécessaire le pôle Vigilance, le pôle Affaires juridiques, l'OTT&PI

et l'AGEPS. Leur objectif est d'apporter les réponses aux questions posées lors des réunions de faisabilité, statuer sur les solutions, donner le coup d'envoi pour le dépôt des dossiers règlementaires aux autorités compétentes qui ont chacune leur délai incompressible propre.

Cette accélération du délai d'instruction a permis un démarrage dans l'année pour certains projets ayant bénéficié d'un appel à projet 2013 et globalement un gain de plusieurs mois sur l'instruction des nouveaux projets de recherche.

DEMARCHE QUALITE, ANALYSE DES PROCESSUS ET MISE EN PLACE DE LA GESTION ELECTRONIQUE DE DOCUMENTS (GED)

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 a 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.

Dossiers prioritaires en 2015

CLOTURE DES ETUDES ET ARCHIVAGE

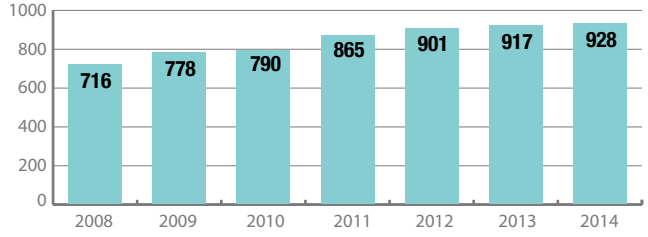
Poursuite de l'effort entrepris pour clôturer les études pour lesquelles le suivi des patients et le monitoring sont terminés mais dont certains documents réglementaires ou administratifs n'ont pas été transmis au pôle Promotion. Ce travail nécessite la collaboration de l'ensemble des structures du DRCD (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 et l'ensemble des consentements.

ARRET DES ETUDES EN DEFAUT D'INCLUSION

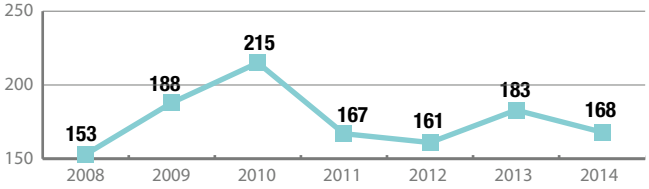
Nombre d'études sont en défaut d'inclusion, c'est-à-dire présentant un retard conséquent sur le nombre prévisionnel de patients devant participer à la recherche. Les causes de ces retards sont analysés conjointement avec l'investigateur-coordonnateur et les URC afin d'engager des actions correctrices. 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.

Chiffres clefs 2014

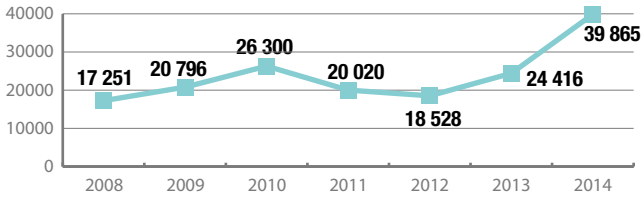
Evolution du nombre de projets de recherche à promotion ou gestion AP-HP depuis 2008 jusqu'en 2014



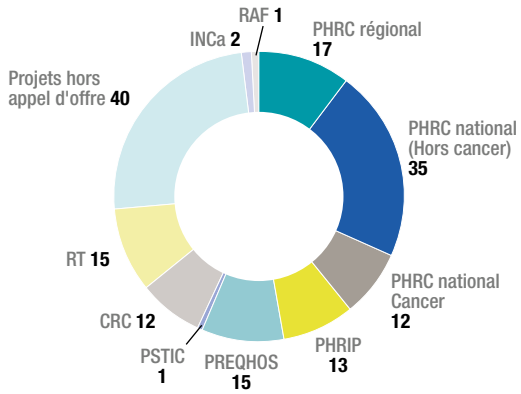
Evolution du nombre de nouveaux projets promus ou gérés par le DRCD depuis 2008 jusqu'en 2014



Evolution du nombre de patients inclus dans les projets de recherches interventionnelles depuis 2008 jusqu'en 2014

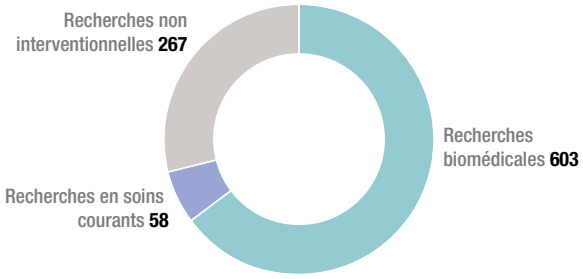


Nombre de nouveaux projets promus ou gérés par le DRCD en 2014

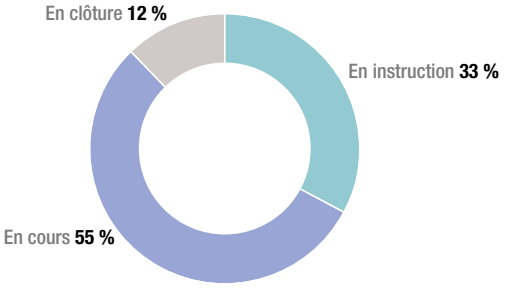


Légende :
PHRC : programme hospitalier de recherche clinique
CRC : contrat d'initiation à la recherche clinique
PHRIP : Programme hospitalier de recherche infirmière et paramédicale
PHRQ : programme de recherche en qualité hospitalière
RT : Recherches Translationnelles
STIC : soutien aux techniques innovantes et coûteuses
RAF : recette affectée

Répartition des projets de recherche à promotion ou gestion AP-HP en 2014 selon le type de recherche



Etat d'avancement des projets de recherche à promotion ou gestion AP-HP en 2014



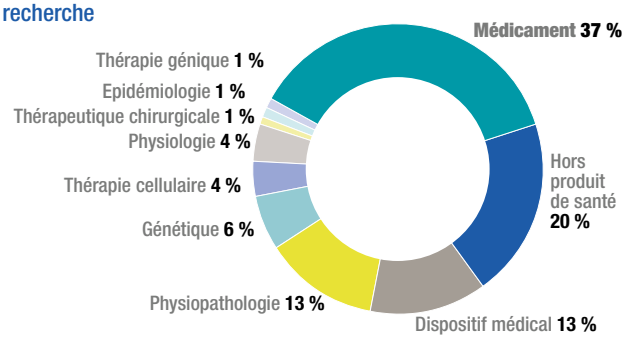
Au 31/12/2014, 928 études étaient gérées ou promues par le DRCD et 51 386 patients ont été inclus dans ces recherches au cours de l'année 2014. La majorité (71%) sont des recherches interventionnelles (RBM ou SC).

Parmi ces projets, 55% incluent et/ou suivent des patients (« projets en cours ») ; 33% sont en cours de préparation du dossier technico-réglementaire (« en instruction ») ; 12% sont en cours de fermeture (clôture des centres investigateurs ou analyse statistiques des données) (« en clôture »).

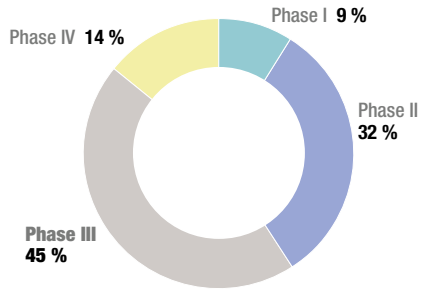
Point sur l'état d'avancement des PHRC en cours en 2014

	PHRC-N	PHRC-I	PHRC-K
En instruction	73	38	25
En cours	196	74	44
En clôture	47	20	7
TOTAL	**316**	**132**	**76**

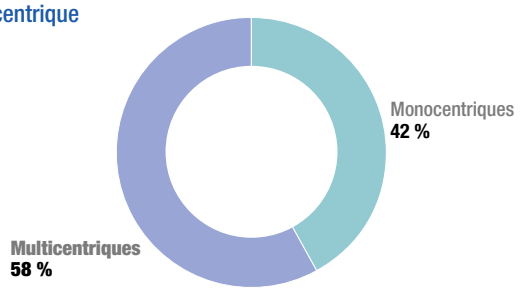
Répartition des projets de recherche en cours en 2014 par type de recherche



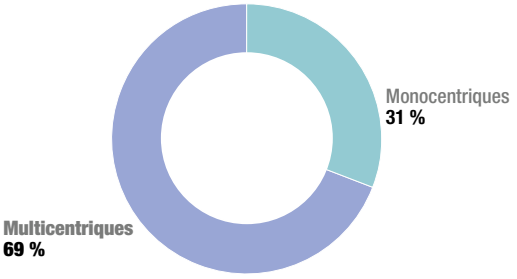
Répartition des projets de recherche sur le médicament en cours en 2014 par phase de recherche



Répartition des projets de recherche en cours en 2014 mono ou multicentrique

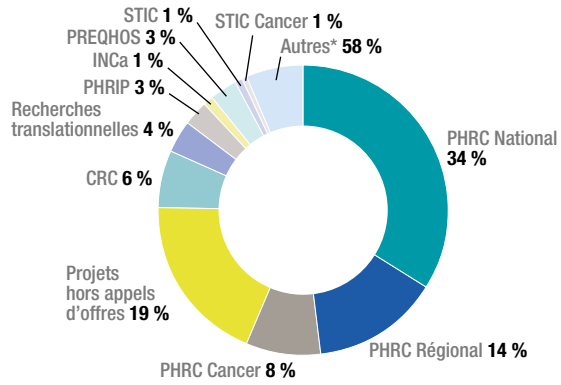


Répartition des projets de recherche biomédicale (RBM) en cours en 2014 mono ou multicentrique



Une majorité des essais du DRCD sont des essais multicentriques, notamment les RBM dont 74% comprennent plusieurs centres investigateurs.

Répartition des projets de recherche en cours en 2014 par type de financement



* Autres : AP-HP/Pasteur ; Booster d'Innovation ; Recherche sur la Recherche ; Appel à projet « Soins Courants » ; Fonds d'amorçage de biothérapie.

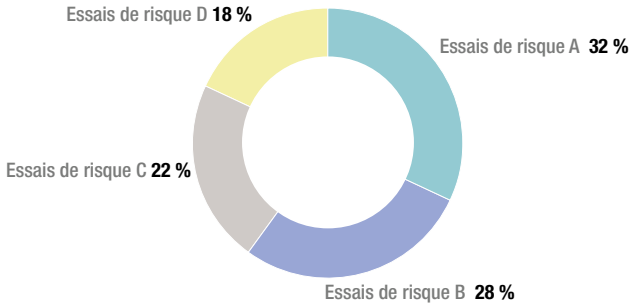
Répartition des projets de recherche en cours en 2014 par thématique de recherche (1ère thématique affectée)

- Neurologie 7%
- Endocrinologie, Métabolisme, Diabétologie et Nutrition 6,7%
- Hépato Gastro Entérologie 5,1%
- Cardiologie et Pathologies Vasculaires 5,1%
- Hématologie 5,0%
- Gynécologie Obstétrique 4,8%
- Pédiatrie 4,3%
- Réanimation médicale 3,8%
- Oncologie 3,7%
- Psychiatrie 3,4%
- Anesthésie Réanimation Chirurgicale 3,2%
- Néphrologie 3,1%
- Médecine Interne 3,0%
- Pneumologie Allergologie 2,9%
- Médecine Physique et Réadaptation/ Rééducation 2,7%
- Rhumatologie 2,6%
- Chirurgie 2,5%
- Génétique 2,3%
- Bactériologie, Virologie, Microbiologie, Hygiène 2,0%
- Gérontologie 1,9%
- Radiologie et Imagerie Médicale 2,0%
- Santé Publique, Epidémiologie 1,9%
- Dermatologie 1,9%
- Immunologie 1,9%
- Biothérapies 1,9%
- Maladies Infectieuses et Tropicales 1,7%
- Gériatrie Gérontologie 1,7%
- Urgences 1,7%
- Pharmacologie 1,2%
- Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale, Odontologie 1,2%
- Neurochirurgie 1,0%
- Explorations Fonctionnelles et Physiologie 1,0%
- Médecine de la Reproduction - CECOS - Andrologie 1,0%
- Médecine Nucléaire et Biophysique 1,0%
- ORL et Chirurgie Cervico Faciale 0,9%
- Toxicomanie et Addictologie 0,8%
- Ophtalmologie 0,6%
- Néonatalogie 0,5%
- Urologie 0,5%
- Orthopédie et Traumatologie 0,4%
- Soins Palliatifs 0,4%
- Douleurs 0,3%
- Biostatistique et Informatique Médicale 0,3%
- (vide) 0,3%
- Anatomopathologie 0,2%
- Histologie, Embryologie et Cytogénétique 0,1%
- Epidémiologie 0,1%
- Biochimie et Biologie 0,1%

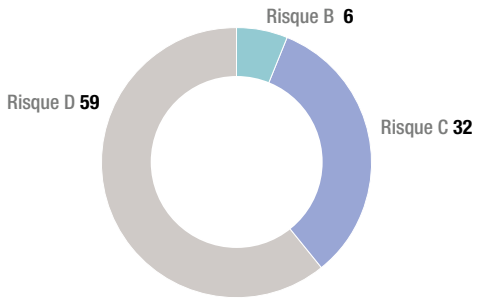
Méthodologie des projets de recherche en cours en 2014 (recherche biomédicales et recherches en soins courants

Essais	Nombre
Contrôlés randomisés	303
→ Contrôlés randomisés avec placebo	57

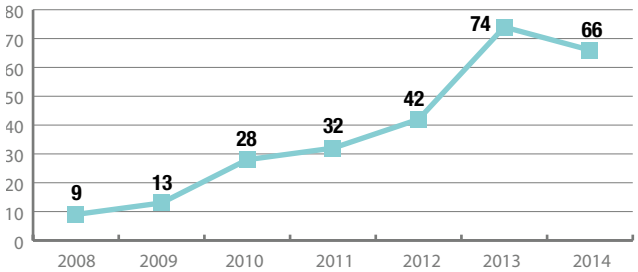
Répartition des projets de recherche en cours en 2014 selon la classification du risque



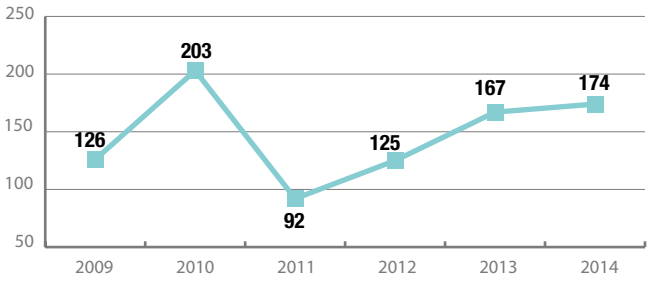
Nombre de projets de recherche biomédicale en cours en 2014 avec *DSMB* (*Data Safety Monitoring Board* : Comité de surveillance interdépendant [CSI])



Evolution du nombre de réunions de *DSMB*



Nombre d'essais clôturés :



Activité réglementaire

	Soumission 2014	Proportion d'études avec une (MS)
ANSM	76	21%
CPP	114	10%

En 2014, 76 et 114 études ont été soumises respectivement à l'ANSM et au CPP. Parmi ces recherches, 21% (ANSM) et 10% (CPP) ont nécessité une demande de modification substantielle (MS) la même année auprès de l'autorité concernée.

	Autorisation et avis en 2014	avec 1er inclus en 2014
ANSM + CPP	79	21

79 études ont été autorisées par les 2 autorités compétentes en 2014, dont 21 (27 %) ont inclus le 1er patient la même année.

Pôle **Promotion internationale**

Responsables : 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 Heath (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 international comme promoteur institutionnel.

Le pôle Promotion internationale est sous la responsabilité de Thérèse NGOUÉ, Pharmacien, Chargée de Mission, dont le rôle est :
- De coordonner et d'organiser l'activité de l'équipe ;
- D'assurer des missions d'expertises auprès :
  - Du pôle Affaires Européennes, des URC et des investigateurs dans le montage des protocoles européens et internationaux;
  - Des équipes projets du DRCD pour la prise de promotion d'un protocole à l'international.
- D'assurer l'encadrement des Chefs de Projets du pôle :
  - Philippe GALLULA ;
  - Eunice NUBRET ;
  - Emmanuelle de MAGONDEAU ;
  - Cathia TOROMANOFF.

Les Chefs de Projets assurent la prise en charge des projets internationaux issus :
- Des appels à projets ministériels : Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) national et interrégional, appels à projets DGOS-INCa,… ;
- Des appels à projets européens : Programme cadre de recherche et de développement (PCRD), programme de santé publique (DG Sanco),… ;
- 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.

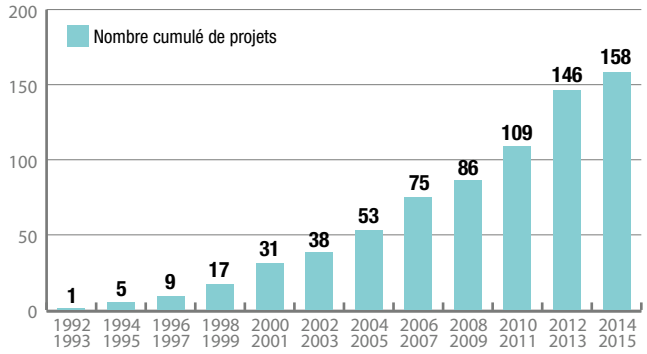
L'instruction et le suivi d'un protocole à l'échelle internationale présente un certain nombre de contraintes et de spécificités, en particulier :

- **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 évènements 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 évènements indésirables graves sur un site déterminé.

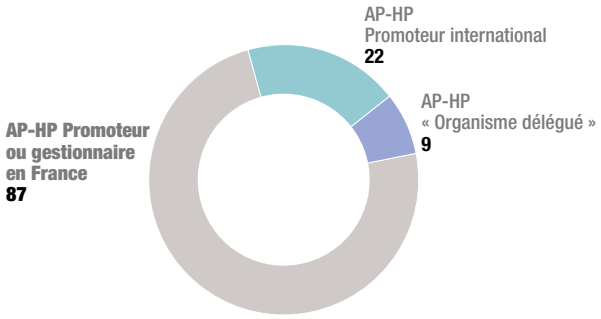
- **Pharmaceutique :** la distribution des produits pharmaceutiques est réalisée dans les pharmacies locales de chaque pays, soit directement par les laboratoires pharmaceutiques concernés, soit par des sociétés prestataires de services.
- **Qualité :** le respect des normes et des référentiels internationaux 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 2014

Evolution de la gestion de projets internationaux au DRCD (Période 1992-2014)

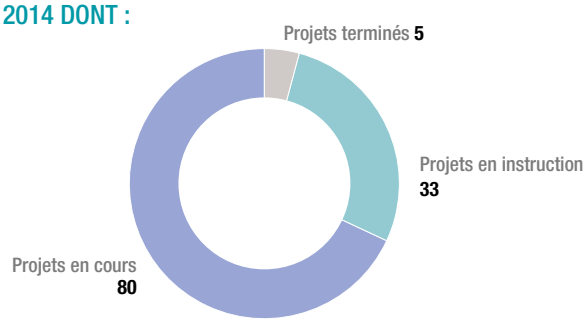


- **87 projets « AP-HP Promoteur ou gestionnaire uniquement pour la France (Co-promotion) » :** dans ces projets, il y a un promoteur par pays d'une recherche se déroulant simultanément dans plusieurs pays.



Chiffres clefs 2014

> 118 PROTOCOLES INTERNATIONAUX ACTIFS AU DRCD EN 2014 DONT :



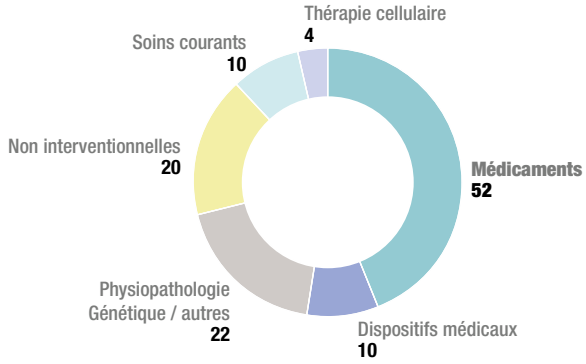
> STATUT DE L'AP-HP DANS LE CADRE DE CES PROTOCOLES INTERNATIONAUX :

- **22 projets « AP-HP Promoteur international » :** dans ces projets, l'AP-HP est promoteur unique pour tous les pays concernés par la recherche ;
- **9 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…) ;

> REPARTITION DES 118 PROTOCOLES INTERNATIONAUX SELON LES TYPES DE RECHERCHES :

- 88 recherches biomédicales, dont :
  - 52 médicaments ;
  - 4 thérapies cellulaires ;
  - 10 dispositifs médicaux ;
  - 22 physiopathologie / génétique / autres.
- 20 recherches non-interventionnelles ;
- 10 recherches en soins courants.

118 projets internationaux suivis en 2014



Pôle **Vigilance**

Responsable : Valérie ACAR
Responsable Adjoint : Hélène BROCVIELLE
Localisation : Hôpital Saint-Louis

MISSIONS

> Evaluer :

- tous les événements indésirables graves[1] (EIG) rapportés par les investigateurs et survenant au cours des recherches biomédicales (RBM) dont l'AP-HP est promoteur (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[2] graves.

> Déclarer, pour les recherches biomédicales portant sur un médicament, dans les délais réglementaires, les effets indésirables graves inattendus :

- à Eudravigilance (base européenne de pharmacovigilance centralisant les EIG, issus de la notification spontanée et les effets indésirables graves inattendus provenant des essais cliniques interventionnels portant sur un médicament) ;
- aux Autorités Compétentes des pays dans lesquels se déroule la recherche (ANSM pour la France) ainsi qu'aux comités de protection des personnes (CPP).

> Déclarer, dans les délais réglementaires, aux autorités compétentes ainsi qu'aux CPP, pour les RBM portant sur un dispositif médical (DM) les EIG 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'aux CPP, pour les autres types de RBM (hors produit de santé, etc.), les effets indésirables graves 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'EIG reçus : réception, numérisation, enregistrement dans un logiciel de gestion des données de vigilance, archivage.

> Rédiger à l'attention des autorités compétentes et des CPP, un **DSUR**[3] ***(« Development Safety Update Report »)*** pour les RBM portant sur un médicament ou un **rapport annuel de sécurité (RAS)**[4] pour toute autre RBM.

> Exercer une veille sur les alertes de vigilance effectuées par les autorités compétentes.

> Répondre à toute question relative à la vigilance des RBM.

> Participer à la formation du personnel, à la démarche qualité du DRCD-Siège et aux réseaux de vigilance.

PRÉSENTATION

Le pôle Vigilance est composé d'une équipe pluridisciplinaire répartie sur trois fonctions « métier » :

- Les gestionnaires d'études cliniques (GEC) assurent la traçabilité de la réception des formulaires de notification des EIG et leur distribution au gestionnaire de données de vigilance en charge du suivi de la recherche ; ils envoient les déclarations (initiale et suivi(s)) et les RAS/DSUR aux autorités compétentes et assurent le classement des documents ;
- Les gestionnaires de données de vigilance (GDD) prennent en charge l'enregistrement des EIG dans le logiciel de gestion des données de vigilance, le codage des EIG selon le dictionnaire MedDRA *(« Medical Dictionary for Regulatory Activities »)*, la rédaction des narratifs et la gestion des demandes d'informations complémentaires destinées à l'investigateur ;
- Les évaluateurs en vigilance (médecins et pharmaciens) évaluent la gravité de l'événement indésirable, le lien de causalité de l'EIG avec la recherche et son caractère attendu ou inattendu ; ils assurent le cas échéant sa déclaration aux autorités compétentes. Pour chaque RBM, ils rédigent un RAS/DSUR qui nécessite la revue de tous les EIG notifiés par les investigateurs, des alertes de vigilance émanant des autorités compétentes et des modifications substantielles ayant un impact sur la sécurité.

Au 31 décembre 2014, le pôle est composé de 21 personnes, incluant le responsable du pôle. L'effectif est réparti de la manière suivante :
- 9 ETP pour les évaluateurs en vigilance (pharmaciens ou médecins) ;
- 8 ETP pour le personnel en charge de la gestion et de la saisie des données de vigilance (ayant le statut d'ARC ou de chef de projet) ;
- 2 ETP pour le secteur en charge du classement centralisé et de la transmission aux autorités compétentes des déclarations d'EIG et des RAS/DSUR (1 agent administratif et 1 ARC junior).
- 1 coordonnateur Qualité qui est dédié à la rédaction et à la révision des procédures opératoires standardisées du pôle Vigilance en conformité avec la démarche Qualité du pôle Qualité et Gestion des Risques du DRCD-Siège.

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

1. Evénement 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 importants ou durables, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale.
2. Effet indésirable = tout événement indésirable dû à la recherche.
3. DSUR = format standard des rapports annuels de développement et de sécurité des essais cliniques portant sur des médicaments dans les zones ICH (Europe, USA et Japon).
4. Rapport annuel de sécurité (RAS) = 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.

Faits marquants en 2014

- Mise en place de trois plateformes en septembre 2014, avec trois équipes dédiées, chacune étant gérée par un coordonnateur. La première composée de 6 évaluateurs et de 5 GDD prend en charge la gestion en temps réel des EIG. La seconde plateforme composée de 2 GEC est dédiée au circuit de signature des déclarations auprès des autorités compétentes et au classement. Enfin, la troisième plateforme composée de 3 évaluateurs et de 3 GDD est dédiée à la gestion en temps différé des EIG (rédaction des RAS/DSUR) et à l'expertise de la vigilance de nouvelles RBM ;
- Mise en place d'un outil de planification de la rédaction des RAS/DSUR et d'une procédure pour la préparation et l'élaboration de ces rapports ;
- Attribution du marché pour le logiciel de gestion des données de vigilance Safety Easy® le 29/07/2014 (collaboration entre le pôle Vigilance et le pôle Système d'Information de la Recherche). Ce nouveau logiciel, plus ergonomique, adapté à la recherche clinique prend en compte les typologies réglementaires des recherches (médicament, dispositif médical, hors produit de santé, biovigilance). La validation du logiciel comporte plusieurs étapes (gestion d'un système documentaire, rédaction et mise à jour de procédures / modes opératoires / documents qualité) :
  - le plan de validation,
  - l'analyse des risques,
  - le protocole de qualification avec l'exécution de 3 scripts de tests,
  - le rapport final de validation.

  Une première phase de validation a été effectuée d'août à décembre 2014. La mise en production du logiciel est prévue début mars 2015.

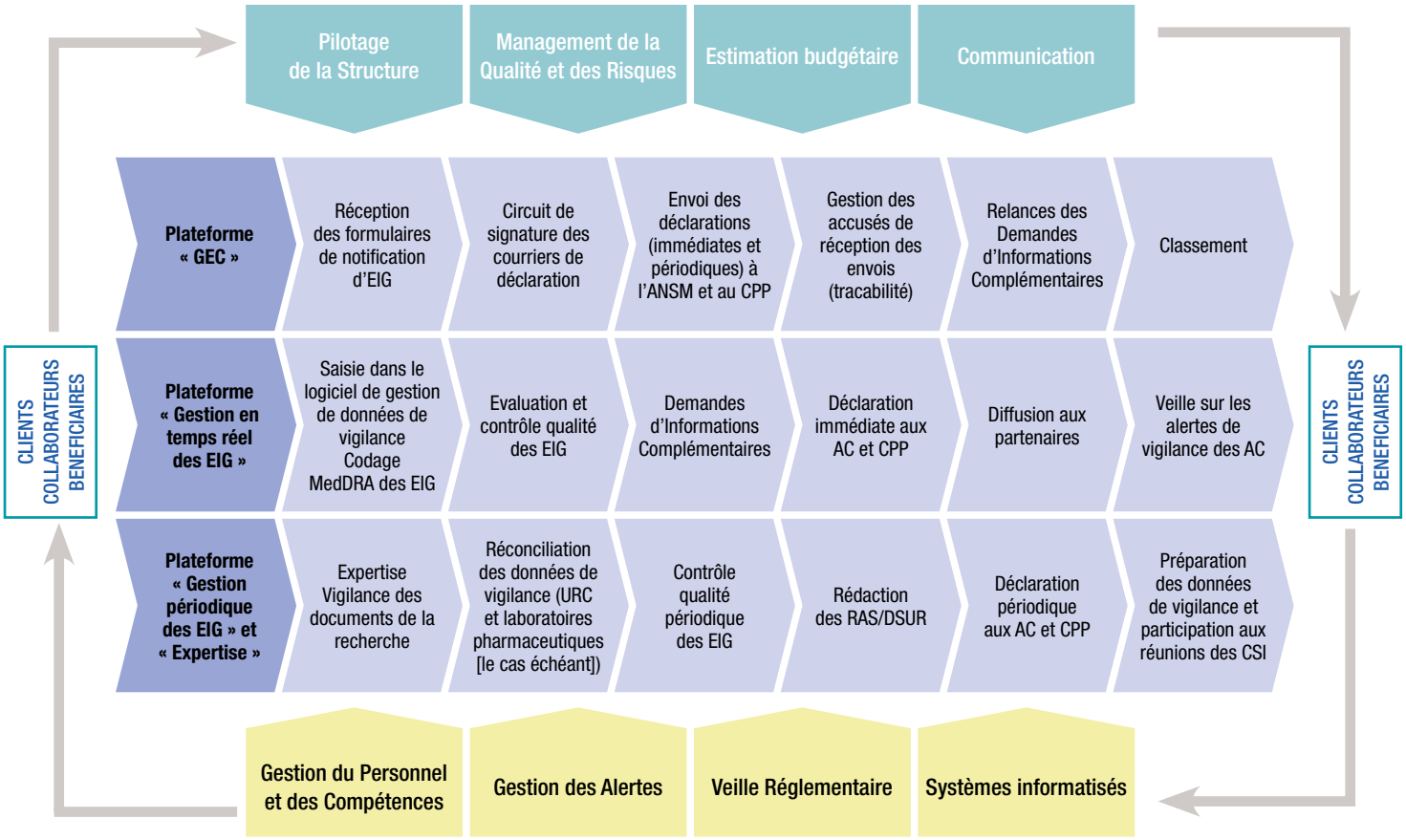
  Deux campagnes de formation de l'équipe du pôle Vigilance ont été réalisées par le fournisseur du logiciel de gestion des données de vigilance Safety Easy® en septembre 2014 ;
- Mise en place de réconciliations systématiques des données de vigilance avec les URC pour s'assurer de l'exhaustivité et de l'exactitude des données de vigilance afin de disposer de données fiables pour l'évaluation de la sécurité des personnes se prêtant aux recherches dont l'AP-HP est promoteur (élaboration des RAS/DSUR, demandes des URC, publications, demandes des laboratoires pharmaceutiques) ;
- Mise en place d'un contrôle qualité systématique des données de vigilance et de sécurité enregistrées dans le logiciel de gestion des données de vigilance.
- Système documentaire :

  Le système documentaire développé en 2014 couvre les principales activités du pôle, notamment :
- le circuit des EIG (de la réception à la génération des demandes d'informations complémentaires adressées aux investigateurs),
- les déclarations immédiates et périodiques de vigilance aux autorités compétentes et aux CPP concernés,
- la validation et la mise en production d'un nouveau logiciel de gestion des données de vigilance Safety Easy®.

Au total, il a été mis en application en 2014 :

- 44 documents types,
- 11 instructions/modes opératoires,
- 6 procédures opératoires standardisées.

Cartographie des processus du pôle Vigilance – DRCD-Siège



Dossiers prioritaires en 2015

- Mettre en production le logiciel de gestion des données de vigilance Safety Easy® :
  Poursuivre et finaliser la validation du logiciel (possibilité d'exécuter certains tests de qualification après la mise en production du logiciel et une certaine durée d'utilisation du logiciel).
  Phase de test de transmission électronique des cas de vigilance à l'EMA à partir du logiciel sous le format XML prévue au début du second trimestre 2015.
- Standardiser la présentation des données de tolérance destinées aux membres des Comités de Surveillance Indépendants pour leur permettre d'émettre des recommandations éclairées.
- Poursuivre la formation en vigilance des essais cliniques :

  Des ateliers de formation à la vigilance destinés aux URC et aux référents-projets seront proposés à partir d'avril 2015. Ces ateliers porteront sur un rappel de la réglementation en termes de vigilance et l'élaboration de la partie Sécurité du protocole (sous forme de cas pratiques) et des documents annexes (formulaire de notification des EIG).
- Renforcer le partenariat et la communication avec les différents acteurs impliqués dans la recherche :
  - Les Unités de Recherche Clinique

    Le personnel des URC constitue des collaborateurs incontournables dans l'amélioration de la qualité des données en vigilance. Par ailleurs, les ARC et les TEC sont en contact direct avec les investigateurs et peuvent plus facilement sensibiliser ces derniers pour améliorer la notification des EIG au promoteur. Sept rencontres entre le pôle Vigilance et les URC ont déjà été réalisées en 2012-2014.

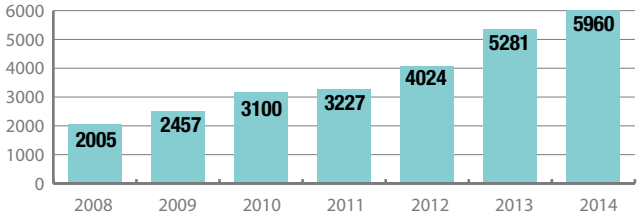
    Le réseau Vigilance auquel participent les référents en vigilance des URC, des référents-projets et des représentants des pôles Systèmes d'Information, Qualité et Gestion des Risques du DRCD se réunit actuellement 3 fois par an. Ce réseau permet d'échanger sur les nouvelles actualités en vigilance et de partager les différentes problématiques rencontrées par chaque partie.

    La participation des professionnels du pôle Vigilance pour certaines recherches à risques élevés (C et D) aux réunions tripartites permettra de renforcer le lien avec les investigateurs et d'expliquer les obligations partagées des investigateurs et du promoteur pour la sécurité des personnes participant aux recherches.
  - Les pôles Promotion et Promotion Internationale du DRCD
- Synchroniser les réunions des Comités de Surveillance Indépendants avec la date d'anniversaire des recherches (date d'élaboration des RAS/DSUR) pour optimiser le temps de revue des données pour chaque recherche,
- Formaliser le circuit d'expertise des protocoles avec un délai nécessaire de 15 jours après réception des documents de la recherche pour réaliser l'expertise vigilance.
  - Les laboratoires pharmaceutiques
- Respecter les conventions en termes de transmission des EIG (modalités et délais).

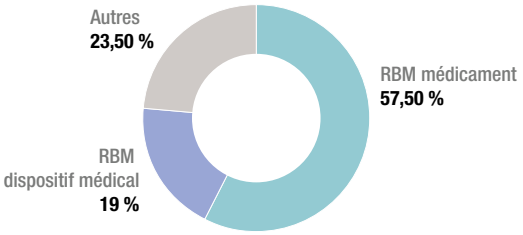
Chiffres clefs (2014)

- **5960** formulaires de notification d'EIG évalués.
- **725** déclarations d'EIG transmises aux autorités de santé.
- **393** RAS rédigés et transmis aux autorités compétentes.
- **1235** alertes et autres informations relatives à la vigilance gérées.

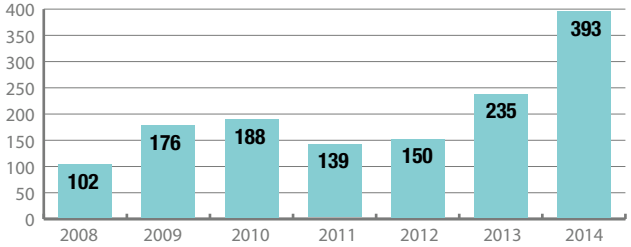
Nombre de formulaires de notification d'EIG évalués par an au pôle Vigilance



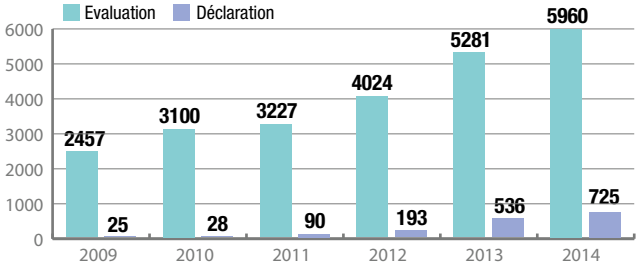
Répartition des formulaires de notification d'événements indésirables graves reçus en 2014 selon la qualification de la recherche (n = 5960)



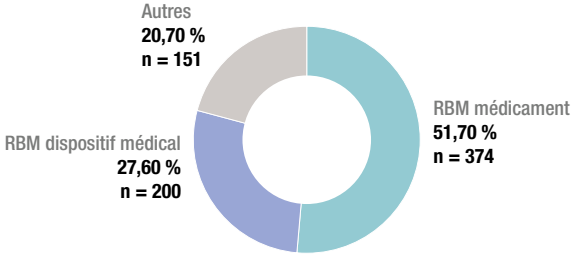
Nombre de rapports annuels de sécurité (RAS/DSUR) transmis aux autorités compétentes par an par le pôle Vigilance



Nombre de formulaires de notification d'événements indésirables graves évalués / déclarés à l'ANSM par an au pôle Vigilance



Répartition des EIG déclarés à l'ANSM en 2014 selon la qualification de la recherche (n = 725)



Projets orientés DIRC

Le pôle Vigilance a pris en charge en 2014 l'expertise de la vigilance de deux projets de recherche biomédicale portant sur un médicament, dont le Centre Hospitalier Sainte-Anne est promoteur (paragraphe concernant l'évaluation de la sécurité du protocole, formulaire de notification d'EIG adapté à la recherche, document de référence, note d'information et de consentement).

Pôle Qualité - Gestion des Risques

Responsables : 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 ;
- Fournir une expertise recherche clinique, qualité et réglementaire des recherches promues ou gérées par l'AP-HP ;
- Accompagner le personnel lors des inspections ou des audits externes ;
- Maîtriser le système documentaire du DRCD ;
  - Gérer le cycle de vie des documents qualité du DRCD dans la GED:
  - Aide à l'élaboration des documents qualité
  - Assurer la maitrise d'ouvrage du projet de gestion documentaire du DRCD ;
- Former le personnel ;
- Communiquer :
  - Animer le réseau des référents qualité ;
  - Représenter l'AP-HP.;

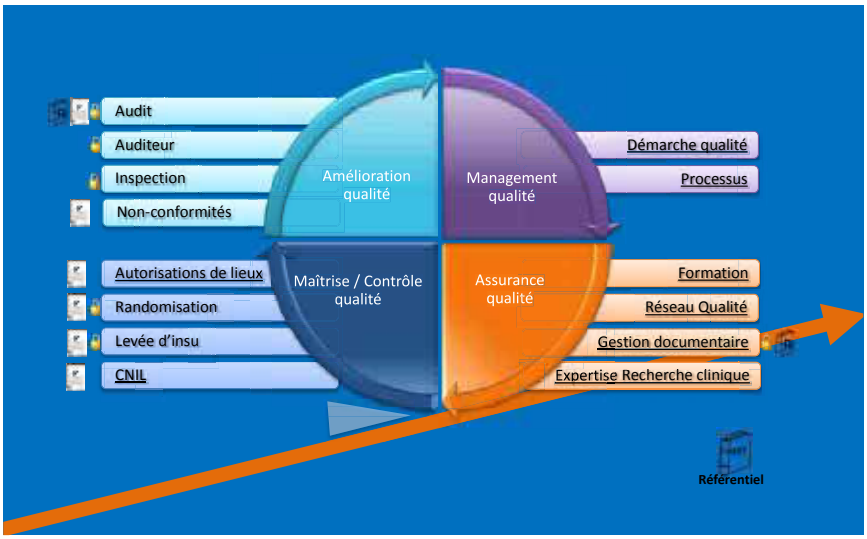
> Contrôler/maîtriser la qualité des recherches

- Développer et mettre à disposition des outils de contrôle;
- Contrôler la qualité des processus de randomisation et du maintien/levée de l'insu dans les recherches ;

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

- Gérer les non-conformités et les plans d'actions correctives et préventives ;
- Réaliser et coordonner des audits ;
- Contribuer à la gestion des sinistres déclarés par les personnes se prêtant aux recherches de l'AP-HP en lien avec le pôle Affaires juridiques du DRCD et la Direction des affaires juridiques et des droits du patient ;
- Contribuer à l'évolution des référentiels applicables à la recherche institutionnelle : participer aux groupes de travail de l'ANSM, de la DGOS, des DRCI, du GIRCI, de la coordination des promoteurs institutionnels, de la CNIL.

Afin de remplir ses missions et d'assurer l'efficience et l'efficacité de ses actions, le pôle QGR fonctionne en privilégiant les aspects collaboratifs et participatifs des membres de son équipe.



Grâce à cette organisation, le pôle est en mesure d'apporter conseil et expertise aux différentes sollicitations émanant tant de l'AP-HP (DRCD-Siège, DRCD-URC, investigateurs de l'AP-HP), qu'au niveau régional, interrégional et national par le biais des correspondants qualité des DRCI et GIRCI.

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

- Management du pôle : Patricia PASTOR ;
- Chargés qualité expert en recherche clinique : Marc LEGRAND, Christine MANDET, Julie TEQUI-LEBRAS ;
- Chargée qualité expert en management de la qualité : Laurence DUBERT;
- Animateur qualité : Sandra TAVIAN.

De plus, le pôle Qualité Gestion des Risques (QGR) fait appel à un Chef de projets du pôle Promotion en tant que consultant métier (Yannick VACHER).

Faits marquants en 2014

POURSUITE DE LA DEMARCHE QUALITE CONFORMEMENT A UN SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE DE TYPE ISO 9001

La démarche qualité initiée par le DRCD 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.

Les points forts de la poursuite de la démarche en 2014 ont été :

> Analyse des processus métiers du DRCD

La description des processus métier du DRCD se poursuit conformément aux exigences de la norme. Dans ce cadre, le pôle QGR a proposé de simplifier la modélisation des processus par une identification des activités par structure et des responsabilités afférentes. Les processus métier ont été réactualisés sur un périmètre restreint au pôle promotion en tenant compte des interfaces avec les URC et les autres secteurs d'activité impliqués ;

> Veille réglementaire en recherche clinique

Le pôle QGR met à disposition du personnel du DRCD une « veille juridique » mensuelle. Ce bulletin est réalisé par les pôles QGR et Affaires Juridiques. Il est disponible dans l'outil de GED.

> Expertise et conseil en recherche clinique pour les personnels DRCD et GIRCI

Le pôle QGR se rend disponible, en proposant à l'ensemble des personnels 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.

> Amélioration du système documentaire du DRCD

- *Maitrise d'ouvrage dans l'accompagnement au paramétrage et à l'intégration des documents qualité et recherche dans l'outil de Gestion Electronique des Documents (GED).*

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

  L'année 2014 a été principalement axée sur la mise en œuvre de l'application sur le système documentaire du DRCD :

  - Documents qualité du DRCD
    Le pôle QGR a assuré le transfert des documents qualité disponible sur l'ancien outil (Granit) vers le nouvel outil d'application GED. La mise à disposition des documents qualité dans la GED est entrée en vigueur en avril 2014;
  - Documents de la recherche
    Le pôle QGR a participé au paramétrage et au déploiement de la GED pour les activités de recherche clinique des structures participantes à une phase pilote (pôle promotion et 2 URC).

- *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. De ce fait, un référentiel de gestion documentaire est disponible à l'ensemble du personnel du DRCD.

  Le pôle QGR est disponible pour aider à la rédaction des documents qualité pour différents pôles du DRCD.

> Appui à la formation du personnel recherche

Le pôle QGR participe activement à la formation des personnels de recherche clinique, et notamment lors d'interventions aux Ateliers de recherche clinique organisés par le DRCD, au Centre de formation aux techniques administratives (CFTA), et dans des 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.

> Animation du réseau des référents qualités du DRCD

Le pôle QGR coordonne et anime activement un réseau qualité constitué de référents qualité du DRCD (Siège et URC). L'animation de ce réseau consiste à assurer une communication entre le DRCD-Siège et les URC sur les évolutions du système qualité et leurs éventuels impacts dans le cadre des recherches.

> 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 2014, le pôle QGR a contrôlé et validé 72 processus de randomisation des projets de recherche AP-HP.

> Maintien ou levée d'insu dans les recherches cliniques AP-HP

Le pôle QGR, est en charge de la gestion de l'insu des recherches AP-HP. A ce titre il conserve toutes les listes de randomisation et les listes d'unités de traitement le cas échéant. Le pôle QGR est susceptible de fournir toute levée d'insu nécessaire au maintien de la sécurité des personnes se prêtant aux recherches après avis médical.

Ces listes sont également disponibles pour les statisticiens ou les data manager après une attestation de gel de base et avis confirmé du référent DRCD-siège et/ ou avis médical. En 2014, 70 levées d'insu ont été effectuées.

> Amélioration de la démarche de déclaration des non-conformités

- *Mise en place d'une démarche de déclarations des non-conformités*

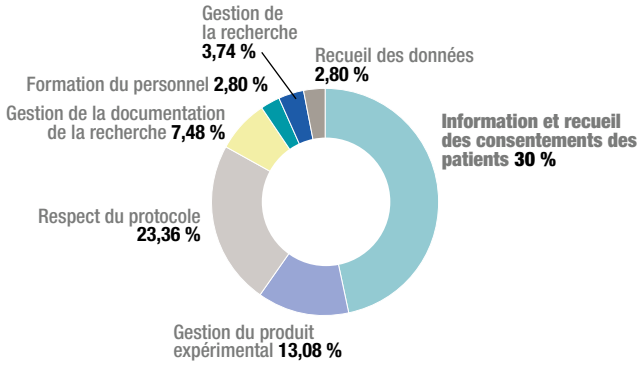
  Dans le respect de la norme ISO 9001, le pôle QGR a mis en place depuis 2012 une démarche de déclaration de non-conformité (NC), afin d'améliorer la qualité des recherches promues et gérées par l'AP-HP.

  En 2014, 107 déclarations de non-conformités recherches ont été déclarées.

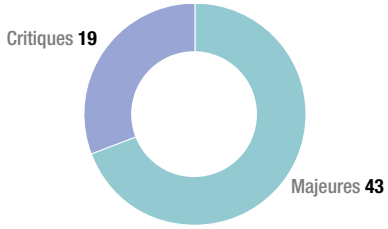
- *Maitrise d'ouvrage pour l'acquisition d'un outil de Gestion électronique des NC et des actions correctives et préventives.*

  Le pôle QGR est en charge de la maîtrise d'ouvrage pour la réalisation d'un outil de gestion des NC et des fiches action. L'objectif étant de mettre à disposition du personnel du DRCD une application conforme aux exigences réglementaires et normatives pour aider à la déclaration des NC et à la gestion des actions correctives ou préventives, en assurer le partage et le pilotage. Cet outil de déclaration en ligne est un module complémentaire à l'application GED sous l'appellation PROCESS. Nous avons pu développer cet outil avec le prestataire et le pôle SIR (expression du besoin ; formation de l'équipe projet par le prestataire ; réunions d'analyse avec le prestataire sur le besoin exprimé ; réalisation du paramétrage ; test du paramétrage).

Répartition des Non-conformités recherche



NC sur solAQ



> Audits internes au 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. Devant les difficultés de mise à disposition du personnel en interne, plusieurs auditeurs n'ont pas souhaité continuer leur mission. A ce jour, l'équipe d'auditeur du DRCD est constituée de 10 membres. En 2014 sur les champs d'audit système documentaire, sécurité des patients et crédibilité des données, 12 audits ont été réalisés.

> Appui et assistance lors des inspections et d'audit externe sur site investigateur de recherche AP-HP

Dans le cadre d'inspections de l'ANSM et d'audits externes, le pôle QGR accompagne le personnel des recherches concerné en proposant aide et conseil avant, pendant et après l'inspection/audit. En 2014 une inspection et un audit externe ont été conduits.

Dossiers prioritaires en 2015

POURSUITE DE LA DEMARCHE QUALITE CONFORMEMENT A UN SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE DE TYPE ISO 9001

> Préparation à la certification envisagée

- valider le périmètre de certification ;
- finaliser la description des processus métier (modalisation, ressource, identification de pilote, indicateurs) ;
- établir la documentation nécessaire;
- communiquer et valoriser la démarche de certification.

> Gestion documentaire du DRCD

- continuer le déploiement de la GED sur l'ensemble des secteurs d'activité du DRCD ;
- aider et accompagner à l'élaboration des documents qualité des secteurs d'activité du DRCD (référentiels, procédures et documents liés).

> Renforcement des audits en 2015

- élaborer un programme d'audit pour l'année 2015 ;
- dynamiser et optimiser le suivi des audits ;
- déterminer et piloter les plans d'actions.

> Renforcement de la gestion des « non-conformités recherche » ou organisationnelles

- déployer l'outil de déclaration des non-conformités et des plans d'actions correctives et préventives ;
- mettre à disposition la documentation nécessaire ;
- communiquer et former le personnel du DRCD sur l'intérêt de déclarer les non-conformités.

> Formation du personnel recherche

- mettre en place des ateliers de formation sur les thèmes suivants :
  - la qualité et le système de management de la qualité ;
  - la gestion documentaire ;
  - la pratique de la GED, de l'outil de gestion des NC (solAQ) et des plans d'actions ;
- poursuivre les formations du personnel aux bonnes pratiques cliniques (BPC), à la législation et à la règlementation applicables.

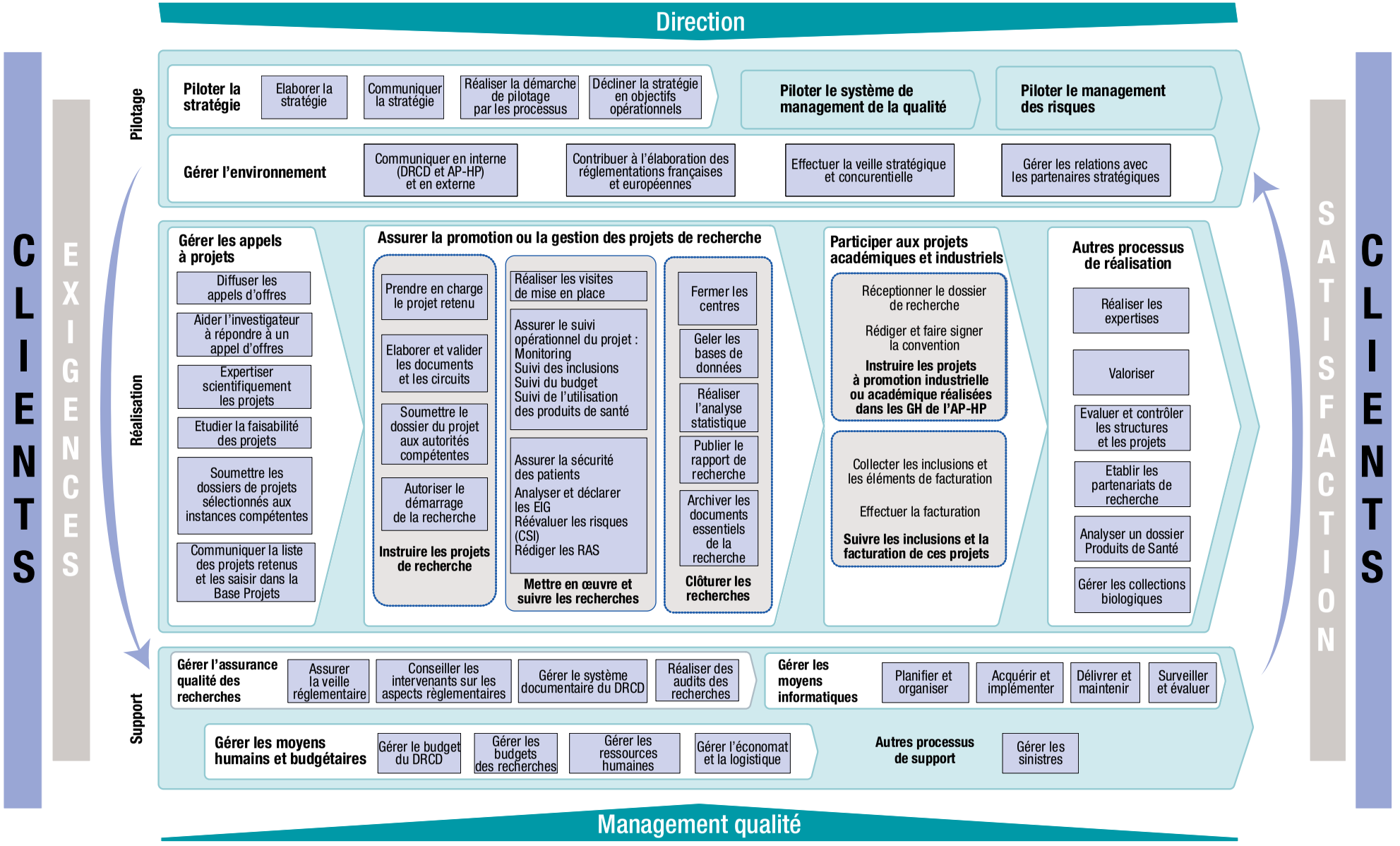
Projets orientés GIRCI

> Représenter le promoteur AP-HP et participer aux réunions des DRCI et du GIRCI Ile-de-France sur la qualité de la promotion ;

> Former les personnels du GIRCI ;

> Représenter le promoteur AP-HP et les missions du pôle QGR aux journées de recherche clinique au sein du GIRCI ;

> Représenter le promoteur AP-HP et les missions du pôle QGR aux journées de recherche clinique de certains GIRCI hors Ile-de-France.


Direction
CLIENTS
EXIGENCES
Pilotage
Piloter la stratégie
Elaborer la stratégie
Communiquer la stratégie
Réaliser la démarche de pilotage par les processus
Décliner la stratégie en objectifs opérationnels
Piloter le système de management de la qualité
Piloter le management des risques
Gérer l'environnement
Communiquer en interne (DRCD et AP-HP) et en externe
Contribuer à l'élaboration des réglementations françaises et européennes
Effectuer la veille stratégique et concurentielle
Gérer les relations avec les partenaires stratégiques
Réalisation
Gérer les appels à projets
Diffuser les appels d'offres
Aider l'investigateur à répondre à un appel d'offres
Expertiser scientifiquement les projets
Etudier la faisabilité des projets
Soumettre les dossiers de projets sélectionnés aux instances compétentes
Communiquer la liste des projets retenus et les saisir dans la Base Projets
Assurer la promotion ou la gestion des projets de recherche
Prendre en charge le projet retenu
Elaborer et valider les documents et les circuits
Soumettre le dossier du projet aux autorités compétentes
Autoriser le démarrage de la recherche
Instruire les projets de recherche
Réaliser les visites de mise en place
Assurer le suivi opérationnel du projet : Monitoring Suivi des inclusions Suivi du budget Suivi de l'utilisation des produits de santé
Assurer la sécurité des patients
Analyser et déclarer les EIG Réévaluer les risques (CSI) Rédiger les RAS
Mettre en œuvre et suivre les recherches
Fermer les centres
Geler les bases de données
Réaliser l'analyse statistique
Publier le rapport de recherche
Archiver les documents essentiels de la recherche
Clôturer les recherches
Participer aux projets académiques et industriels
Réceptionner le dossier de recherche
Rédiger et faire signer la convention
Instruire les projets à promotion industrielle ou académique réalisées dans les GH de l'AP-HP
Collecter les inclusions et les éléments de facturation
Effectuer la facturation
Suivre les inclusions et la facturation de ces projets
Autres processus de réalisation
Réaliser les expertises
Valoriser
Evaluer et contrôler les structures et les projets
Etablir les partenariats de recherche
Analyser un dossier Produits de Santé
Gérer les collections biologiques
Support
Gérer l'assurance qualité des recherches
Assurer la veille réglementaire
Conseiller les intervenants sur les aspects règlementaires
Gérer le système documentaire du DRCD
Réaliser des audits des recherches
Gérer les moyens informatiques
Planifier et organiser
Acquérir et implémenter
Délivrer et maintenir
Surveiller et évaluer
Gérer les moyens humains et budgétaires
Gérer le budget du DRCD
Gérer les budgets des recherches
Gérer les ressources humaines
Gérer l'économat et la logistique
Autres processus de support
Gérer les sinistres
SATISFACTION
CLIENTS
Management qualité

Pôle Partenariats institutionnels

Responsables : 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, l'Institut Pasteur, certaines écoles d'ingénieurs (Ecole polytechnique, Ecole nationale supérieure d'arts et métiers [ENSAM], Ecole supérieure de physique et de chimie industrielles de la Ville de Paris (ESPCI), Ecole Centrale, Université technologique de Compiègne (UTC), ,...) et les établissements de santé d'Ile-de-France afin de soutenir la recherche « translationnelle » 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 départements hospitalo-universitaires (DHU), les instituts fédératifs ou structures fédératives de recherche, les domaines d'intérêt majeur (DIM), les 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, 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 de l'Organisation Médicale et des relations avec les Universités (DOMU) ainsi qu'avec les directeurs en charge de la recherche au sein des groupes hospitaliers (GH).

Faits marquants en 2014

SUIVI DES REUNIONS DU COMITE DE LA RECHERCHE EN MATIERE BIOMEDICALE ET DE SANTE 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 dernières années, une force de proposition essentielle pour la mise en place de projets communs, en particulier les 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 14 novembre 2014 (La liste des membres de ce comité figure en annexe page 143).

Le comité se réunit sur convocation de son président, le Pr. Bertrand FONTAINE, 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 COMITES LOCAUX DE LA RECHERCHE BIOMEDICALE ET EN SANTE (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)	Hospitaux universitaires 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*

Le mandat des membres des CLRBS, désignés pour une période de deux ans, étant arrivé à expiration en 2013, la désignation des membres des comités renouvelés a été réalisée au cours du dernier trimestre 2013. La composition des sept CLRBS est présentée en annexe (cf. page 132).

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 DRCD a suivi l'état d'avancement du dossier et le renouvellement de ces comités. Destinataire des ordres du jour et des comptes rendus des réunions, le DRCD assure le suivi de ces comités et le lien avec le CRMBSP.

L'importance des comités locaux au sein du périmètre hospitalo-universitaire est croissante. Il s'agit des seules instances représentant les institutions du périmètre hospitalo-universitaire et dans lesquelles peuvent être traitées notamment les questions relatives à l'hébergement des unités de recherche ou à l'accueil des étudiants ainsi que le projet quinquennal universitaire ou l'évaluation AERES de l'université.

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 a encouragé 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 a été conduit à développer deux types de structures : une tumorothèque, 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 ont été 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 jusqu'en 2014 par le DRCD.

Ce soutien a été matérialisé par le fléchage des financements MERRI vers les structures certifiées ou en cours de certification et a visé à coordonner et à rassembler les activités de gestion des collections du GH au sein de structures bien identifiées en encourageant financièrement la démarche qualité. L'objectif était de maintenir la certification pour les CRB qui avaient déjà obtenu la norme AFNOR NF S96-900 et d'encourager les demandes de certification à moyen terme pour les autres structures.

En 2014, la DGOS a précisé les nouveaux critères d'attribution de la MERRI « Centres de ressources biologiques » : 1/ une seule MERRI dans laquelle les CRB et les tumorothèques sont inclus et 2/ l'éligibilité des établissements de santé bénéficiaires des crédits est uniquement conditionnée à une démarche qualité (certification ou en cours de certification).La répartition de la dotation MERRI à destination de l'ensemble des structures de conservation d'échantillons biologiques à des fins de recherche sera donc revue annuellement en fonction des nouvelles certifications auxquelles seront associés, à partir de 2015, des critères d'activité. La démarche entreprise par le DRCD dans le cadre du Plan stratégique 2010-2014a eu une forte action incitative et structurante pour l'AP-HP, elle devra être poursuivie pour que toutes les structures de conservation d'échantillons biologiques, dans chaque GH, soient certifiées en 2015. En 2014, 11 GH possèdent, un CRB certifié ou en cours de certification et 9 GH, une tumorothèque certifiée ou en cours de certification.

COORDINATION ET ANIMATION DU GROUPEMENT INTERREGIONAL 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 (GIRCI-IDF) a été signée par les 6 établissements sièges d'une DRCI en Ile-de-France (AP-HP, CH de Versailles, EPSM Sainte-Anne, Institut Gustave Roussy [IGR], Institut Curie et Hôpital Foch) et 12 établissements ayant eu une activité de recherche identifiable en 2012 (CHI de Créteil, Centre d'accueil et de soins hospitaliers de Nanterre, CH d'Orsay, CHI de Poissy, CHNO des Quinze-Vingts, Hôpitaux de Saint Maurice, Centre Chirurgical Marie Lannelongue, GH Diaconesses-Croix Saint-Simon, GH Saint Joseph, Institut Mutualiste Montsouris, CH Sud Francilien et Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild). En 2014, de nouveaux établissements sont devenus partenaires du GIRCI-IDF : CH de Melun, CH René Dubos à Pontoise, GCS Groupement hospitalier Est Francilien, GCS « Recherche et Innovation Santé Sarcelles », GCS « 3C Institut d'Oncologie Hauts de Seine Nord » et GHI Le Raincy-Montfermeil.

Le GIRCI-IDF a reçu de la DGOS, en novembre 2012, une notification de reconnaissance et de financement.

L'AP-HP est l'établissement siège du GIRCI-IDF pour le 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-IDF.

Les missions des DIRC ont été reconduites au sein des GIRCI. Elles comprennent principalement :

- la formation continue des professionnels de santé ;
- 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. Le PHRC interrégional, ouvert à l'ensemble des centres hospitaliers universitaires et non universitaires de la région Ile-de-France, doit faciliter la mise en place d'une politique de recherche entre les établissements de santé de l'interrégion Ile-de-France.

Dix membres, représentants les établissements du GIRCI-IDF, sont intégrés au sein de la Commission d'Expertise Scientifique (CES) pour l'évaluation et le suivi du PHRC interrégional.

Le Bureau de la CES est constitué de 8 membres de l'AP-HP et de 2 membres du GIRCI-IDF (hors AP-HP)

- Depuis la fin de l'année 2014, la DGOS a souhaité, en accord avec l'INCa, confier aux GIRCI le suivi, au niveau régional ou interrégional, du dispositif de soutien à l'investigation « Equipes mobiles de recherche clinique (EMRC ». Une instruction de la DGOS concernant les modalités de mise en place de cette nouvelle mission est attendue en 2015.

  En plus de ces différentes missions, le Bureau du GIRCI-IDF a mis en place plusieurs groupes de réflexion :

- *Groupe de travail « Formation – Evaluation »*

Sous la responsabilité du Pr. Philippe ROUSSELOT (DRCI du CH de Versailles), ce groupe de travail réalise un module d'*e-learning* relatif aux Bonnes pratiques cliniques (BPC), dont l'objectif est l'évaluation à distance des acquis des investigateurs. Ce module devrait être fonctionnel en 2015. Au cours de l'année 2014, les questions ont été proposées et sélectionnées par le groupe de travail, et sont en cours de validation par des experts extérieurs. Le module sera installé sur le site web du GIRCI-IDF.

Le DRCD organise depuis plusieurs années les Ateliers de formation à la recherche clinique. Cette formation est ouverte depuis 2012 à l'ensemble des membres du GIRCI-IDF.

- *Groupe de travail « Relations avec l'ARS »*

Ce groupe, piloté par les Pr. Gilles VASSAL (DRCI de l'IGR) et François DOZ (DRCI de l'Institut Curie) a initié, en 2013, des contacts avec l'ARS. Ce partenariat s'est traduit, en 2014, par la signature entre le GIRCI-IDF et l'ARS-IDF, d'un Mémorandum dont l'objet est la mise en place, en 2015, d'un Observatoire régional de la recherche clinique et de l'innovation en Ile-de-France (ORRCI-IDF). L'ORRCI-IDF aura pour objectif principal de fournir et d'analyser des informations relatives à la recherche clinique au sein de la Région, afin d'aider, en particulier, l'ARS et le GIRCI à remplir au mieux leurs missions.

- *Groupe de travail « Communication – Site Web »*

Le groupe de réflexion sur la communication associe les DRCI de l'AP-HP et de l'EPSM Sainte-Anne. Un site web spécialement dédié aux activités du GIRCI–IDF a été mis en place.

Dossiers 2015

La politique de renforcement et de développement des partenariats est appelée à croitre. Dans cette optique, plusieurs dossiers devraient être traités en 2015, pour certains dans la continuité des années précédentes :

1. affirmer le rôle du CRMBSP et des CLRBS assurant ainsi une meilleure stratégie commune en matière de recherche biomédicale avec les universités et organismes de recherche franciliens ;
2. actualiser le dispositif conventionnel entre l'AP-HP et l'Inserm pour les CIC : une convention type pour les CIC « monomodule » et pour les CIC « plurimodules » de l'AP-HP est en cours de finalisation avec les délégations régionales de l'Inserm. Ces conventions concernent le renouvellement des CIC, après leur évaluation quadriennale. Elles sont signées par les deux tutelles des CIC (Inserm et DGOS [AP-HP – DRCD]) et seront 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 plurithématiques (P), 3 en épidémiologie clinique (EC), 5 en biothérapie (BT) et 1 en innovation technologique (IT).

Localisation des modules de 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		
Hôpitaux universitaires 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, les sites dans lesquels sont implantés les CIC

3. organiser le suivi des DHU labellisés en 2011 et en 2012 ; évaluation à mi-parcours, suivi de l'appel à projets « Recherche hospitalo-universitaire (RHU) »
4. actualiser le dispositif conventionnel entre l'AP-HP et le CEA ;
5. actualiser et/ou développer le dispositif conventionnel entre l'AP-HP et les écoles d'ingénieurs,
6. développer et coordonner des actions communes au sein du GIRCI-IDF et assurer le suivi des groupes de travail;
7. organiser le suivi des Centres de recherche clinique (CRC) labellisés en 2011 ;

   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.

   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 présenter un dossier de demande de 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.

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 (hors AP-HP)	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

8. participer au suivi des trois 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 La Pitié-Salpêtrière – Charles Foix]), l'Institut de cardiométabolisme et nutrition - ICAN (Université Pierre et Marie Curie, Inserm et AP-HP [GH La 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.

9. favoriser la recherche translationnelle en développant : 1/ les interfaces entre les structures de recherche et l'hôpital : CIC, CRC et 2/ les échanges croisés de personnels : stages pour les élèves-ingénieurs au sein de structures hospitalières, postes d'accueil et contrats locaux d'interface ;

   Dans le cadre de sa politique de soutien à la recherche, l'AP-HP à lancé, en 2014, un appel à candidatures pour des contrats locaux d'interface. Ces contrats sont destinés à permettre à des chercheurs de consacrer une partie de leur temps à la recherche dans un service hospitalier de l'AP-HP en développant des projets de recherche translationnelle en lien avec les IHU ou les DHU de l'AP-HP. Ils s'adressent aux ingénieurs des grandes écoles d'ingénieurs partenaires de l'AP-HP et aux ingénieurs de recherche, chargés de recherche et directeurs de recherche des unités mixtes de recherche des organismes de recherche (EPST, Institut Pasteur) ou des équipes d'accueil (EA) des universités.

10. soutenir les démarches qualité, de certification et de structuration des centres de ressources biologiques (CRB et tumorothèques) au sein des GH ;

11. 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 qui a vocation à s'appliquer de manière générale au sein de l'AP-HP. Ces référentiels sont réalisés par l'OTT&PI en collaboration avec les pôles Affaires juridiques et Partenariats institutionnels du DRCD, la DAJ et la DEFIP de l'AP-HP.

Chiffres et données clefs 2014

1 - SUIVI DU DISPOSITIF CONVENTIONNEL ENTRE L'AP-HP ET LES ORGANISMES DE RECHERCHE OU LES ECOLES D'INGENIEURS : ACCORDS-CADRES ET CONVENTIONS PARTICULIERES

2 - EXEMPLES DE PARTENARIAT AVEC LES ORGANISMES DE RECHERCHE,

- avec l'Inserm, le CNRS, les universités : plus de 140 unités ou centres de recherche Inserm sont présents en Ile-de-France dont 66 à l'AP-HP ou dans un périmètre universitaire proche. Ces unités sont mixtes avec l'université et pour quelques-unes (5) avec le CNRS ; une dizaine d'unités CNRS, mixtes pour la majorité d'entre elles avec l'université, participent avec l'AP-HP et l'Inserm aux IFR encore en fonctionnement.
- avec le CEA, unité mixte INSERM-CEA. L'unité intègre deux antennes, l'une dans le service de radiopédiatrie de l'hôpital Necker, l'autre dans la Maison de Solenn, maison des adolescents, hôpital Cochin.
- avec l'Inra : Centre de recherche en imagerie interventionnelle (CR2I), plateforme d'expérimentation en imagerie interventionnelle animale pour la recherche et la formation

3 - SUIVI DES ACTIVITES DES STRUCTURES FEDERATIVES DE RECHERCHE

Domaines d'intérêt majeur (DIM)

La Région Île-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.

DIM en sciences du vivant en Île-de-France dont l'AP-HP est partenaire

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

Autres Groupements d'intérêt scientifique (GIS)

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

- *Centre de recherche en nutrition humaine – Île-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) et l'Inserm. 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 franciliens, 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 HOSPITALIERS DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE, CONTRATS D'INTERFACE ET POSTES D'ACCUEIL

En 2014, les 34 lauréats du dernier appel à candidatures « Contrats hospitaliers de recherche translationnelle (CHRT) » lancé en 2011 par la DGOS et Aviesan, ont terminé leur contrat à l'AP-HP, à l'issue des 3 ans prévus dans l'appel à candidatures et 43 praticiens hospitaliers de l'AP-HP ont bénéficié d'un contrat d'interface avec l'Inserm.

L'AP-HP a lancé, en 2014, un appel à candidatures pour des contrats locaux d'interface. Ces contrats, destinés à permettre à des chercheurs de développer des projets de recherche translationnelle en lien avec les IHU ou les DHU de l'AP-HP, s'inscrivent dans la continuité des anciens CI chercheurs, lancés en 2003 par la DHOS et l'Inserm, puis des CHRT de 2010 et 2011. 18 lauréats ont été sélectionnés pour un contrat local d'interface de 3 ans à l'AP-HP, 6 chercheurs du CNRS, 10 de l'Inserm, un de l'IRD et un de l'Ecole centrale.

Le suivi administratif des CI chercheurs et hospitaliers et des CHRT est assuré par le DRCD.

Depuis plusieurs années, le CNRS et le CEA proposent également en partenariat avec l'AP-HP, des postes d'accueil pour des 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. L'Institut Pasteur, en 2012, l'Ecole polytechnique et l'ENSAM en 2013, et le Labex Bio-Psy, l'ESPCI et l'UTC en 2014 se sont associés à cet appel à candidatures.

17 candidats ont été retenus à l'appel à candidatures 2014 (4 au CNRS, 6 à l'Institut Pasteur, un à l'ENSAM, 2 au CEA, un à l'ESPCI, un au Labex Bio-Psy, un à l'UTC et un à l'Ecole polytechnique). 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 entre l'AP-HP et ses partenaires. 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 du partenariat entre l'AP-HP, les organismes de recherche et les écoles d'ingénieurs.

5 - CENTRES D'INVESTIGATION BIOMEDICALE (CIB)

Les CIB représentent des programmes d'activités d'innovation et de transfert aujourd'hui regroupées 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. Les CIB ont été particulièrement sollicités en 2013 pour répondre au nouvel appel à projets intitulé « programme de recherche translationnelle en santé (PRTS) », lancé conjointement par l'ANR et la DGOS.

En 2014, plusieurs réunions recherche et innovations ont été organisées par le Pr. Patrice Debré avec l'ensemble des CIB de l'AP-HP, dont une avec MEDICEN.

Guichet des essais à promotion académique

Responsable : Elisabeth KOENIG-BERARD
Localisation : 3 avenue Victoria - 75004 PARIS

MISSIONS

Par essais à promotion académique, on entend les essais promus par d'autres centres hospitaliers que l'AP-HP (CHU, CH, CHR, CHS), les établissements de santé privés d'intérêt collectif (ESPIC), les centres de lutte contre le cancer CLCC , UNICANCER, les organismes de recherche (INSERM, ANRS, CEA, CNRS, PASTEUR) les universités, les groupes coopérateurs, les associations et divers autres promoteurs tels que : les instituts hospitalo-universitaires (IHU), l'établissement français du sang (EFS), la mairie de Paris, la caisse sociale du régime des travailleurs indépendants.

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 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 académique a été créé en 2010 au DRCD notamment pour assurer ce suivi.

Plus globalement le guichet des essais à promotion académique a pour mission de :

- Recenser les essais à promotion académique menés par les investigateurs des différents hôpitaux de l'AP –HP
- Etablir 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 38 hôpitaux de l'AP HP en collaboration avec les correspondants de recherche clinique localisés sur chaque site et rattachés aux cellules recherche des Groupes Hospitaliers
- Accélérer la signature des conventions hospitalières et donc le début effectif des essais

PRÉSENTATION

En raison du nombre important de nouveaux essais mis en place chaque année à l'AP-HP il avait été décidé au moment de la création du Guichet des essais à promotion académique d'une mise en place progressive par « vagues successives »

- En octobre 2010, la première vague de mise en place a concerné les promoteurs suivants : l'ANRS, l'INSERM, UNICANCER, les 19 CLCCs et l'EORTC ;
- En octobre 2011, la deuxième vague a été consacrée à tous les établissements de santé qu'ils soient publics ou privés : CHU, CH, CHR, CHS et ESPIC ;
- En octobre 2012, la troisième vague a concerné les promoteurs suivants Institut Pasteur, les instituts hospitalo-universitaires, l'établissement français du sang, la mairie de Paris, la caisse sociale du régime des travailleurs indépendants ;
- la dernière vague concernera les hôpitaux et universités étrangers ainsi que les groupes coopérateurs et les associations d'investigateurs .

Le guichet académique comprenait en 2014 deux équivalents temps plein : un responsable, un adjoint.

Le guichet des essais à promotion académique est l'interlocuteur privilégié des promoteurs souhaitant mettre en place un essai au sein d'un ou plusieurs hôpitaux de l'AP HP. Il exerce une fonction de coordination et de conseil auprès des correspondants de recherche clinique ; ces derniers assurent l'évaluation ou la validation des surcouts ainsi que leur facturation. Au terme de son déploiement le guichet des essais à promotion académique sera une porte d'entrée unique pour les promoteurs et également un lieu de convergence des informations sur les essais à promotion académique hors AP-HP permettant au DRCD de disposer d'une vision exhaustive de l'activité de recherche réalisée au sein de l'institution. Des indicateurs détaillés de cette activité pourront être à la disposition de la Direction de l'AP-HP et des autorités de tutelle.

Faits marquants en 2014

AUGMENTATION DU NOMBRE DE NOUVEAUX ESSAIS MIS EN PLACE A L'AP-HP PAR LES PROMOTEURS ACADEMIQUES ET INSTITUTIONNELS

En 2014 le guichet des essais à promotion académique a reçu 222 nouveaux essais, contre 206 en 2013, soit une augmentation de 8%

Pour l'année 2014, 219 conventions ont été signées, 166 concernaient des dossiers reçus en 2014 et 53 concernaient des dossiers reçus en 2013, soit une hausse de 9 % par rapport au nombre de conventions traitées en 2013.

Parallèlement une augmentation des demandes d'avenant principalement pour l'ouverture de nouveaux centres est à noter, + 45% par rapport à 2013.

SOUTIEN AU RESEAU DES CORRESPONDANTS DE RECHERCHE CLINIQUE

Les correspondants de recherche clinique sont des intervenants essentiels dans le circuit de l'élaboration des conventions, ils sont en contact avec les investigateurs, la pharmacie, les plateaux techniques et les autres services support pour toutes les questions relatives aux frais supplémentaires liés à la recherche et aux problèmes logistiques.

Le guichet académique a poursuivi, en 2014, le travail de formation, d'aide et de conseil engagé depuis sa création auprès des correspondants de recherche clinique.

Le guichet des essais à promotion académique a mis en place une analyse systématique des nouveaux protocoles reçus afin d'attirer l'attention des

correspondants de recherche clinique sur certains points critiques en terme de surcouts (absence de financement des actes de pharmaco-techniques, de fourniture des médicaments, de personnel nécessaire à la recherche) ou en terme administratif (accueil de personnel, prêt de matériel….)

RENFORCEMENT DES RELATIONS PRIVILEGIEES AVEC L'INSERM

Les relations avec l'INSERM ont été approfondies, particulièrement avec la délégation régionale (DR) VI, qui gère entre autre le secteur de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière.

Pour 2014, 20 études ont été promues par l'Inserm, dont 9 concernant la DR VI.

L'accroissement des études faisant intervenir l'Institut du Cerveau et de la Moelle dans les promotions INSERM et la grande implication du CIC de la Pitié Salpêtrière ont encouragé ce travail de rapprochement.

Dossiers prioritaires en 2015

REDUIRE LES DELAIS DE SIGNATURE

Au cours de l'année 2014, le réseau des correspondants de recherche clinique, partenaire incontournable du Guichet des essais à promotion académique a connu des mouvements de personnel avec trois groupes hospitaliers particulièrement impactés, le même phénomène a été observé du côté des promoteurs.

Il en résulte que l'objectif de réduction des délais de signature pris pour l'année 2014 n'a pu être respecté, il est cependant à noter que les délais sont restés stables. L'objectif de réduction des délais est donc reconduit pour l'année 2015.

PREPARER LA DERNIERE VAGUE DE COORDINATION

La dernière vague de coordination par le Guichet des essais à promotion académique concernera les groupes coopérateurs et les associations d'investigateurs ainsi que les promoteurs universitaires et hospitaliers étrangers. Dans le contexte du lancement du troisième plan cancer en 2014, la connaissance par le DRCD de l'ensemble des essais en oncologie menés au sein de l'AP-HP, et notamment ceux promus par les groupes coopérateurs, améliorera la visibilité de cette activité au sein de l'institution.

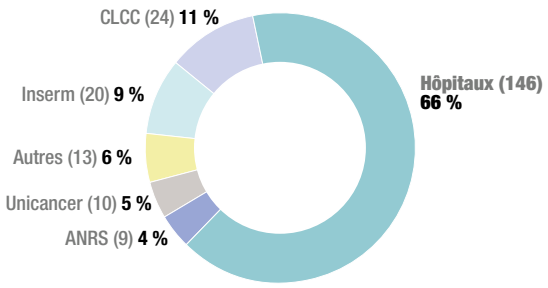
Chiffres Clefs 2014

DONNEES DU GUICHET ACADEMIQUE : NOUVEAUX ESSAIS

Durant l'année 2014 le guichet académique a réceptionné 222 nouveaux protocoles de la part de 60 promoteurs différents, correspondant à la mise en place d'études dans 498 centres et impliquant 408 investigateurs différents.

L'analyse de l'activité par type de promoteur révèle que 66% des nouveaux essais reçus (146 études 301 centres) au guichet à promotion des essais académique en 2014 étaient promus par des hôpitaux.

Répartition par type de promoteur : 222 nouveaux essais reçus en 2014



Autres : Université de Versailles - Saint-Quentin-en-Yvelines / Université de Strasbourg / Université de Bordeaux / ORS PACA UMR 912 SESSTIM / Institut Pasteur / Institut des Maladies Génétiques- IHU IMAGINE / Fondation FondaMental / Etablissement Français du Sang

Promoteurs académiques et institutionnels les plus actifs à l'AP-HP : nouveaux essais

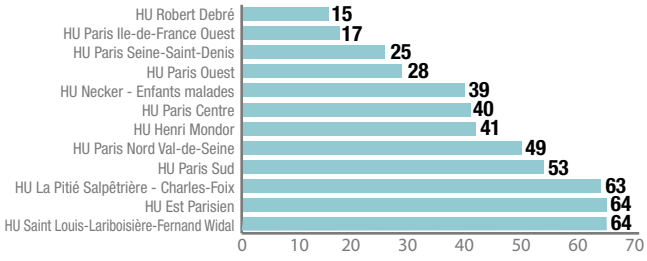
Promoteurs	Nombre d'étude	Nombre de centres	Nombre de centres
INSERM	20	33	=
CHU NANTES	15	30	=
CHU LYON	13	24	↗ 4
CHU MONTPELLIER	11	24	↗ 5
UNICANCER	10	15	↗ 6
ANRS	9	71	↘ 3
CHU TOULOUSE	9	27	↗ 3
CLCC LEON BERARD	7	17	↗ 4
CHU BESANCON	6	10	↗ 1
CHU BORDEAUX	6	13	↗ 1
CHU GRENOBLE	6	10	↗ 3
CHU LILLE	6	10	↘ 4
CHU CLERMONT FERRAND	5	6	=
CHU NIMES	5	15	↗ 1

Le Centre Hospitalier Universitaire le plus actif comme pour l'année 2014 est celui de Nantes.

Il est à noter que l'Inserm est le promoteur académique qui a ouvert le plus de centre investigateurs.

Les établissements de santé les plus actifs hors CHU étaient : la fondation Rothschild, l'hôpital Foch et le CH de Versailles.

Répartition des 498 centres investigateurs par Groupe Hospitalier : nouveaux essais



DONNEES SIGREC : 4 610 INCLUSIONS DANS LES ESSAIS ACTIFS EN 2013

L'utilisation de la base nationale SIGREC (Système d'Information et de Gestion de la Recherche et des Essais Clinique), 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 représentatives ces données ne sont pas exhaustives dans la mesure où SIGREC ne répertorie que les recherches biomédicales ou en soins courant et ne prend en compte que les établissements engagés dans ce référencement servant à l'allocation de financements des MERRI.

L'export réalisé en 2014 comptabilisant les essais en cours 2013, a permis de recenser 669 essais actifs représentant 4 610 inclusions au sein des différents hôpitaux de l'AP-HP soit 14 % du nombre total des inclusions réalisées par les promoteurs académiques hors AP-HP. La part des inclusions AP-HP dans le nombre total d'inclusion est restée stable par rapport à 2012.

Catégorie	Raison sociale	Nombre d'essais par promoteur	Nombre d'inclusions par promoteur	Nombre d'inclusions pour l'AP-HP	% d'inclusions AP-HP / nombre d'inclusions promoteur
CHU	CHU LYON	53	2239	176	8%
CHU	CHU NANTES	44	1726	166	10%
CHU	CHU LILLE	37	779	85	11%
CLCC	CLCC INSTITUT GUSTAVE ROUSSY	32	1002	38	4%
CHU	CHU BORDEAUX	27	1822	385	21%
CHU	CHU CLERMONT FERRAND	27	659	143	22%
ESPIC	HÔPITAL FOCH	26	2895	248	9%
UNICANCER	UNICANCER ex-FNLCC	26	1620	65	4%
CHU	CHU MARSEILLE	24	1645	187	11%
CHU	CHU BREST	22	1196	204	17%
CHU	CHU RENNES	20	466	38	8%
CHU	CHU TOULOUSE	20	946	55	6%
CHU	CHU ROUEN	19	272	48	18%
CHU	CHU BESANCON	18	1924	505	26%
CHU	CHU SAINT ETIENNE	18	223	14	6%
CHU	CHU MONTPELLIER	17	799	109	14%
CHU	CHU POITIERS	17	2637	401	15%
CHU	CHU DIJON	15	825	101	12%
CHU	CHU NICE	15	168	12	7%
CHU	CHU TOURS	15	898	123	14%
CHU	CHU ANGERS	14	588	111	19%
CLCC	CLCC LEON BERARD	13	167	18	11%
CHU	CHU GRENOBLE	12	463	150	32%
CHU	CHU NIMES	11	471	22	5%
CHU	CHU STRASBOURG	11	100	16	16%
CHU	CHU LIMOGE	10	294	29	10%
CLCC	CLCC INSTITUT CURIE	10	483	27	6%
CLCC	CLCC OCSAR LAMBRET	9	270	2	1%
CHU	CHU AMIENS	8	75	19	25%
CHU	CHU NANCY	8	222	22	10%
CLCC	CLCC RENE GAUDUCHEAU	8	677	27	4%
CHU	CHU REIMS	7	220	28	13%
CH	CH VERSAILLES	6	134	4	3%
CHU	CHU CAEN	6	1543	762	49%
CLCC	CLCC INSTITUT BERGONIÉ	6	31	3	10%
CLCC	CLCC PAUL LAMARQUE	5	552	6	1%
CH	CENTRE HOSPITALIER INTERCOMMUNAL DE CRETEIL	4	10	0	0%
ESPIC	CENTRE CHIRURGICAL MARIE LANNELONGUE	3	132	0	0%
CLCC	CLCC CLAUDIUS REGAUD	3	45	0	0%
CLCC	CLCC EUGÈNE MARQUIS	3	24	6	25%
CLCC	CLCC FRANÇOIS BACLESSE	3	29	15	52%
CLCC	CLCC HENRI-BECQUEREL	3	39	0	0%
CLCC	CLCC GEORGES FRANCOIS LECLERC - DIJON	3	113	2	2%
CH	CH ORLEANS	2	13	3	23%
CLCC	CLCC PAUL PAPIN - ANGERS	2	8	0	0%
CH	CH RENE DUBOS	1	11	1	9%
CHU	CHU REUNION	1	13	4	31%
CLCC	CLCC INSTITUT PAOLI CALMETTES	1	182	3	2%
ESP	FONDATION ROTHSCHILD	1	198	126	64%
CH	CH AGEN	1	32	1	3%
CH	CH LA ROCHE SUR YON	1	744	96	13%
CLCC	CLCC ALEXSI VAUTRIN - NANCY	1	28	4	14%
	TOTAL	669	**32652**	**4610**	**14%**

EVOLUTION DE L'ACTIVITE ENTRE 2013 ET 2014

	2013		2014	
	conven-tions signées	avenants signés	conven-tions signées	avenants signés
ANRS	8	14	7	12
CHU / CH	138	42	158	69
INSERM	18	3	21	1
UNICANCER + EORTC	7	7	8	8
CLCC	24	5	11	10
AUTRES	6	1	14	5
TOTAL	**201**	**72**	**219**	**105**

Autres : Université de Versailles - Saint-Quentin-en-Yvelines / Université de Strasbourg / Université de Bordeaux / ORS PACA UMR 912 SESSTIM / Institut Pasteur / Institut des Maladies Génétiques- IHU IMAGINE / Fondation FondaMental / Etablissement Français du Sang

hôpitaux = CHU/CH / Fondation Rothschild / Fondation LENVAL / maison médicale Jeanne Garnier

NOMBRE DE DOSSIERS TRAITES

2013	2014
72 avenants signés	105 avenants signés
206 nouveaux dossiers (dont 146 conventions signées)	222 nouveaux dossiers (dont 166 conventions signées)
55 conventions signées années antérieures	53 conventions signées années antérieures
333 dossiers traités	**380 dossiers traités**

Guichet des essais à promotion industrielle

Responsable : Frédéric PETIT
Localisation : Hôpital Saint-Louis

MISSIONS

Harmoniser et négocier avec les promoteurs industriels les surcoûts des établissements de l'AP-HP : les surcoûts hospitaliers 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 réalisées dans le cadre des protocoles qui dépassent le coût du traitement usuel du patient et qui résultent spécifiquement du protocole de recherche.

Proposer une convention de surcoûts unique, (incluant ou non la prestation d'investigation cliniques des praticiens, puis l'incitation financière à l'inclusion depuis l'instauration du « Contrat 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 (et, le cas échéant les prestations d'investigation clinique) : 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 (et, le cas échéant les prestations d'investigation clinique).

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 Groupes Hospitaliers 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 services cliniques, des pharmacies et des plateaux médico-techniques. Ils assurent, en lien avec leur Direction des Finances, la gestion des prestations d'investigation clinique des médecins, et de l'incitation financière à l'inclusion.

Etre référent dans le périmètre du GIRCI Île-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'information et assure des fonctions support auprès des établissements du GIRCI avec lesquels il établit des liens privilégiés et adaptés à chaque structure.

PRÉSENTATION

Responsable : Frédéric PETIT

Organisation de l'équipe :

> Nadira BOUSELOUA, Anissa DJELILI, Marie-Claude GUILLEMINOT :

- Réception des dossiers ;
- Vérifications technico-règlementaires ;
- 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 à respecter conformément aux démarches nationales applicables (CeNGEPS, puis instruction ministérielle Contrat Unique);
- Rédaction des conventions de surcoûts et de leurs avenants conformément aux démarches nationales applicables (CeNGEPS, puis instruction ministérielle Contrat Unique);
- Signature des conventions par la direction du DRCD, les promoteurs industriels et les praticiens ;
- Diffusion des conventions et avenants signés

> Rosa CARVALHO, Alexandra LIMOL :

- Recueil des informations nécessaires à la facturation des surcoûts et des prestations d'investigation clinique ;
- Validation des données par les établissements de l'AP-HP 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 règlementaire de 15 ans.

Par ailleurs, le Guichet des essais à promotion industrielle anime et coordonne le réseau des correspondants de recherche clinique (CRC) dont il assure la formation initiale et la formation continue. Ce réseau est composé de 35 personnes sollicitées régulièrement selon des procédures établies.

Faits marquants en 2014

L'activité du Guichet des essais à promotion industrielle a été fragilisée en 2014, du fait du renouvellement du tiers de l'équipe, générant des délais de contractualisation importants et une diminution des recettes au titre des surcoûts hospitaliers facturés.

EXTENSION DE LA MISE EN ŒUVRE DE LA PHASE PILOTE D'INTÉGRATION DE LA PRESTATION D'INVESTIGATION DES MÉDECINS INVESTIGATEURS DANS LES CONVENTIONS DE SURCOÛTS HOSPITALIERS

Une phase « pilote » de mise en œuvre d'une convention intégrant la prestation d'investigation clinique (permettant la gestion par les Groupes Hospitaliers des sommes résultant de la prestation d'investigation des investigateurs) a été lancée au mois d'avril 2013 sur trois Groupes Hospitaliers : Hôpitaux Universitaires Est Parisien, Hôpitaux Universitaires Paris Ouest et Hôpitaux Universitaires Paris Sud. Celle-ci a été étendue en janvier 2014 aux Hôpitaux Universitaires Paris Centre et aux Hôpitaux Universitaires Paris Nord Val de Seine.

Cette phase « pilote » a pris fin en juin 2014 avec la mise en place du "Contrat Unique" par les pouvoirs publics.

MISE EN APPLICATION DE L'INSTRUCTION N°DGOS/ PF4/2014/195 DU 17 JUIN 2014 RELATIVE À LA MISE EN PLACE D'UN CONTRAT UNIQUE POUR LES RECHERCHES BIOMÉDICALES À PROMOTION INDUSTRIELLE

Cette instruction s'inscrit dans le cadre de la mesure 19 du contrat stratégique de filière Industries et Technologies de Santé signé le 5 juillet 2013.

Cette instruction instaure un « contrat unique », destiné à faciliter et accélérer la mise en place des recherches biomédicales à promotion industrielle au sein des établissements publics de santé.

Ce contrat est dit « unique » dans la mesure où un établissement de santé « coordonnateur » négocie le montant des surcoûts hospitaliers avec le promoteur (en association avec l'investigateur) à l'aide d'une grille tarifaire dont les montants sont fixés par l'instruction. Cette évaluation financière s'impose ensuite en l'état et sans réévaluation aux autres établissements publics de santé participant à l'essai clinique (« établissement associé »).

Ce contrat est également dit « unique » dans la mesure où un seul document contractuel peut être établi, prévoyant :

- d'une part, le remboursement des frais supplémentaires induits par la conduite de la recherche (« surcoûts hospitaliers »),
- d'autre part, de façon optionnelle, le versement ou non par le promoteur de sommes correspondant à l'« expertise médicale » des praticiens (« honoraires », lorsqu'ils sont perçus à titre personnel par le praticien), dite l'incitation financière à l'inclusion (IFI). Ces sommes n'ont pas vocation à compenser des dépenses assumées par l'établissement, mais à générer des moyens supplémentaires, pour favoriser l'aide à l'investigation. Elles doivent par ailleurs faire l'objet d'un suivi pour garantir une utilisation au bénéfice de l'investigateur/ service/pôle.

La mise en œuvre de ce dispositif au sein de l'AP-HP, permettant de garantir le « fléchage » de l'IFI au bénéfice de l'investigateur nécessitait des travaux importants, menés par le DRCD, la DEFIP et les directeurs en charge de la recherche des GH. Ces travaux ont permis la création d'un mode de gestion spécifiquement adapté, dit « RAF IFI ».

Le Guichet des essais à promotion industrielle assure la contractualisation dans le cadre du Contrat Unique (évaluation des surcoûts, …).

La facturation des surcoûts et de l'IFI dans le cadre du contrat Unique est assurée par les cellules recherche des GH, qui perçoivent, gèrent et assurent un suivi des recettes liées à l'IFI et des dépenses afférentes.

Le déploiement du contrat unique nécessite une phase d'appropriation par les différents acteurs qui a débutée en septembre 2014 et perdurera en 2015. En 2014, 17 contrats uniques ont été signés.

EVALUATION DES SURCOÛTS ET CONTRACTUALISATION AVEC LES PROMOTEURS INDUSTRIELS

> **File active :** en 2014, 1 436 essais à promotion industrielle (dont 465 de phases I/II), étaient en cours à l'AP-HP. Au travers de ces essais, l'AP-HP collabore avec 352 promoteurs[2]. Ces essais impliquaient 2 284 centres recruteurs[1] de l'AP-HP.

> 329 **nouveaux essais** ont été enregistrés de 148 promoteurs[2] et 61 CRO (Contract Research Organization) pour lesquels une convention de surcoûts hospitaliers a été établie par le Guichet des essais à promotion industrielle.
Le nombre de dossiers reçus en 2014 est sensiblement équivalent à 2013.

> **Coordination :** l'investigateur coordonnateur appartient à l'AP-HP pour 184 d'entre eux (56%).

> 179 **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.

FACTURATION DES SURCOÛTS HOSPITALIERS

> **312 essais** ont été **clôturés** administrativement au niveau du Guichet des essais à promotion industrielle en 2014, pour lesquels l'intégralité des surcoûts dus par les promoteurs a été facturée pour 693 centres ayant inclus un total de 3 848 patients sur la totalité des études concernées.

> il est à noter que le nombre de patients attendus sur ces centres était d'un total de 5908, soit un **taux d'inclusion moyen de 64%** et médian de 40%, 30% des centres ayant été clôturés sans inclusion ;

> **867 titres de recettes** ont été saisis ;

> le **montant** de la **facturation** des surcoûts effectuée en 2014 est de **6,1 millions €**.

Dossiers prioritaires en 2015

> Poursuivre la mise en œuvre du Contrat Unique au sein de l'AP-HP en veillant au respect des délais de contractualisation fixés par l'instruction ministérielle ;

> Résorber le retard accumulé en 2014 ;

> Retrouver un niveau de facturation des surcoûts hospitaliers équivalent à ceux de 2012/2013.

> Continuer l'amélioration de l'évaluation exhaustive des surcoûts prévisionnels engendrés par les essais industriels, en particulier lorsque l'AP-HP est établissement coordonnateur.

> Assurer la représentation de l'AP-HP au sein des groupes de travail mis en place entre les DRCI des CHU portant sur la recherche clinique industrielle (en vue de l'adaptation du Contrat Unique notamment).

Actions orientées GIRCI

Le Guichet des essais à promotion industrielle assure un rôle de référent et de structure ressource, disponible pour les établissements avec lesquels il a établit 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

1. Centre recruteur : centre incluant des patients déclarés à l'ANSM, donc uniquement sur les études interventionnelles. Il est comptabilisé un centre par service et par étude. Ainsi, si un même service participe à deux études, deux centres sont comptabilisés. Autrement dit, si un essai est suivi par deux investigateurs dans le même service, il est comptabilisé un centre recruteur. Si deux essais sont suivis par un ou deux investigateurs dans le même service, il est alors comptabilisé deux centres.
2. Promoteurs regroupés par maison mère.

National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, le Centre Chirurgical Marie Lannelongue, la Fondation Rothschild, l'Institut Mutualiste Montsouris, l'Hôpital Foch, le Centre Hospitalier Sainte-Anne, le Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, les Hôpitaux de Saint-Maurice, le Centre Hospitalier Sud-Essonne, le Centre Hospitalier d'Argenteuil), ainsi qu'avec la FEHAP (Fédération des Etablissements Hospitaliers et d'Aide à la Personne). Après une phase de construction du réseau des correspondants recherche des établissements du GIRCI, le rôle du Guichet des essais à promotion industrielle se manifeste à présent principalement par des demandes d'expertise formulées par les établissements du GIRCI.

Chiffres clefs

En 2014, **1 436 essais à promotion industrielle** (dont 465 phases I/II) étaient en cours à l'AP-HP (1 452 dont 469 de phases I/II en 2013).

L'AP-HP collabore avec **352 promoteurs²** au travers de ces essais (252 en 2009, 264 en 2010, 270 en 2011, 303 en 2012, 329 en 2013).

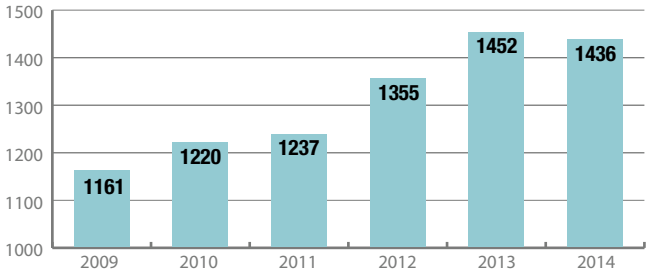
329 nouveaux essais à promotion industrielle ont démarrés en 2014 (435 en 2013), impliquant 610 centres.

2 284 centres recruteurs actifs en 2014 (2 358 en 2013, 2 392 en 2012, 2 399 en 2011, 2 524 en 2010, 2 490 en 2009).

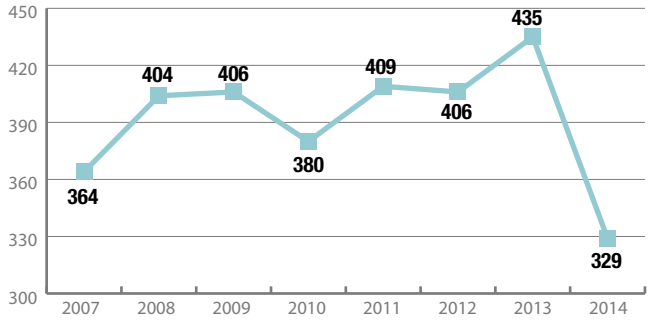
En 2014, 17 contrats uniques ont été signés.

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

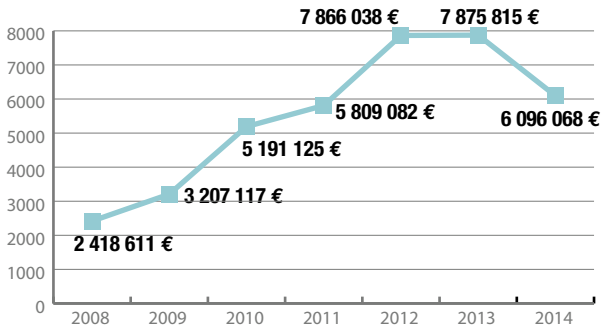
Evolution du nombre d'essais à promotion industrielle actifs en cours



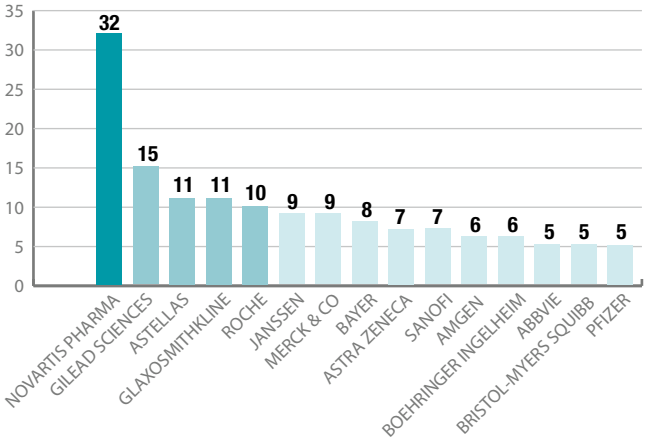
Nouveaux essais industriels mis en œuvre à l'AP-HP



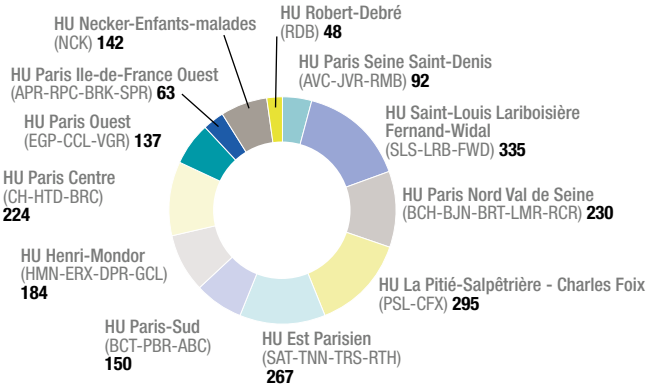
Facturation des surcoûts aux industriels



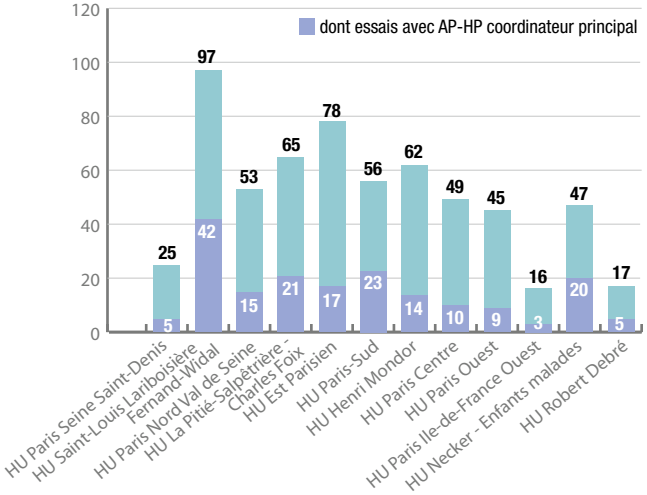
Les principaux promoteurs industriels à l'AP-HP (nombre de nouveaux essais reçus en 2014)



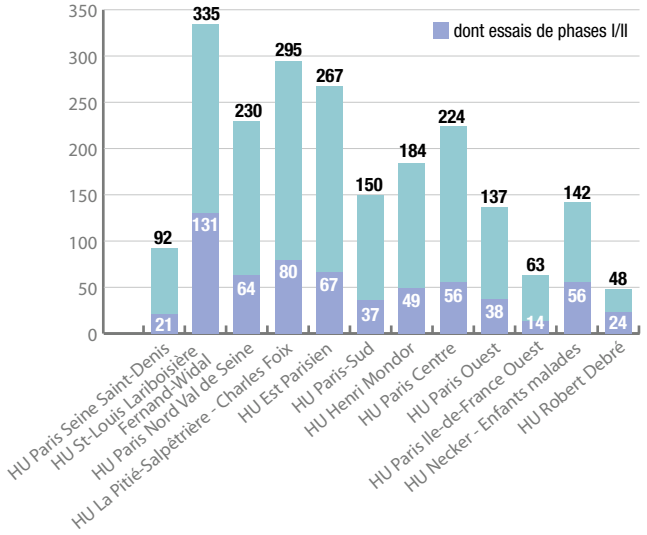
Nombre d'essais actifs en 2014, à promotion industrielle, par GH



Nombre de nouveaux essais à promotion industrielle en 2014, par GH (Classement par nombre d'essais avec AP-HP coordinateur principal décroissant)



Nombre d'essais à promotion industrielle en cours durant l'année 2014, par GH (Classement par nombre d'essais de phase I/II)



Groupe hospitalier	Nombre d'essais actifs en 2014	Nombre de nouveaux essais démarrés en 2014 par GH*	Centres recruteurs[1] actifs[2]	Promo-teurs[3] actifs[2]	Surcoûts facturés	10 Disciplines les plus fréquentes
Hôpitaux Universitaires Paris-Seine-Saint-Denis (AVC-JVR-RMB)	92	25	97	43	105 260 €	1) Oncologie 2) Virologie 3) Pneumologie 4) Dermatologie 5) Rhumatologie 6) Cardiologie 7) Hépato Gastro Entérologie 8) Hématologie 9) Ophtalmologie 10) Médecine Interne
Hôpitaux Universitaires Saint-Louis Lariboisière Fernand-Widal (SLS-LRB-FWD)	335	97	361	94	1 183 920 €	1) Oncologie 2) Virologie 3) Cardiologie 4) Dermatologie 5) Hépato Gastro Entérologie 6) Hématologie 7) Ophtalmologie 8) Gérontologie 9) Rhumatologie 10) Neurologie
Hôpitaux Universitaires Paris Nord Val de Seine (BCH-BJN-BRT-LMR-RCR)	230	53	240	85	431 241 €	1) Virologie 2) Oncologie 3) Cardiologie 4) Hépato Gastro Entérologie 5) Pneumologie 6) Métabolisme Nutrition 7) Dermatologie 8) Rhumatologie 9) Ophtalmologie 10) Immunologie
Hôpitaux Universitaires La Pitié-Salpêtrière Charles Foix (PSL-CFX)	295	65	306	105	1 138 842 €	1) Oncologie 2) Virologie 3) Neurologie 4) Cardiologie 5) Métabolisme, Nutrition 6) Gérontologie 7) Rhumatologie 8) Médecine Interne 9) Immunologie 10) Pneumologie
Hôpitaux Universitaires Est Parisien (SAT-TNN-TRS-RTH)	267	78	291	84	729 167 €	1) Oncologie 2) Virologie 3) Hépato Gastro Entérologie 4) Pédiatrie 5) Cardiologie 6) Neurologie 7) Rhumatologie 8) Dermatologie 9) Pneumologie 10) Hématologie
Hôpitaux Universitaires Paris-Sud (BCT-PBR-ABC)	150	56	152	63	446 337 €	1) Virologie 2) Pneumologie 3) Pédiatrie 4) Oncologie 5) Hématologie 6) Neurologie 7) Ophtalmologie 8) Néphrologie 9) Rhumatologie 10) Endocrinologie
Hôpitaux Universitaires Henri-Mondor (HMN-ERX-DPR-GCL)	184	62	188	65	614 555 €	1) Oncologie 2) Virologie 3) Cardiologie 4) Neurologie 5) Néphrologie 6) Hématologie 7) Hépato Gastro Entérologie 8) Pneumologie 9) Rhumatologie 10) Dermatologie
Hôpitaux Universitaires Paris Centre (CCH-HTD-BRC)	224	49	237	71	750 669 €	1) Oncologie 2) Virologie 3) Rhumatologie 4) Pneumologie 5) Gérontologie 6) Cardiologie 7) Ophtalmologie 8) Hépato Gastro Entérologie 9) Médecine Interne 10) Immunologie
Hôpitaux Universitaires Paris Ouest (EGP-CCL-VGR)	137	45	143	78	153 424 €	1) Oncologie 2) Cardiologie 3) Pathologie Vasculaire 4) Métabolisme, Nutrition 5) Pneumologie 6) Génétique 7) Virologie 8) Endocrinologie 9) Oto Rhino Laryngologie 10) Radiologie et Imagerie
Hôpitaux Universitaires Paris Ile-de-France Ouest (APR-RPC-BRK-SPR)	63	16	63	35	79 580 €	1) Oncologie 2) Neurologie 3)Cardiologie 4) Pédiatrie 5) Virologie 6) Génétique 7) Rhumatologie 8) Métabolisme, Nutrition 9) Ophtalmologie 10) Urologie
Hôpitaux Universitaires Necker-Enfants-malades (NCK)	142	47	146	60	377 885 €	1) Pédiatrie 2) Oncologie 3) Néphrologie 4) Hématologie 5) Dermatologie 6) Virologie 7) Génétique 8) Allergologie 9) Néonatologie 10) Pneumologie
Hôpital Universitaire Robert-Debré (RDB)	48	17	60	31	85 184 €	1) Pédiatrie 2) Néonatologie 3) Néphrologie 4) Oncologie 5) Virologie

* 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.

Office du transfert de technologie et **des partenariats industriels**

(OTT&PI)

Responsable : Dr Florence GHRENASSIA
Adjointe : Anne-Florence FAY

MISSIONS

> Proposer et finaliser les axes de politique générale de l'AP-HP en matière de valorisation, de modèle d'entreprise (d'affaires) et des 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 et négocier les droits de propriété intellectuelle, les licences, les contrats d'accès aux données, résultats ou échantillons biologiques de l'AP-HP

> Développer le potentiel innovant et les produits de niche de l'Établissement Pharmaceutique de l'AP-HP (AGEPS) :
- développer les partenariats industriels permettant le lancement de molécules AGEPS stratégiques
- développer de nouveaux marchés internationaux par le biais de partenariats industriels

> Sensibiliser et former aux règles et enjeux de la protection de l'innovation :
- formations, colloques, réunions d'information, de sensibilisation et de formation des équipes aux enjeux de la propriété intellectuelle et la protection de l'innovation (Internes, écoles doctorales, directeurs des soins, FMC, CFTA, EHESP, etc.)

> 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, leurs bases de données, leurs collections biologiques dans des programmes de recherche ou des partenariats industriels de R&D

> Soutenir la création d'entreprises issues de l'AP-HP :
- accompagnement des porteurs de projets dans la création, notamment par la présentation de leur entreprise aux incubateurs partenaires de l'AP-HP, (Paris Biotech Santé, Agoranov, Genopole) et à des financeurs (Banques, Bpifrance, VCs, Business angels). Soutien logistique et juridique (propriété industrielle, licences et sous licences, dossiers de candidature pour financements institutionnels : aides et concours, Bpifrance (ex. OSEO), ministères, ANR, collectivités territoriales,…), orientation vers les pépinières et bioparks en fin d'incubation
- 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

> 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 et monter des programmes de recherche collaborative (ANR, FUI, , Horizon 2020, IMI, Bpifrance...)

> 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

> Animer la Commission Valorisation de l'Innovation Hospitalière du Réseau C.U.R.I.E. qui comprend le réseau national Hôpital Tech Transfert, regroupant toutes les structures hospitalières de transfert de technologie des CHU et des GIRCI de France

> Contribuer aux travaux et projets de COVALLIANCE (Structures de valorisation des membres de l'alliance AVIESAN)

> Suivre et proposer des adaptations lors de l'évolution des textes législatifs en matière de valorisation (groupes de réflexion ministériels, Réseau CURIE)

PRÉSENTATION

Structure de valorisation unique centralisée pour tous les hôpitaux de l'AP-HP, l'OTT&PI est chargé de la détection, la protection et le transfert industriel des innovations issues des services et équipes cliniques ou de recherche de l'AP-HP. Guichet unique pour la mise en place de partenariats industriels pour les programmes de R&D et d'accès aux ressources, expertises et innovations issues de l'AP-HP.

L'AP-HP fédère les initiatives de ses personnels et renforce ses collaborations avec le monde industriel dont elle partage le défi de compétitivité. Le premier Centre Hospitalo-Universitaire d'Europe 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.

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 projets de R&D, d'innovations en soins, en recherche, en prise en charge et en accueil des patients sont des atouts pour être reconnus internationalement par le biais de publications scientifiques internationales.

Les professionnels de l'AP-HP recherchant des partenaires industriels pour le développement de leurs projets, les industriels recherchant des experts et équipes internationales disponibles pour travailler leurs projets de R&D, la mise en place des partenariats actifs de recherche et développement, des projets de recherche translationnelle, des essais cliniques ou l'accès à des collections biologiques ou des bases de données uniques. L'OTT&PI est la structure dédiée au montage des accords pour le développement des projets concernant les professionnels.

Une expertise de plusieurs années et des résultats probants en nombre de licences, créations d'entreprise et revenus de licences, dans la valorisation d'innovations brevetées issues du soin et de la recherche clinique permettant la mise sur le marché de médicaments ou de dispositifs médicaux attendus à très court terme.

L'OTT&PI apporte ses 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 nouveaux traitements ou dispositifs médicaux destinés à améliorer la qualité des soins pour les patients.

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 « from bed to bed » (« du lit du patient au lit du patient »).

La densité, la richesse, la qualité et le volume des données cliniques détenues par l'AP-HP couplées à des collections d'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 expertises de l'OTT&PI recouvrent le processus complet de la détection de l'innovation à son transfert industriel : Propriété intellectuelle, business développement, connaissance du tissu industriel et des stratégies d'entreprise et de filières, réseaux régionaux et internationaux de partenariats financiers, industriels et académiques, privés et publics.

Les technologies transférées sont issues de thématiques variées : molécules innovantes ou orphelines, biotechnologies, diagnostic, biomatériaux, dispositifs médicaux, thérapies cellulaires et géniques, etc.

L'intérêt de nouveaux brevets portant sur des médicaments, nouvelles indications de médicaments anciens, médicaments orphelins, nouveaux marqueurs de réponse thérapeutique, signatures pathologiques, tests diagnostiques, nouveaux outils de chirurgie créés en fonction d'un besoin précis, matériels médicaux de soin ou de confort issus de l'hôpital public est devenu un enjeu majeur de compétitivité.

L'OTT&PI participe à l'évaluation du projet et met en œuvre la protection adaptée de l'innovation : via brevet, savoir-faire (protégé par la confidentialité) ou logiciel.

La valorisation des innovations par l'OTT&PI a permis la création de 65 jeunes entreprises sur la base d'innovations brevetées par l'AP-HP et ses partenaires.

L'OTT&PI intervient en collaboration avec l'Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP (AGEPS) pour valoriser le potentiel d'innovation en apportant son expertise en stratégie de valorisation : propriété industrielle, définition des business models et des étapes de développement du projet innovant : maturation, programme de recherche et développement, recherche de financements et de partenaires extérieurs. La finalité du contrat de partenariat ou de transfert est la mise sur le marché des produits AGEPS et leur distribution aux patients, en France comme à l'international.

Sur ces bases et dans le respect de la Charte des Partenariats Industriels de l'AP-HP, l'OTT&PI recherche des partenaires industriels, engage les négociations contractuelles et finalise les contrats de licence d'exploitation.

Faits marquants en 2014

PROGRESSION DES ACTIVITÉS DE L'OTT&PI - PÔLE VALORISATION ET TRANSFERT DU DRCD

Dans le cadre du plan de développement 2012-2015 pour les activités de valorisation et de transfert au sein de l'AP-HP, l'année 2014 s'est caractérisée par une augmentation des recettes de valorisation et du portefeuille d'innovation et de partenariats.

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

Accompagnement de projets emblématiques impliquant des équipes de l'AP-HP (ANR, FUI, Bpifrance), mise en place des consortiums avec les industriels.

PROJETS ISSUS DES INVESTISSEMENTS D'AVENIR

- 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.
- Négociations des conventions de valorisation avec les Instituts Hospitalo Universitaires IMAGINE et ICAN
- Accompagnement des DHU pour la première vague de l'appel à projets «Recherche hospitalo-universitaire» lancé dans le cadre du programme «Investissements d'avenir»

CONVENTIONS CADRE PARTENARIATS INSTITUTIONNELS

- Signature du partenariat Institut Pasteur/AP-HP : 4 avril 2014
- Participation au nouveau Comité Science et Innovation de Genopole
- Participation aux travaux et contrats du réseau Bio collections

MISE EN PLACE D'UN NOUVEAU PARTENARIAT AVEC INSERM TRANSFERT, RÉGULARISATION DES COPROPRIÉTÉS ET DES RÈGLES DE MAITRISE D'OUVRAGE

Pour l'AP-HP et Inserm Transfert, c'est la mise en place d'un nouveau cadre de travail qui aura marqué l'année 2014. Partenaire majeur de la valorisation des équipes mixtes recherche, l'Inserm est impliqué dans une part importante des brevets des médecins/pharmaciens de l'AP-HP. Depuis septembre 2014, la régularisation de la copropriété de l'AP-HP est intervenue sur plus de 270 portefeuilles de brevets.

La définition de maître d'œuvre unique plus fluide, la transparence du suivi des portefeuilles pour les inventeurs et une gestion simplifiée des copropriétés grâce au travail mené au sein de Covalliance, va désormais permettre de gagner en lisibilité et en succès de transfert vis-à-vis de partenaires industriels.

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, AGORANOV, pépinière d'entreprises Cochin.
- Participation aux comités de sélection de la pépinière / Incubateur Cancer Campus et de la 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.

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 Île-de-France.

Présentation de projets d'entreprises innovantes issues de l'AP-HP au Concours national de la création d'entreprises innovantes, ILab (BPIFrance/ ministère de la recherche) et Tremplin pour les entreprises des étudiants entrepreneurs (internes et externes).

Présentation de projets d'entreprises innovantes issues de l'AP-HP aux Prix de l'Innovation de la Ville de Paris.

APINNOV 2014

APinnov, les rencontres d'affaires de l'AP-HP organisées chaque année

depuis 2003, permettent la mise en relation directe des porteurs de projets avec les industriels et acteurs de la Santé. La 11ème édition, qui s'est tenue le 16 juin 2014 en partenariat avec la CCIP, l'INPI et Bpifrance. Avec plus de 750 participants dont 293 industriels et 69 représentants de structures de soutien à l'innovation et 125 rendez-vous d'affaires programmés pour les 67 projets présentés se sont tenus tout au long de l'après-midi, a définitivement établi le dynamisme de l'AP-HP en matière de valorisation des innovations hospitalières.

Le Village APinnov a accueilli 20 partenaires au sein d'espaces de rencontres pour répondre aux porteurs de projets et leur présenter leurs activités et offres de services.

Workshop Médecins & Pharmaciens connectés

Organisé en partenariat avec CAP DIGITAL, SYSTEMATIC & MEDICEN PARIS REGION, il portait sur la démonstration de produits ou services innovants au service de la relation Médecin, Pharmacien/patient(s). Entreprises, startups, laboratoires et écoles (design, ingénieurs, management) ont présenté un produit ou un service e-santé innovant destiné à améliorer la relation médecin/patient sur le point d'être industrialisé (prototypes opérationnels) ou déjà sur le marché.

Workshop Biologie Innovante

Organisé en partenariat avec le pôle MEDICEN PARIS REGION. Présentation de l'AP-HP sur les modalités de collaboration, présentation par le SIDIV (Syndicat de l'Industrie du Diagnostic In Vitro qui fédère la majorité des acteurs du diagnostic in vitro) des attentes des industriels du diagnostic. Présentation de plateformes de biologie innovantes AP-HP.

MISE EN PLACE DES PARTENARIATS AVEC LES SATT, NOUVEAUX ACTEURS DE VALORISATION ET DE MATURATION

La première convention des SATT a eu lieu en automne 2014, il y a désormais une professionnalisation du transfert de technologie universitaire en France, un maillage complet du territoire en lien avec les Offices de transfert de technologie des organismes de recherche et des CHU qui va permettre de donner toutes leurs chances de maturation aux innovations issues de la recherche publique.

Le renforcement des liens entre les acteurs du transfert de technologie sur le territoire de l'AP-HP, l'articulation en efficacité avec Inserm Transfert et les 3 SATT franciliennes (Lutech, IdFInnov et Paris Saclay) va permettre la maturation des projets dans un souci d'accélérer le transfert. Un partenariat a été formalisé avec la SATT Lutech, ceux avec IdFInnov et Paris Saclay sont en cours de finalisation.

MISE EN PLACE DE CHARTES ET RÉFÉRENTIELS

- Diffusion de la 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.
- Publication du Guide du porteur de projets innovants à l'AP-HP et du livret « Monter des partenariats industriels à l'AP-HP avec les DHU ».
- Diffusion de référentiels et procédures sur les partenariats, la valorisation des ressources biologiques, la valorisation des bases de données/système d'information, la valorisation des productions audiovisuelles, images.

FORMATIONS PROFESSIONNELLES ET ENCADREMENT D'ÉTUDIANTS

Formations et réunions de sensibilisation professionnelles à la valorisation et aux enjeux des partenariats industriels de R&D

- Organisées par l'OTT&PI faisant intervenir personnalités extérieures : formation médicale continue (FMC) / AP-HP (deux sessions annuelles) ; formations CFTA / AP-HP.
- Formation Ateliers de la recherche clinique du DRCD ; séminaire d'accueil des personnels de recherche à l'AP-HP (DRCD – AP-HP).
- Formations dans le cadre des Instituts de formations en soins infirmiers de l'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)
- DIU FIEC (Université Paris Diderot) ; DIU FARC TEC / Licence Pro Recherche clinique (Université Pierre et Marie Curie)
- Formation continue « Recherche biomédicale à l'hôpital : enjeux et pratiques » (École des hautes études en santé publique)
- DIU de Gérontechnologies Charles Foix (Université Pierre et Marie Curie) ; formation Valorisation et Transfert de technologie (dernière année école d'ingénieurs Sup'Biotech Paris)

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 en valorisation :

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 ; Master de valorisation de l'Université de Caen.

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 stratégique de R&D, Commissions DAS (domaines d'action stratégique)
- 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 284 M€) au cours de la période 2005-2013. Des équipes de l'AP-HP sont impliquées dans plus d'une vingtaine de projets, représentant des subventions d'un montant total de 8,4 M€ attribués directement aux hôpitaux de l'AP HP participant à ces recherches. En 2014, 13 projets collaboratifs ont été labellisés par MEDICEN et 7 ont déjà été financés à hauteur de 19,8 M€ par le Fonds unique interministériel (FUI) et Bpifrance. 4 de ces projets impliquent des équipes de l'AP-HP.

CONTRIBUTION À LA CRÉATION ET PARTICIPATION ACTIVE À LA COMMISSION TIC & SANTÉ (MEDICEN PARIS RÉGION, CAP DIGITAL ET SYSTEMATIC)

Initiative de collaboration unique en France entre pôles de compétitivité et clusters pour identifier les synergies et mutualiser les efforts dans le domaine des technologies connectées et numériques en santé

- Organiser et faciliter les relations qualifiées entre acteurs en vue de stimuler les opportunités pour accélérer le développement de cette filière industrielle

- Développer l'attractivité du savoir-faire et de l'écosystème francilien d'innovation en e-santé
- Densifier les relations Start-up, TPE, PME, ETI & Grands-Groupes pour catalyser l'émergence de projets collaboratifs public-privé et ainsi l'accès aux financements
- Etre force de proposition auprès des tutelles et des organismes règlementaires et d'accès au marché

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 les 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 et des 5 domaines de valorisation stratégique (DVS)[1]. Participation aux groupes de réflexion sur le montage des DVS puis aux comités de pilotage des DVS créés. Lien avec les autres CHU pour définir la représentation hospitalière dans ces groupes. Création du DVS «dispositifs médicaux» labellisé par AVIESAN en 2014 est co-porté par l'AP-HP et le CEA.

ANIMATION DES ACTIVITÉS DU RÉSEAU HÔPITAL TECH TRANSFERT (HTT)

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. Plusieurs réunions mensuelles ont été organisées en 2014 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.

ACTIONS INTERNATIONALES

Association of Tech Transfer University Managers (AUTM)

Participation aux groupes de travail, Material Transfert Agreement et Women inventors comitee. Congrès annuel, San Francisco fév. 2014, présentation à 2 sessions

ASTP Proton (Tech transfer Professional Europe)

Représentation de l'AP-HP et des CHU au congrès annuel de Prague, octobre 2014

Représentation du réseau Français des Tech transfert Professional au sein du groupe NAAC (National Associations Advisory Comitee)

PARTICIPATION DE L'OTT&PI AU SEIN DE BUSINESS MEETINGS ET BUSINESS CONNECTIONS

Congrès international BIO 2014 (23-28 juin 2014, San Diego)

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, Genopole, ARD, Cancer Campus). L'édition 2014 du BIO a été l'occasion d'inscrire un nouveau record de participation à ces rendez-vous avec 18 000 exposants, plus de 15 000 visiteurs de plus de 50 pays inscrites à 29 000 rendez-vous. L'équipe de l'OTT&PI présente sur place a présenté 25 offres de technologies et participé à 20 rendez-vous dans le cadre de la convention d'affaire qui sont autant de partenariats possibles. Plusieurs contacts ont donné à lieu à des rencontres à la suite de la convention pour le montage de partenariats. Cette édition du BIO 2014 a aussi été l'occasion pour l'OTT&PI de mettre en valeur deux start-up Da Volterra et Aterovax qui valorisent des innovations issues de l'AP-HP.

Convention Medica (novembre 2014, Düsseldorf)

Cette année, ce salon (le plus important salon du dispositif médical), a accueilli plus de 132 000 visiteurs de 120 pays et plus de 4 600 exposants. Il a été l'occasion pour l'AP-HP de rencontrer les industriels sur leurs stands et 10 partenaires potentiels lors des rencontres d'affaires pour du transfert de technologies ou des partenariats R&D.

Salon des Entrepreneurs 2014 (6 février 2014, Paris)

64 200 visiteurs, 2 000 rendez-vous d'affaires.

Congrès annuel du réseau CURIE (juin 2014, Clermont-Ferrand)

Association qui fédère les acteurs de la valorisation de la recherche publique française. Organisation d'une session dédiée à la valorisation de la recherche clinique hospitalière.

Health Innovative Days (3 sessions en 2014)

Participation et interventions lors de ces journées de rencontres entre acteurs de la e-santé organisées par Cap Digital, tables rondes et workshops autour des trois thèmes suivants organisés lors de trois sessions en 2014.

« Bien vieillir, Modèles économiques en e-santé, Innovations d'usage ou organisationnelles ».

Actions prioritaires en 2015

> 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.

> 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, les deux solutions, en vue de l'atteinte des objectifs des thèmes stratégiques ;
- de sourcing de projets innovants en partenariat avec SATT
- d'innovations issues des pharmacies à usage intérieur (PUI) de l'AP-HP : projets pharmaceutiques innovants et innovations « maison »

> Recherche et développement de l'Etablissement pharmaceutique de l'AP-HP (AGEPS)

- Développer l'amorçage de projets innovants et travailler en mode projet/modèle économique
- Poursuite du projet de développement de la plateforme de thérapie cellulaire de Saint-Louis

> Animation et suivi des Projets issus des investissements d'avenir : RHU, IHU, Infrastructures (Appel à projets ANR), Labex, cohortes etc.

> Animation et suivi Projets structurants, plateformes de partenariats et de recherche (mise à disposition de terrains, locaux, nouvelles structures, pépinières, etc.)

> Marketing industriel

- un renforcement de la politique de l'OTT&PI en matière de propriété industrielle (grands projets de R&D, plateformes, atouts et compétences 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 ;
- organiser avec les industriels des forums de « licensing out » de produits, 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.

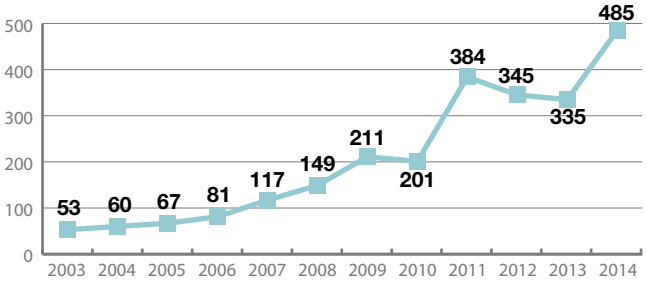
Chiffres clefs 2014

DEMANDES DE VALORISATION

485 nouvelles demandes de valorisation ou de partenariats en 2014

180 déclarations d'inventions

Evolution du nombre de nouvelle demande de valorisation et projets



PORTEFEUILLE BREVETS (FILE ACTIVE)

790 portefeuilles de brevets[2] actifs détenus en pleine ou copropriété avec les partenaires académiques ou industriels de l'AP-HP dont 36 déposés en 2014.

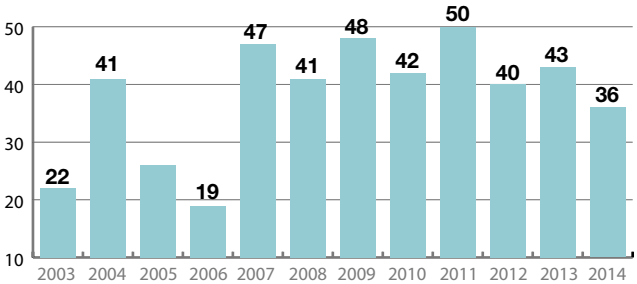
Les thématiques des brevets sont variées : biotechnologies, diagnostics, biomatériaux, dispositifs médicaux, médicaments, génétique, thérapies cellulaires et géniques... Des brevets du portefeuille sont détenus en copropriété avec des partenaires académiques (universités parisiennes et françaises, Inserm, CNRS, Institut Pasteur, CEA…) ou industriels.

EVOLUTION DU NOMBRE DE BREVETS DÉPOSÉS ANNUELLEMENT

Evolution du nombre de portefeuilles de brevets actifs

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.

Evolution du nombre de brevets déposés



AUTRES ASSETS

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 20 modèles protégés ;

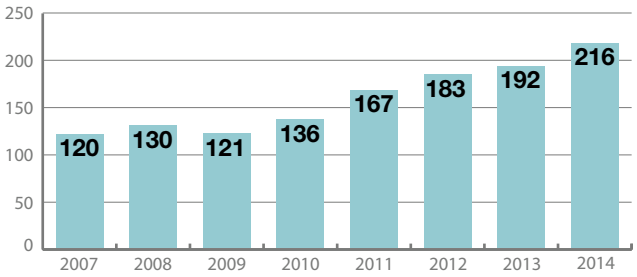
153 technologies et savoir-faire protégés et 99 logiciels (dont 11 en 2014) ;

1338 collaborations de recherche et partenariats et contrats d'accès à des résultats d'essais cliniques et des bases de données, dont 236 ouverts en 2014 ;

ÉVOLUTION DU NOMBRE DE LICENCES ACTIVES (BREVETS ET SAVOIR-FAIRE)

216 licences (brevets et savoir-faire) mises en place avec des laboratoires pharmaceutiques, entreprises de dispositif médical ou sociétés de biotechnologies françaises et internationales dont 24 licences signées en 2014 ;

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



ENTREPRISES INNOVANTES

65 entreprises créées dont 4 en 2014 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, Key Neurosciences, BLK Pharma ou plus récemment Med Day et Fourvirx ;

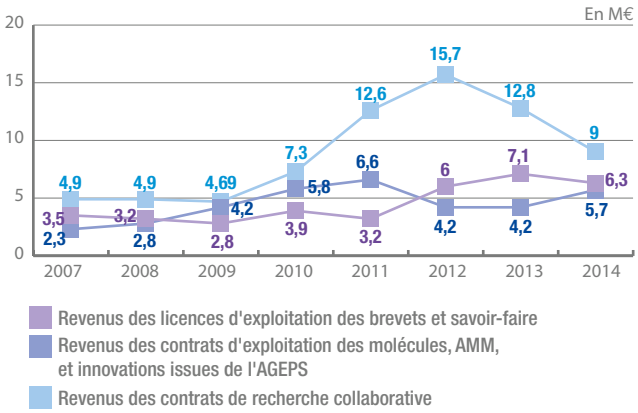
Partenariat avec les incubateurs d'entreprises publics et privés Paris Biotech Santé, Agoranov, Genopole, Biocitech et mise en place du partenariat avec le dispositif « Start Up in vitro » de HEC Paris.

RECETTES GÉNÉRÉES EN 2014

21 M€ se répartissant comme suit :

- 6,3 M€ de revenus de licences d'exploitation des brevets et des savoir-faire
- 5,7 M€ de revenus générés en 2014 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
- 9 M€ de revenus générés en 2014 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

Dans le cadre des moyens attribués au DRCD au titre du 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 (prise en charge des coûts et gestion en qualité de mandataire), contrats de copropriété, prospection industrielle, négociation de contrats.

1. 1) Innovation en vaccinologie 2) Innovation thérapeutique en cancérologie 3) Biomarqueurs en neurologie et psychiatrie 4) Biomarqueurs et tests compagnons 5) Dispositifs médicaux 6) Autonomie 7) Anticorps thérapeutiques.
2. Un portefeuille de brevet est constitué de la demande initiale de brevet et de toutes ses extensions internationales soit près de 25 titres de propriété intellectuelle par portefeuille.

Secrétariat scientifique CEDIT

(Pôle Innovation et veille technologique)

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

MISSIONS

L'objectif principal du CEDIT (Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques) est l'évaluation des innovations en termes de pertinence des soins et d'impact médico-économique. Le travail s'organise autour de trois axes :

1. Apporter une aide à la décision sur des choix d'innovations médicales. Les évaluations portent sur l'efficacité et la sécurité cliniques, l'efficience économique, les aspects organisationnels, éthiques, etc. Ce travail donne lieu à des avis du CEDIT.
2. Détecter les technologies médicales innovantes à fort impact hospitalier, par l'analyse d'informations provenant de sources identifiées et fiables.
3. Assister les services de l'AP-HP dans leurs soumissions de réponses aux appels d'offres des programmes de recherche médico-économique (PRME), en lien avec le pôle « appels à projets » du département de la recherche clinique et du développement (DRCD)

PRÉSENTATION

L'AP-HP s'est pourvue en 1982 d'un organisme d'évaluation de l'innovation médicale, le Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques (CEDIT). Agence hospitalière d'évaluation des technologies de santé, le CEDIT est chargé de formuler des avis qui sont transmis au Directeur Général. Les membres sont nommés pour trois ans. La présidence est assurée par le Professeur Loïc GUILLEVIN.

Le secrétariat scientifique du CEDIT instruit les saisines et assure d'autres missions. Il est composé de :
- Alexandre BARNA (médecin, responsable du secrétariat scientifique du CEDIT) ;
- Emmanuel CHARPENTIER (chirurgien-dentiste, méthodologiste et statisticien) ;
- Björn FAHLGREN (ingénieur biomédical) ;
- Marc VANICATTE (ingénieur biomédical, jusqu'en juillet 2014. En remplacement, le recrutement d'un médecin est en cours) ;
- Clara PIFFARETTI puis Vincent LOOTEN (internes de santé publique) ;
- Viviane KLUVIE (secrétaire, temps partiel).

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

Le CEDIT est amené à coopérer avec d'autres structures telles que les URC et notamment l'URC en économie de la santé (URC-éco), les différents départements de la direction de l'organisation médicale et des relations avec les universités (DOMU), la direction des finances (DEFIP), l'agence générale des équipements et produits de santé (AGEPS), etc.

En dehors de l'AP-HP, le CEDIT coopère avec le réseau et le groupe national innovation des CHU, et avec des institutions comme l'ANSM, la HAS, l'UNCAM et le ministère en charge de la santé.

Le CEDIT participe à des 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, AdHopHTA et EUnetHTA.

Une présentation détaillée du CEDIT (composition, missions, procédure de saisine, etc.) ainsi que l'intégralité des avis sont disponibles sur le site internet : **http://cedit.aphp.fr**

Faits marquants en 2014

1. DOSSIERS :

Chirurgie assistée par télémanipulateur (robot « Da Vinci ») en pédiatrie : le CEDIT a été saisi par le président de la CME d'une demande d'évaluation des robots chirurgicaux « Da Vinci » en pédiatrie, dans le cadre de l'appel à projets lancé en juillet 2013 par la DMA. Dans son avis finalisé en février 2014, transmis aux instances de l'AP-HP, le CEDIT recommande qu'un programme d'évaluation et de suivi de cette modalité chirurgicale soit mis en place. Une lettre d'intention PHRC-N a été déposée début avril 2014 par les deux équipes chirurgicales de Robert Debré et Necker mais n'a pas été retenue par le jury national.

Désinfection par rayons UV-C des sondes d'échographie endocavitaire : ces sondes, notamment vaginales et rectales, sont potentiellement des vecteurs pour une contamination microbiologique. Le CEDIT a été saisi par le service de radiologie de l'Hôtel-Dieu pour évaluer l'utilisation des rayons UV-C (ANTIGERMIX®). En attendant l'avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) sur la désinfection des sondes endocavitaires (saisine DGS de juillet 2013), le CEDIT ne recommande pas l'achat de ce dispositif à l'AP-HP.

Stents coronaires entièrement résorbables : le CEDIT a examiné les données disponibles jusqu'en septembre 2014 sur ces dispositifs dont plusieurs sont en développement mais un seul est actuellement sur le marché. En attendant les résultats des études contrôlées en cours, le CEDIT n'a pas recommandé l'utilisation en pratique clinique de ces dispositifs. Le travail réalisé par le CEDIT a été accepté pour publication dans « Archives of cardiovascular diseases ».

Appareil Cardiohelp® pour les unités mobiles d'assistance circulatoire (UMAC). Le CEDIT a été saisi par l'AGEPS pour évaluer Cardiohelp®, appareil d'ECMO pour suppléance cardio-respiratoire. Sa taille et son poids réduits facilitent une utilisation mobile. Le CEDIT estime que le coût élevé de l'appareil et des consommables doit limiter l'utilisation de Cardiohelp à des situations où il apporte un bénéfice, telles que le transport des patients par les UMAC. Le coût élevé milite contre l'acquisition d'un tel matériel pour une utilisation sédentaire dans un service uniquement intra-hospitalier.

Monitorage de la douleur chez le patient non communicant (pupillométrie, ANI, SPI) : saisine par l'AGEPS pour évaluer l'intérêt de ces dispositifs. Le CEDIT a conclu à l'intérêt potentiel de ces techniques et a recommandé que le recueil de données soit poursuivi. Certaines conditions seraient également nécessaires : former de manière adéquate le personnel utilisant ce matériel ; encourager les cliniciens et les industriels à participer à une démarche d'évaluation.

Epuration extracorporelle du CO_2 dans les services de réanimation : saisine par l'AGEPS pour évaluer l'intérêt de ces dispositifs et de cette pratique. Dans son avis, le CEDIT a recommandé qu'un groupe de travail donne un avis scientifique sur l'opportunité de l'activité envisagée. Les centres réalisant cette activité devraient s'engager à tenir des registres. Une réévaluation de cette activité (sur la base des données disponibles dans la littérature et des résultats des registres suscités) devrait être réalisée par le CEDIT après une période de 1 à 2 ans.

Echographie thoracique réalisée au lit du malade : saisi par des pneumologues, le CEDIT a estimé que le développement de cette technique était justifié en termes d'efficacité diagnostique et médico-économiques, il note l'importance d'une formation des praticiens.

Tiges magnétiques pour le traitement de la scoliose grave de l'enfant : saisi par une équipe de chirurgiens de l'hôpital Robert Debré, le CEDIT a estimé que l'AP-HP devrait acquérir et utiliser ce dispositif pour des enfants de 2 à 11 ans souffrant de scoliose précoce évolutive et nécessitant ce type de traitement, tout en mettant en place ou en participant à un registre pour l'intervention initiale et le suivi des enfants.

Dispositif de mesure de la température SpotOn™ : saisi par l'AGEPS, le CEDIT ne recommande pas, actuellement, l'acquisition de ce dispositif à l'AP-HP. Compte tenu de l'existence d'un possible besoin insuffisamment couvert dans certaines situations cliniques, le CEDIT estime qu'une étude, organisée avec la contribution de l'industriel et explorant l'éventuel apport de SpotOn™, pourrait être utile.

Colle de fibrine autologue Vivostat® : saisi par la COMEDIMS, le CEDIT estime qu'il s'agit d'un dispositif dont l'intérêt médical, médico-économique et organisationnel n'est actuellement pas avéré. Néanmoins, s'agissant d'un produit considéré comme potentiellement intéressant par les chirurgiens, le CEDIT considère que l'utilisation de Vivostat® devrait être rendue possible à l'AP-HP, à condition qu'elle se fasse dans le cadre d'une étude clinique comparative randomisée, ou à défaut d'une cohorte avec témoins historiques ou contemporains.

2. VEILLE TECHNOLOGIQUE :

Lettre de veille : publications disponibles sur le site du CEDIT et diffusés largement au sein et en dehors de l'AP-HP. Le nouveau format améliorant la lisibilité du document a obtenu des retours favorables, notamment en termes de pertinence des synthèses des dossiers traités par la rubrique, les « Point Sur ».

Réseau de veille : le réseau de référents « innovation » dans chaque spécialité reste actif et continue de s'enrichir. L'objectif demeure de trier, prioriser et enrichir la liste de technologies identifiées dans les bases de données, toujours avec un but de veille participative et d'auto-saisines du CEDIT sur les sujets prioritaires.

3. FACILITER ET COORDONNER LES APPELS A PROJET PSTIC/ PRME 2013 :

La réorganisation du DRCD en 2009 et la nouvelle organisation de la recherche mise en place par le ministère de la santé à partir de 2011 ne font plus du CEDIT l'interlocuteur principal dans ce champ. L'expertise du CEDIT est proposée aux équipes de l'AP-HP pour l'élaboration des lettres d'intention.

4. COOPERATIONS NATIONALES :

Le CEDIT est membre du groupe national innovation de la conférence des directeurs généraux des CHRU, lieu d'échange et de partage des thématiques liées à l'innovation et à l'évaluation des technologies de santé.

- Sujets principaux ayant fait l'objet d'un travail : le groupe a proposé une définition pour un indicateur « innovation » MERRI et a réalisé un travail sur l'analyse des coûts hospitaliers, en complément du guide méthodologique de la HAS.
- Le groupe a organisé le 7 juin 2014 à Bordeaux la 5ème journée nationale des innovations hospitalières (JNIH) sur le thème de l'évaluation médico-économique des technologies de santé ; le CEDIT a participé au comité d'organisation de cette journée

Le CEDIT a participé en octobre 2014 à la table ronde « Evaluation et impact non clinique des dispositifs médicaux » dans le cadre des ateliers de Giens, avec une publication dans la revue Thérapie.

5. ACTIVITE INTERNATIONALE :

Le CEDIT a développé des partenariats au niveau européen et international :

L'INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) : réseau international d'agences d'évaluation. Le CEDIT a participé à la réunion annuelle de ce réseau et publié 3 de ses avis sur le site du réseau (http://www.inahta.org).

EuroScan : échanges d'informations sur les technologies de santé émergentes. Dans ce cadre, le CEDIT participe à l'évaluation de technologies de santé pour le compte de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). En 2014, le CEDIT a participé aux réunions du réseau ainsi qu'à la rédaction d'un « toolkit », guide méthodologique pour la réalisation des activités de veille.

L'HTAi (Health Technology Assessment international) : 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. En 2014 le CEDIT a participé à la réunion annuelle du réseau et communiqué sur l'activité réalisée à l'AP-HP.

Le CEDIT est membre du comité de pilotage du projet AdHopHTA (Adopting Hospital based HTA) financé par la Commission Européenne. En 2014, le CEDIT a participé à la deuxième rencontre du comité de pilotage, en vue de la finalisation de ce projet, en 2015.

Le CEDIT contribue aux travaux de la Fédération Européenne des Hôpitaux (HOPE), dans le cadre de l'action conjointe EUnetHTA. En 2014 le CEDIT a donné un avis sur des travaux en cours et proposé des experts de l'AP-HP pour des dossiers en évaluation au niveau européen (ex : Mitraclip).

Présentation du CEDIT et de son activité lors de congrès internationaux en 2014 : Berlin, Le Caire.

6. ENSEIGNEMENT

L'équipe du secrétariat scientifique du CEDIT a délivré en 2014 des enseignements et formations dans le cadre de : Master of Public Health (EHESP), Master de santé publique Paris 5, Master santé publique Paris 7, Mastère pour ingénieurs biomédicaux IBMH à l'UTC de Compiègne

7. COMMUNICATION DU CEDIT :

Le CEDIT a développé un nouveau site internet (http://cedit.aphp.fr) améliorant la lisibilité des activités du CEDIT (avec deux parties principales, « Evaluation des technologies de santé » et « Veille technologique ») et permettant une démarche facilitée de saisine du CEDIT. Le site diffuse l'actualité (congrès, annonces, publication d'études…), les archives du CEDIT et intègre une plateforme de veille active.

Dossiers pour 2015

Mise en place d'une procédure d'évaluation des dispositifs médicaux innovants à l'AP-HP, en coopération notamment avec la COMEDIMS. Cette initiative a été présentée au directoire de l'AP-HP en octobre 2014.

Finalisation des dossiers en cours (Aquaphérèse, ECMO pré-hospitalier pour l'arrêt cardiaque, sonde de radiofréquence Spine STAR™, désinfection par peroxyde d'hydrogène Bioquell, mesure de l'hémoglobinémie en continu, spirales endobronchiques). Edition du rapport du groupe de travail « échanges plasmatiques ». Projets envisagés : TEP-TDM et TEP-IRM dans les maladies inflammatoires.

Possibilité d'une collaboration avec d'autres établissements de la région Ile-de-France pour l'évaluation et la diffusion des innovations technologiques, rendue possible par la circulaire ministérielle du 29 juillet 2011.

Pôle **Affaires juridiques**

Responsable : Lauren DEMERVILLE
Juriste : Zouleïkha BENTOUMI
Assistante : Ile KINTA
Localisation : Hôpital Saint-Louis

MISSIONS

Le pôle Affaires juridiques 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'experts juridiques, spécialisés dans ce 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.

L'équipe se compose de deux juristes spécialisés en droit de la recherche médicale, interagissant 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 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 assure une veille et analyse constamment les textes applicables aux activités de recherche. L'étude de ces textes donne 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.

Il 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, les juristes du DRCD apportent leur 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 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 2014

Le Contrat de filière des industries et technologies de santé signé entre l'Etat et les industriels de la santé dans le cadre du Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) en juillet 2013 prévoyait la mise en place, à l'échelon national, d'une « Convention unique » destinée à permettre la gestion, par les établissements de santé des prestations d'investigation clinique des investigateurs dans le cadre des essais à promotion industrielle. La coordination des travaux a été confiée à la DGOS. Le pôle Affaires juridiques a participé au groupe de travail, rassemblant les différentes fédérations des établissements de santé et les représentants des industriels, mis en place pour l'élaboration de cette convention unique. Ce contrat unique a pris la forme d'une instruction ministérielle publiée en juin 2014. Le pôle Affaires juridiques a également contribué au déploiement du contrat unique au sein de l'institution, en support du guichet des essais à promotion industrielle et des cellules de la recherche des GH.

Les travaux menés au cours de l'année 2014 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 essais cliques (DEC) 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 assure également des 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 règlementaires 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 mise en place du « contrat unique » pour les recherches biomédicales à promotion industrielle dans les établissements publics de santé.

Dossiers prioritaires en 2015

Le dispositif contractuel type de la recherche sera complété en 2015 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. 24 de ces contrats sont disponibles à ce jour. Il s'agit des contrats les plus régulièrement utilisés pour la mise en œuvre des projets de recherche promus ou gérés par le DRCD. Adaptés aux besoins des projets de recherche menés par les équipes de l'AP-HP, ils seront disponibles en français et en anglais pour être mobilisables rapidement, y compris dans le cadre de projets de recherche internationaux. 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.

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 2015 devrait également voir avancer la mise en œuvre du règlement européen sur les essais cliniques de médicaments à usage humain, adopté en avril 2014. 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'Île-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 2014, le pôle Affaires juridiques a notamment accompagné plusieurs établissements de santé en les conseillant en matière de montage de projets de recherche (qualification juridique et orientations quant aux démarches auprès des autorités), et de contrats (surcoûts hospitaliers industriels notamment).

Pôle **Affaires européennes**

Responsable : Patricia SCHOTT
Localisation : Hôpital Saint-Louis

MISSIONS

La Commission européenne propose plusieurs types de programmes pouvant intéresser les investigateurs de l'AP-HP :

> Le programme-cadre de recherche et de développement (7ème PCRD jusqu'en 2013 et programme « Horizon 2020 » de 2014 à 2020) incluant :

- le partenariat public- privé IMI *(Innovative Medicines Initiative)* ;
- l'initiative de financement EDCTP *(European Developing Countries Clinical Trials Partnership)* ;
- les subventions de l'ERC *(European Research Council)* ;
- les programmes issus de financements conjoints nationaux et de la Commission européenne comme AAL *(Ambient Assisted Living)* ou JI (Joint Initiatives) par exemple JPND *(Joint Programme on Neurodegenerative Diseases)* financés via les agences nationales pour chaque pays.

> Le programme santé de la DG SANCO.

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 (MESR) et autres organismes institutionnels sur le suivi des politiques et programmes communautaire 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 PCR Santé (Point de contact régional), 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)

Le pôle affaires européennes participe aux réunions du groupe « CHU Europe » du Comité national de coordination de la recherche (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.

PRÉSENTATION

Pour 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, le DRCD a créé, en 2004, le Pôle Affaires Européennes.

En 2014, l'équipe est composée de :
- Patricia SCHOTT : responsable du pôle
- Laure LHERMET : chargée de projets européens ;
- Nabila LAAJAIL chargée de projets européens ;
- Frank NGAMBOU: contrôleur de gestion ;
- Ile KINTA : assistante (mi-temps).

Afin d'assurer au mieux ses différentes missions, le pôle travaille plus particulièrement avec :
- les pôles : Promotion internationale, Gestion et OTT&PI du DRCD ;
- les hôpitaux de l'AP-HP en charge des projets européens mono centriques et multicentriques ;
- le point de contact national (PCN) ;
- les représentants du ministère en charge de la recherche (MESR) et du ministère en charge de la santé au comité de programme santé du 7ème PCRD et du programme-cadre Horizon 2020 ;
- 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 2014

EVOLUTION DU ROLE DU POLE AFFAIRES EUROPEENNES

Le rôle du Pôle Affaires Européennes a évolué en fonction de la demande des investigateurs, ceux-ci étant de plus en plus demandeurs de conseil et d'outils d'aide à une meilleure gestion de leurs projets.

De plus, le nombre de projets européens gérés au PAE est en forte croissance depuis 2010 de 38% : 36 projets en 2010, et 95 en fin 2014, pour un budget global d'environ 24.1 millions d'euros.

LES APPELS A PROJETS DU PROGRAMME HORIZON2020 2014 ET 2015

De janvier à octobre 2014, avec l'aide d'un cabinet de conseil, le pôle s'est concentré sur l'accompagnement au montage des projets en coordination, en lien avec le pôle promotion internationale, les URC, l'OTT&PI et les porteurs de projets, afin de s'assurer que les projets qui seraient soumis soient bien montés, en particulier sur le plan budgétaire.

L'appel à projets 2014 a donné lieu à :

- Projets en 2 étapes : 1684 propositions déposées au niveau communautaire dont 626 ont été retenues en étape 2 et 59 projets financés au final par la commission européenne, soit 3.5%. Le DRCD a présenté 6 projets AP-HP parmi 16 demandes reçues, dont 4 ont été retenus en étapes 2 mais aucun n'a été financé au final.
- Projets en 1 étape : 451 propositions déposées dont 49 projets financés au final par la commission européenne, soit 10,8%. Le DRCD a présenté 1 projet AP-HP mais n'a pas été financé au final, le projet est représenté en 2015.

Le nombre de projets en coordination retenus pour la France est au nombre de 6.

Le DRCD a également participé à la réponse de 7 projets en partenariat dont 3 ont été retenus.

COORDINATION DU GROUPE CHU EUROPE DU CNCR

La coordination du groupe CHU Europe du CNCR, via l'implication de la responsable du pôle Affaires européennes du DRCD a permis d'organiser 3 réunions du Groupe CHU EUROPE du CNCR, l'une en Juin, puis en Septembre et la dernière en Décembre.

La forte implication de ce groupe de travail a permis entre autre, de faire circuler des informations clefs au sein du groupe, de faire remonter des positions communes au niveau du Ministère en charge de la recherche et de la Commission européenne, et de créer un véritable espace d'échanges sur les programmes européens entre les CHU afin de favoriser leur participation dans les programmes communautaires.

Dossiers prioritaires en 2015

LES APPELS A PROJETS H2020 2016 ET 2017

Le prochain appel à projets H2020 2016-2017 sortira en septembre 2015. Le pôle Affaires Européennes communiquera largement sur les différentes opportunités offertes aux équipes de l'AP-HP, et les accompagnera sur le plan administratif et financier pour procéder au dépôt de leurs projets.

DEVELOPPER LA COMMUNICATION AUTOUR DES PROJETS EUROPEENS FINANCES

Une des priorités de la Commission européenne est d'assurer une communication large autour des projets de recherche qu'elle finance. En ce qui concerne les projets européens dans lesquels l'AP-HP est impliqué, notamment en tant que coordinateur, l'accent sera mis dès 2014 sur une communication institutionnelle accrue en interne (via des articles dans les newsletters, la mise en ligne d'information sur la page internet du DRCD) ainsi qu'en externe (communication via des sites institutionnels externes à l'AP-HP).

AMELIORER LA COMMUNICATION AVEC LES UNIVERSITES PARTENAIRES OU PARTIES TIERCES DES PROJETS EUROPEENS IMPLIQUANT L'AP-HP

En 2015, l'un des objectifs sera d'accroitre l'échange d'informations en amont avec les autres partenaires impliqués dans les projets européens afin de définir et anticiper pour chaque projet le rôle de chacun et faciliter ainsi la mise en œuvre des projets financés. Cette démarche sera renforcée, en particulier pour les appels d'offres lancés en 2015 dans le cadre d'« Horizon 2020 ».

Actions orientées GIRCI

Ces actions sont principalement des actions de communication, de sensibilisation et des réponses aux questions de certains membres sur les programmes européens :

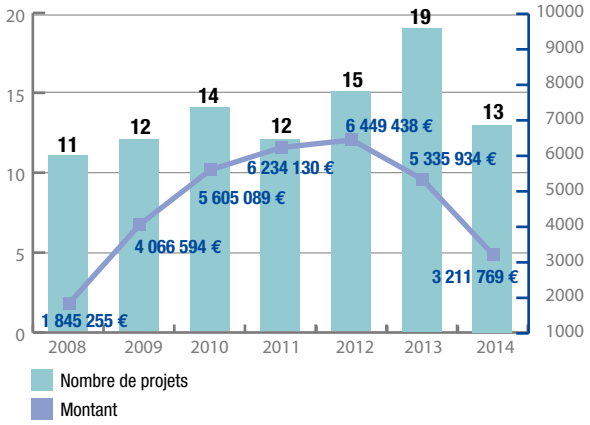
- Participation du pôle affaires européennes aux Ateliers de recherche clinique du DRCD, ouverts aux membres du GIRCI, à travers une présentation des différents appels d'offres européens, du rôle du pôle affaires européennes et du mode de gestion des projets ;
- Réponses aux questions diverses des membres sur la gestion des projets européens, en lien avec le pôle Promotion internationale pour les questions de règlementation de la recherche clinique.

Chiffres clefs

> 1 nouveau projet signé dans le cadre du 7ème PCRD pour lequel l'AP-HP est coordinateur européen ;
> 7 nouveaux projets signés dans le cadre du 7ème PCRD pour lesquels l'AP-HP est partenaire ;
> 3 nouveaux projets signés dans le cadre du programme H2020;
> 3 nouveaux projets du programme IMI pour lesquels l'AP-HP est partenaire ;

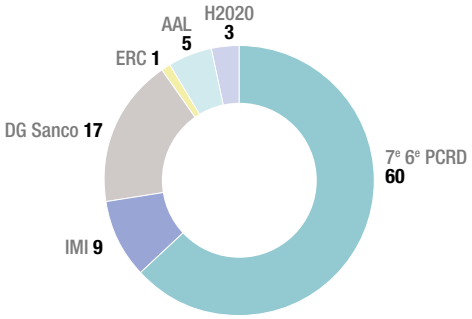
En 2014, 13 nouveaux projets ont donc été signés, pour un budget alloué par la Commission européenne de plus de 3,2 millions d'euros.

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



En 2013, compte tenu des projets démarrés les années précédentes, on recensait 68 projets européens actifs au sein de l'AP-HP, représentant une contribution de la Commission européenne maximum à recevoir de plus de 24 millions d'euros. Sur la totalité des projets en cours, l'AP-HP aura été coordinateur européen de 3 projets du 7ème programme cadre de recherche.

Nombre et catégories de projets européens actifs en 2014



Pôle Recherche Cancer

Responsables : Ingrid VERON
Localisation : Hôpital Saint-Louis

MISSIONS

Le pôle Recherche Cancer du DRCD est sollicité par la Direction de l'organisation médicale et des relations avec les universités (DOMU) pour assurer la mise en place, le développement et le suivi du Plan Cancer II 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 Recherche Cancer a pour missions de :

- veiller à disposer d'une vision exhaustive de la recherche institutionnelle en cancérologie ;
- participer en lien avec la DOMU à la diffusion des appels à projets et d'aider les investigateurs au montage de leurs projets de recherche clinique en cancérologie ;
- mettre en œuvre et de suivre les projets de recherche clinique en cancérologie (hors PHRC et PSTIC) 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 ;
- gérer les aspects administratifs et financiers des projets ;
- représenter le DRCD auprès des organismes partenaires des projets « cancer » dont le Cancéropôle Ile-de-France et l'INCa ;
- coordonner les tumorothèques de l'AP-HP ;
- organiser le déploiement des équipes mobiles de recherche clinique (EMRC) ;
- 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

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 DOMU 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 2014

ACCOMPAGNER LA MISE EN OEUVRE DU « PLAN CANCER III » A 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 III » (2014-2017). Une des orientations du plan précédent 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. 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 par une implication dans la réalisation forte dans la mise en œuvre du nouveau Plan Cancer, 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. L'accent a été porté cette année sur les améliorations à apporter dans la prise en charge et la participation des patientes de l'AP-HP atteintes d'un cancer du sein.

COORDONNER LES TUMOROTHEQUES 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 du Plan Cancer. Conformément aux orientations du volet « Recherche et innovation » du Plan stratégique 2010-2014, l'AP-HP a encouragé 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 a été 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. **1,04 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 définis 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, **huit 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 DEVELOPPEMENT ET LA MISE EN PLACE DE « BASES CLINICOBIOLOGIQUES » EN ONCOLOGIE

En 2013, l'INCa a relancé un 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. Un nouveau réseau portant sur les lymphomes a reçu, en 2013, un financement de plus de 500 000 e sur 3 ans. Ce projet s'ajoute aux deux projets portés par l'AP-HP concernant les cancers du foie et les mélanomes déjà mis en place depuis 2011. Le DRCD aide les investigateurs à la mise en place et au développement de ces bases au niveau national.

PRINCIPAUX APPELS A PROJETS 2014

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 **« Projet de recherche translationnelle (PRT-K) INCa-DGOS »** pour favoriser les interactions entre chercheurs et cliniciens dans tous les domaines de la cancérologie. En 2014, 16 dossiers ont été retenus au plan national dont **5 présentés par une équipe de l'AP-HP.**

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. **4 projets AP-HP ont été retenus.**

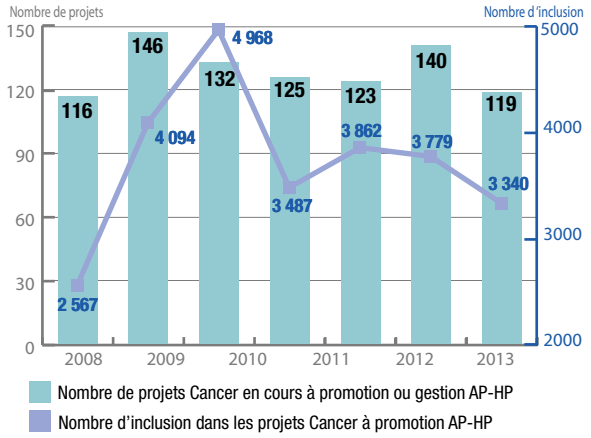
L'INCa et l'IReSP, en collaboration avec la DGS, l'INPES, la CNAMTS, le RSI, le CNSA, la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, l'ANRS et la MILDT, ont lancé une démarche concertée pour soutenir et promouvoir la recherche sur la prévention primaire, et en particulier sur les déterminants de santé et les possibilités de modification des comportements individuels et collectifs. L'appel à projets lancé en 2014 visait ainsi à renforcer la capacité collective à décrire, mesurer et comprendre les mécanismes de production de la santé, mais aussi à identifier, tester et mettre en place des interventions efficaces en santé publique. Les projets retenus relèvent donc tant de la recherche fondamentale que de la recherche interventionnelle en santé des populations. Parmi les 14 projets retenus, **2 sont gérés par l'AP-HP.**

DOSSIERS PRIORITAIRES 2015

- Déploiement et évaluation des équipes mobiles de recherche clinique (EMRC).
- Déploiement et évaluation des « ARC/TEC Cancer ».
- Renforcement des liens avec le Cancéropôle Ile-de-France et l'INCa pour la réalisation du nouveau Plan Cancer 2014-2019.

CHIFFRES CLEFS

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



En 2014, 540 essais en « cancer » ont inclus au moins un patient dans les 12 Groupes hospitaliers de l'AP-HP (35 % « hémato », 65% « tumeurs solides »). Conformément aux orientations des « Plan Cancer » II puis III, 22 sont spécialement ciblés pour les personnes âgées et 64 pour les enfants.

8 908 patients de l'AP-HP participants à ces essais ont été suivis en 2014.

4 990 nouveaux patients ont été inclus dans ces essais dans les établissements de l'AP-HP durant l'année (16,8 % « hémato », 83,2 % « tumeurs solides »), dont 821 personnes âgées et 617 enfants.

3 340 inclusions ont été réalisées en 2014 dans les **119** essais à promotion ou à gestion AP-HP en cours, dont **74** recherches biomédicales.

431 essais sont à promotion industrielle (soit **33** % des essais à promotion industrielle) en cancérologie.

158 essais actifs en 2014, soit **25** % des essais à promotion académique ou institutionnelle.

Financements DGOS attribués en 2014 dans le cadre d'appels à projets et des structures :

- PHRC-K : 10 projets retenus en 2014 – 4,2 M€ (montant global prévisionnel alloué sous condition de suivi) ;
- PRT-K : 5 projets retenus - 1 M€ (montant global prévisionnel alloué sous condition de suivi) ;
- 14 Tumorothèques répartis sur 18 sites : 1,04 millions d'euros pour 2014.

Financements DGOS pour des personnels dédiés à la cancérologie :

- 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) ;
- « ARC Cancer » : 23 ETP – 628 000 €

Financements INCa via le Cancéropôle Ile-de-France :

- 17 projets en cours dont :
  - Programmes PAIR Lymphome, Hépato carcinome, Prostate et Gynéco : 1,2 million d'euros sur 3 ans ;
  - Programmes BCB : 2,1 millions d'euros sur 3 ans ;
  - Programmes de Sciences Humaines et Sociales : 560 000 € sur 3 ans ;
  - Programme CLIP² (Centre Labélisé de Phase Précoce) : 507 000 € sur 3 ans.
- ANSM : 1 projet financé à hauteur de 331 931 €.

PROJETS ORIENTÉS GIRCI

LE PROJET DES EQUIPES MOBILES DE RECHERCHE CLINIQUE EN CANCEROLOGIE (EMRC)

Le GIRCI a coordonné la réponse à l'appel d'offres 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 2014, 23 établissements sont régulièrement visités par les agents des EMRC et participent ainsi à 487 essais cliniques dont 84,4 % sont à promotion académique (AP-HP, INCa, groupes coopérateurs, UNICANCER, CLCC…) qui ont inclus 1248 patients.

CHIFFRES CLEFS EMRC

- Nombre d'ETP : **16**
- Nombre d'essais : **487** (dont 62 ciblés « personnes âgées ») :
  - Nombre d'essais hémato : **145**
  - Nombre d'essais tumeurs solides : **342**
- Nombre d'inclusions : **1 248** (dont 129 ciblées « personnes âgées ») :
  - Nombre d'inclusions hémato : **148**
  - Nombre d'inclusions tumeur solide : **1100**
- Nombre de patients suivis par les agents EMRC : **2023**

Cellule **Expertise bibliométrique**

SIGAPS – SIGREC

Responsable : Lesya BAUDOIN

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 :

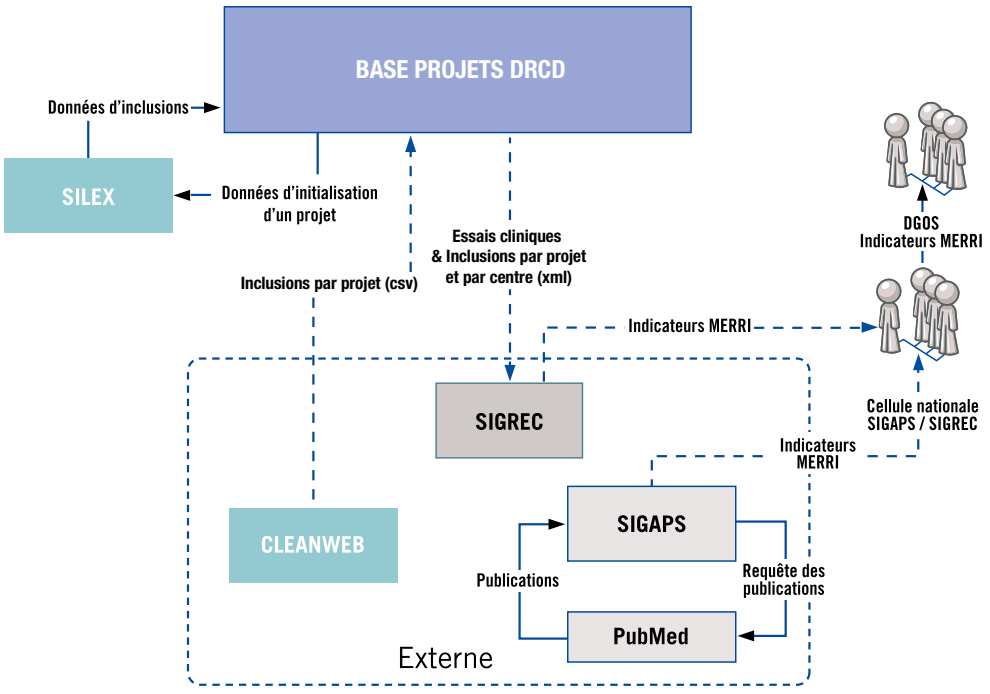
- fournir des éléments de comparaison globale (à l'échelle internationale ou inter-organisme par exemple),
- suivre l'évolution d'une discipline,
- identifier des réseaux de collaboration,
- estimer l'impact des travaux d'un pays, d'un organisme ou d'un chercheur.

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 les conseiller dans son domaine d'expertise et en promouvoir le bon usage.

Par ailleurs, l'AP-HP, dans le cadre de sa triple mission d'enseignement, recherche et soin, 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 nos différents intervenants au sein de l'AP-HP. En effet, les investigateurs de notre institution participent également dans les essais promus 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.



PRÉSENTATION

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 projet du Pôle promotion ;
- Référent essais à promotion académique: Elisabeth KOENIG-BERARD, responsable du Guichet des essais à promotion académique
- Référent essais à promotion industriel : Frédéric PETIT, responsable du Guichet des essais à promotion industrielle

Faits marquants en 2014

- Calcul des indicateurs SIGAPS par structure (GH, Hôpital, Pôle, Service par spécialité) ;
- Mise en place d'un serveur de recensement des publications des DHU;
- Formations SIGAPS pour les cadres administratifs des groupes hospitaliers de l'AP-HP ;
- Production et publication d'analyses bibliométriques thématiques (Cancer, Chirurgie…) ou sur les périmètres spécifiques (DHU, IHU, PUI, services de Biologie) ;
- Aide à l'import des données AP-HP dans la base nationale SIGREC.

Dossiers prioritaires en 2015

- Maintien d'un taux de validation manuelle des publications dans l'outil SIGAPS supérieur à 95 % pour l'AP-HP et par GH ;
- Production d'analyses bibliométriques thématiques ;
- Formations SIGAPS dans les groupes hospitaliers 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 et l'internet et dans les GH.

Chiffres clefs 2014

BIBLIOMÉTRIE

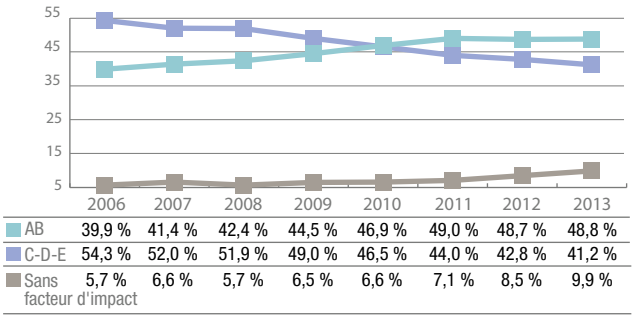
Sur une période de 4 ans (2010 - 2013), 35 062 publications scientifiques comportent dans leurs signataires au moins un auteur appartenant à l'AP-HP. En 2013, 9261 publications scientifiques ont été signées et validées par au moins un auteur de l'AP-HP.

SIGAPS

Évolution qualitative de la production scientifique de l'AP-HP de 2006 à 2013

- Classement des publications scientifiques dans les revues du rang A et B versus C, D ou E :

Données SIGAPS AP-HP du 5 novembre 2014



	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
AB	39,9 %	41,4 %	42,4 %	44,5 %	46,9 %	49,0 %	48,7 %	48,8 %
C-D-E	54,3 %	52,0 %	51,9 %	49,0 %	46,5 %	44,0 %	42,8 %	41,2 %
Sans facteur d'impact	5,7 %	6,6 %	5,7 %	6,5 %	6,6 %	7,1 %	8,5 %	9,9 %

Depuis la mise en place de SIGAPS en 2006, 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 39,9 % en 2006 à 48,8 % en 2013. Parallèlement, on observe l'augmentation de nombre d'articles dans les revues sans facteur d'impact de 5,7% en 2006 à 9,9 % en 2013.

Positions d'auteurs de l'AP-HP dans les publications scientifiques de 2006 à 2013 :

Nombre de publications signées en :	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
1ère position d'auteur	46,1%	44,7%	41,7%	42,6%	42,1%	41,5%	37,4%	38,2%
2ème position d'auteur	7,5%	7,5%	7,2%	7,1%	7,1%	6,9%	7,8%	7,7%
3ème position d'auteur	5,0%	4,7%	4,9%	4,9%	5,0%	5,0%	4,8%	4,9%
Liste d'investigateurs	0,1%	0,1%	2,6%	2,5%	3,1%	2,9%	3,2%	3,4%
autres positions d'auteur	12,0%	12,9%	13,8%	14,4%	14,8%	15,4%	17,6%	17,8%
Avant-dernière position d'auteur (ADA)	5,7%	5,8%	5,4%	5,6%	5,9%	5,7%	6,0%	6,2%
Total articles AP-HP	**7014**	**7291**	**7924**	**8118**	**8405**	**8542**	**8854**	**9261**

Données SIGAPS AP-HP du 5 novembre 2014

La part d'articles avec les positions d'auteur à plus forte coefficient (1ère et dernière positions) est en constante baisse alors que la part d'articles avec une position d'auteurs «Autre» progresse. Les parts respectives d'autres positions d'auteurs 'significatives' (2e, 3e ou avant-dernière) ne montrent pas de tendance nette sur cette période.

Nombre de publications indicateurs et scores SIGAPS pour la période 2010-2013 (campagne MERRI 2015) par GH

Groupe Hospitalier	Total d'articles	Score	Articles dans les revues A ou B	Articles en 1ère position d'auteur	Articles en dernière position d'auteur
Hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis	2244	26720	1025	651	362
Groupe hospitalier Saint-Louis - Lariboisière–F Widal	5610	74507	3004	1453	1025
Hôpitaux universitaires Paris Nord Val de Seine	5022	67600	2656	1466	835
Groupe hospitalier La Pitié Salpêtrière - Charles Foix	7485	100806	3917	2004	1517
Hôpitaux universitaires Est parisien	5703	70699	2641	1608	1086
Hôpitaux universitaires Paris Sud	4702	62318	2576	1322	842
Groupe hospitalier Henri Mondor	3550	45975	1820	986	678
Hôpitaux universitaires Paris Centre	6120	81233	3059	1719	1208
Hôpitaux universitaires Paris Ouest	3968	54869	2189	1038	891
Hôpitaux universitaires Paris Île de France Ouest	2412	31934	1226	663	471
Groupe hospitalier Necker-Enfants-malades	4710	61114	2467	1209	881
Hôpital universitaire Robert Debré	1812	21592	869	428	320

Données SIGAPS au 8 octobre 2013

SIGREC[1] : ESSAIS ET INCLUSIONS

En 2013, 369 essais à promotion AP-HP pour lesquels il y a eu 25 053 inclusions ont été répertoriés dans SIGREC. Les centres investigateurs de l'AP-HP ont participé en 2013 à 254 essais à promotion institutionnelle[2], ils ont inclus 4469 patients.

Campagne MERRI 2015 : Essais et inclusions réalisés en 2013 et répertoriés par SIGREC en 2014

Campagne MERRI 2015 : Essais et inclusions réalisés en 2013 et répertoriés par SIGREC en 2014

Groupe hospitalier	Promotion AP-HP		Promotion institutionnelle	
	Essais	Inclus	Essais	Inclus
Hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis (AVC - JVR - RMB)	30	801	16	95
Groupe hospitalier Saint-Louis - Lariboisière–F Widal (LRB - SLS)	70	828	50	593
Hôpitaux universitaires Paris Nord Val de Seine (BCH - BJN - BRT - CRC - LMR)	75	2068	31	553
Groupe hospitalier La Pitié Salpêtrière - Charles Foix (CFX - PSL)	104	2115	58	854
Hôpitaux universitaires Est parisien (RTH - SAT - TNN - TRS)	66	3535	61	418
Hôpitaux universitaires Paris Sud (ABC - BCT - PBR)	53	1148	28	396
Groupe hospitalier Henri Mondor (DPT - ERX - GCL - HMN)	41	345	32	186
Hôpitaux universitaires Paris Centre (BRC - CCH - HTD)	57	1348	24	634
Hôpitaux universitaires Paris Ouest (CCL - EGP - VGR)	44	1418	29	260
Hôpitaux universitaires Paris Île de France Ouest (APR - BRK - RPC - SPR)	22	400	12	29
Groupe hospitalier Necker-Enfants-malades (NCK)	41	1485	33	229
Hôpital universitaire Robert Debré (RDB)	21	767	23	222

Données SIGREC au 5 novembre 2014

Lecture du tableau

Le groupe hospitalier Saint Louis – Lariboisière – F Widal, participe dans 70 essais à promotion AP-HP pour lesquels il y a eu 828 inclusions au sein de ce GH. Par ailleurs, 50 essais à promotion institutionnelle (autres établissements MERRI) ont lieu sur ce GH : ils ont permis d'inclure 593 patients.

1. 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).
2. Essais à promotion institutionnelle : essais dont la promotion est assurée par les établissements bénéficiant des crédits MERRI : les CHU, CH, EPSM ainsi que des établissements privés à but non lucratif (ENBL). Les essais à promotion académique ou industrielle ne sont pas pris en compte ici.

Pôle Système d'information de la recherche

Responsables : 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 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.

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 système d'information de la recherche (SIR), qu'ils soient relatifs aux aspects applicatifs ou aux aspects matériels (postes de travail, réseau, serveurs, etc.).

Garantir, en collaboration avec l'Agence technique informatique (ATI) de l'AP-HP, la continuité de service et la sécurité du SIR, en alignement avec les niveaux définis par les utilisateurs et les exigences réglementaires pour la disponibilité, l'intégrité, la confidentialité et la traçabilité des informations de la recherche clinique.

PRÉSENTATION

Le Pôle Système d'Information de la Recherche est composé de 10 personnes :

> Responsable du pôle : Chantal LUCAS
> Gestion de projets : Yseult VILLETTE
> Développement-Applications internes-Interfaces : Martin LILAMAND, Remy GARCIA
> Gestion Electronique de Documents, dématérialisation des processus : Jean-Jacques PEYRAGROSSE
> Cahiers d'observation électroniques : Fabien MAUGARD
> Centre de services : Véronique MONJOT, Jeanine LE BLEIS
> Bureautique – Système – Réseau : Alain DAGES
> Assistante : Yamina ABERWAG

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 Electronique de Documents, dématérialisation de processus ;
- Gestion des évènements 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 ;
- Site Internet, site intranet.

> 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 SIR est assurée par un Comité de Pilotage (COPIL) du Système d'Information Recherche avec un objectif constant de rapprochement institutionnel, de recherche d'efficience et d'alignement à la stratégie du DRCD et plus généralement de l'AP-HP. Ce Comité de Pilotage est actuellement composé de la Direction du DRCD, du responsable du Pôle SI, d'un responsable et d'un responsable adjoint d'URC, du cadre en charge de la Coordination du Pôle Promotion et du responsable du Pôle Qualité et Gestion des Risques.

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 attachés de recherche clinique, des investigateurs et des techniciens d'études cliniques en charge de la saisie.

Faits marquants en 2014

GÉNÉRALITÉS / SIR :

Participation aux travaux institutionnels relatifs au support utilisateurs, à la sécurité du Système d'Information et à la Certification des Comptes de l'AP-HP.

Rapprochement avec les DSI des GH afin de faciliter la gestion des besoins des utilisateurs des URC, et d'homogénéiser les pratiques, notamment dans le cadre du déploiement de la Gestion Electronique de Documents partagée entre le DRCD Siège et les URC.

Mise en place d'un Comité Technique entre le Pôle SI du DRCD et l'ATI (Agence Technique Informatique de l'AP-HP) se réunissant régulièrement pour le suivi des actions nécessaires à l'évolution et la sécurisation du Système d'Information de la Recherche de l'AP-HP.

GESTION DU PORTEFEUILLE DE PROJETS PRIORITAIRES 2014

Mise en œuvre d'une **nouvelle solution de gestion des évènements indésirables graves (EIG)** et gestion des impacts sur le SIR existant, suite à la notification d'un marché en juin 2014, afin de répondre aux nouvelles exigences et orientations du Pôle Vigilance du DRCD.

Appel d'offres en vue du **remplacement de la solution de gestion de l'activité 'Propriété Intellectuelle et Valorisation' du pôle OTT&PI**, en lien avec la DEFIP et le Centre de Compétences et de Services Domaine Gestion de l'AP-HP afin d'intégrer cette solution de façon cohérente dans le Système d'Information Financier de l'AP-HP.

Poursuite de l'optimisation de la gestion des inclusions : notamment mise en production d'une fonctionnalité de remontée des inclusions en mode cumulé, pour les recherches non interventionnelles ne disposant pas d'un cahier d'observations électronique.

Evolution de la Base Projets du DRCD-Siège, en fonction des priorités établies par le COPIL du Système d'Information de la Recherche et de l'Organisation, notamment :

- Gestion des **Tranches Budgétaires** des projets financés par la DGOS et l'INCa en 2010-2011-2012-2013 : construction automatique des fiches de suivi, des diagrammes de Gantt et des courbes d'inclusions ; envoi automatique de mails aux gestionnaires ou aux chefs de projets dès que les conditions d'exigibilité d'une tranche sont remplies ;
- Actualisation des **Pôles de GH** en vue de la répartition des crédits MERRI intra AP-HP ;
- Alignement de l'export de projets aux **évolutions de l'application nationale SIGREC** (ajout du caractère Médico-Economique des projets, projets RNI financés par la DGOS avec leurs inclusions sur 3 exercices, ajustement du schéma de données et des référentiels, etc.) ;
- Refonte de la Convention Industrielle en vue de la **Convention Unique** ;
- Adaptation de certains formulaires ou **documents de l'ANSM** ;
- Augmentation des possibilités d'exports EXCEL pour le Guichet Industriel et le Pôle Promotion ;
- Etc.

Optimisation l'interface entre le SI Finances institutionnel et la solution interne de suivi budgétaire pluriannuel des projets de recherche.

Développement de requêtes spécifiques, destinées au pilotage stratégique et opérationnel du DRCD.

Optimisation de la solution de gestion des appels à projets : adaptation de la solution interne pour les CRC et PHRC inter-régional 2014.

Gestion des cahiers d'observation électroniques : poursuite des actions nécessaires dans le cadre de l'augmentation constante du nombre d'e-CRF CleanWEB™

- démarche de re-validation des fonctionnalités les plus sensibles du logiciel CleanWEB™
- travaux liés au renouvellement du marché institutionnel relatif aux eCRF CleanWEB™, en lien avec un groupe de travail de référents eCRF des URC
- poursuite du travail effectué avec le réseau des référents e-CRF des URC (communication, homogénéisation et sécurisation des pratiques de paramétrage et d'utilisation du logiciel : travail prioritaire sur les formulaires de notification d'EIG ; etc.) ;
- poursuite de l'alignement fonctionnel des 2 versions de CleanWEB™; mise en œuvre de l'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 ; module ePRO ;
- poursuite de l'optimisation de l'intégration de CleanWEB™ au SIR.

Contribution à l'amélioration de la communication, de la gestion des connaissances et de la gestion documentaire au sein du DRCD :

Poursuite de la mise en place de la solution de gestion électronique de documents (GED) :

- mise en production du périmètre documentaire « Documents Généraux, Qualité, Système d'Information, Appels d'offres, ateliers de formation, etc. »
- interfaçage entre la solution de GED et le Système d'Information Recherche existant pour éviter de ressaisir les informations liées aux recherches
- lancement de 2 pilotes pour le périmètre « Recherches à promotion AP-HP ».

Dématérialisation de processus entre le DRCD Siège et les URC :

- développement d'une application de gestion des non-conformités liées à la recherche et organisationnelles, partagée entre le DRCD Siège et les URC
- développement d'une application de gestion des demandes de mise en œuvre d'eCRF.

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 la poursuite de l'optimisation de la mise en place de SAP au sein du DRCD (Pôle Gestion, OTT&PI) ; 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 recherches AP-HP.

Poursuite de la sécurisation du SIR : travaux préparatoires au renouvellement de l'architecture serveurs des applications CleanWEB™, SIGAPS-SIGREC et des solutions d'infrastructure ; 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 ; poursuite de la mise en place d'un contrat de service avec l'ATI pour le SIR.

Renouvellement du parc des photocopieurs, dans le cadre d'un nouveau marché.

Gestion des aspects informatiques du **déménagement de 2 pôles du DRCD dans les locaux de l'hôpital Fernand Widal.**

Prise en charge des impacts sur le Système d'Information de la Recherche, du **déménagement de la salle machines de l'Agence Technique Informatique de l'AP-HP.**

Gestion de la bureautique du DRCD Siège : migration vers Windows 7.

Dossiers prioritaires en 2015

GOUVERNANCE DU SIR :

Adaptation du **schéma directeur informatique** sur 2015-2019 détaillant la refonte du système d'information de la recherche (SIR), en lien avec le plan stratégique du DRCD et de l'AP-HP ; définition des projets prioritaires sur 2015 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 du rapprochement avec les DSI des GH afin de faciliter la gestion des besoins des utilisateurs des URC, et d'homogénéiser les pratiques, notamment en vue du déploiement d'applications partagées.

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 :

- finalisation du projet de mise en place de l'outil de gestion électronique de documents (GED) et de gestion de formulaires associés à des processus métiers ;
- finalisation du 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, et définition d'un cahier des charges pour initier la refonte de la solution de gestion administrative et financière des projets de recherche.

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 des fonctionnalités de demandes de service, du libre-service permettant aux utilisateurs de soumettre directement leurs incidents ou demandes, et de la gestion du parc bureautique ; poursuite de la constitution du fonds documentaire du SIR et de son support utilisateurs ; prise en charge du support de niveau 1 pour les nouvelles applications du DRCD.

Adaptation du fonctionnement du support utilisateurs du DRCD à l'organisation cible retenue dans le cadre des travaux institutionnels relatifs à cette activité au sein de l'AP-HP.

GESTION DU PORTEFEUILLE DE PROJETS PRIORITAIRES 2015 :

Finalisation de la mise en œuvre de la nouvelle solution de gestion des évènements indésirables graves (EIG) et gestion des impacts sur le SIR existant.

Mise en œuvre de la nouvelle solution de gestion de l'activité du pôle OTT&PI référencée, en intégration avec le reste du SI AP-HP.

Finalisation de l'optimisation de la gestion des inclusions : industrialisation, simplification et sécurisation du circuit de remontée des inclusions auprès du DRCD-Siège.

Evolution de la Base Projets du DRCD-Siège, en fonction des priorités établies par le COPIL du Système d'Information de la Recherche, et des exigences réglementaires.

Gestion des cahiers d'observation électroniques : poursuite des actions nécessaires dans le cadre de l'augmentation constante du nombre d'e-CRF CleanWEB™

- formalisation du processus de traitement des données, afin d'homogénéiser et fiabiliser le circuit des données d'une recherche à promotion AP-HP
- renouvellement du marché institutionnel relatif aux eCRF
- poursuite du travail effectué avec le réseau des référents e-CRF des URC (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 2 versions de CleanWEB™ ; mise en œuvre de l'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 de la recherche clinique (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 :

- finalisation du déploiement de la solution de gestion électronique de documents (GED) et de gestion de formulaires associés à des processus métiers ; intégration au SIR existant.

Aide au développement d'un outil **d'informatique décisionnelle**, afin de faciliter le pilotage opérationnel et le pilotage stratégique du DRCD.

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 la poursuite de l'optimisation de la mise en place de SAP au sein du DRCD ; analyse d'opportunité/d'impacts 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.

Poursuite de l'assistance à l'informatisation de Pharmacies à usage interne (PUI) pilotes, pour la gestion des essais cliniques, en lien avec le Centre de Compétences et de Services Domaine Patient.

Poursuite de la sécurisation du SIR : renouvellement de l'architecture serveurs des applications CleanWEB™, SIGAPS-SIGREC et des solutions d'infrastructure ; échanges d'informations sécurisés : cryptage via la messagerie électronique, plateforme d'échanges sécurisés ; 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, finalisation de la mise en place d'un contrat de service avec l'ATI pour le SIR, mise à disposition d'un réseau WIFI généralisé sur la totalité des locaux du DRCD pour les personnels de l'AP-HP et pour leurs invités.

Prise en charge des impacts sur le Système d'Information de la Recherche, de la **finalisation du déménagement de la salle machines de l'Agence Technique Informatique de l'AP-HP.**

Chiffres clefs (2014)

CENTRE DE SERVICES :

Le Centre de Services du Pôle Système d'Information fonctionne en routine depuis le mois de février 2012. Plus de la moitié des appels concernent l'application CleanWEB™ ; un quart des appels concernent la Base Projets du DRCD Siège.

BASE PROJETS :

En 2014, la Base Projets du DRCD a fait l'objet de **29 nouvelles versions** mineures.

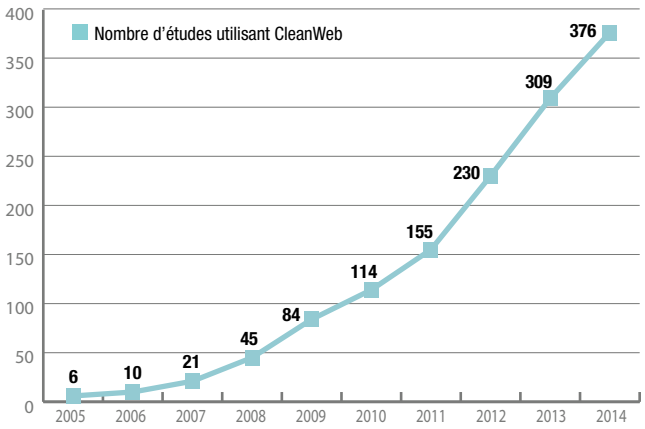
GESTION ELECTRONIQUE DE DOCUMENTS :

En 2014, la solution de Gestion Electronique de Documents a permis d'initier l'intégration de différents fonds documentaires : documents généraux (plus d'une centaine), Pyramide Qualité (plus de 400 documents), documents relatifs au SI Recherche (près de 200 documents) et documents relatifs à la recherche (plus de 2 200 documents).

CLEANWEB™ (CAHIERS D'OBSERVATION ÉLECTRONIQUES) :

En 2014, le logiciel CleanWEB™ a fait l'objet de 3 mises à jour importantes.

La courbe ci-dessous montre que le nombre d'eCRF a poursuivi sa forte augmentation en 2014 :



Au 31/12/2014, 354 recherches à promotion AP-HP (soit plus de 60 % des projets en cours et près de 15 % de plus que l'an dernier) utilisaient la solution CleanWEB™.

Ceci représente environ, depuis la mise en place du logiciel en 2004 :

145 640 patients (36 % de plus que l'an dernier)

- 14 100 utilisateurs (17,5 % de plus que l'an dernier),
- 1 300 établissements ou cabinets médicaux (30 % de plus que l'an dernier),
- 43 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 Île-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 : Adrien LATIL
Adjointe : Anne-Laure DENISOT
Localisation : Hôpital Saint-Louis

Missions

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 du DRCD ;
- contrôle de gestion des projets de recherche clinique ;
- gestion des recettes affectées (RAF).

Présentation

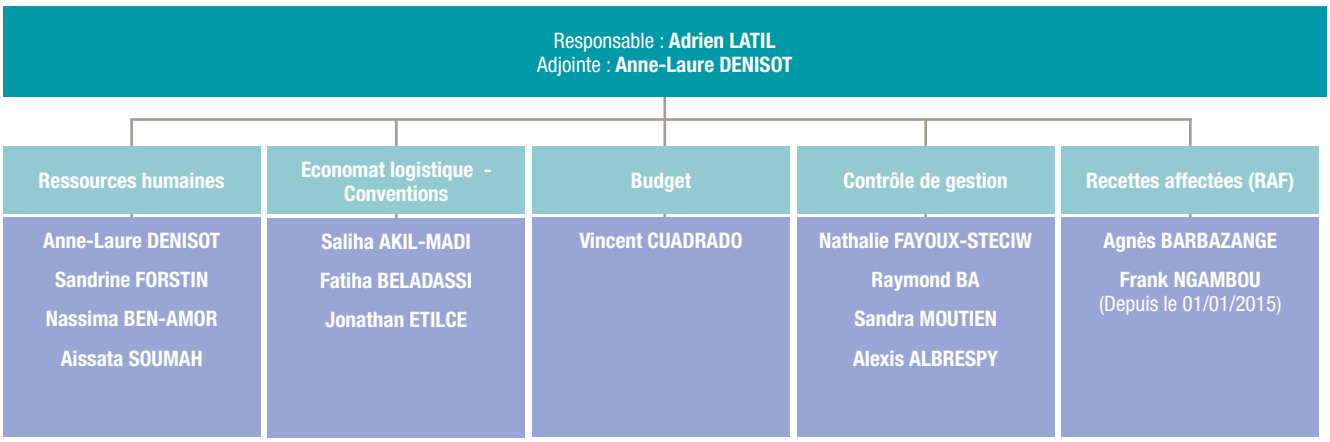
L'activité de recherche clinique est répartie sur l'ensemble des groupes hospitaliers (GH) de l'AP-HP selon deux approches :

- la recherche réalisée au sein des GH (hors promotion AP-HP) ;
- la recherche rattachée au DRCD (à promotion ou gestion AP-HP), dont le suivi est assuré localement par les unités de recherche clinique (URC), unités déconcentrées du DRCD, localisées dans les GH pour des raisons de proximité avec les investigateurs.

Seule est soumise à l'intervention du pôle Gestion, la recherche pilotée par le DRCD et réalisée au sein des URC.

L'activité du pôle Gestion est en relation directe avec la quantité de projets de recherche gérés par le DRCD. Le nombre de projets gérés par le DRCD est en constante augmentation, passant notamment de 716 projets en 2008 à 928 en 2014. Cette augmentation de l'activité s'est traduite par une augmentation des dépenses, des achats, des conventions, des effectifs, et un portefeuille de projets par contrôleur de gestion de plus en plus important.

Afin d'assurer ses différentes missions, le pôle Gestion est composé de 15 personnes et est organisé selon l'arborescence ci-dessous :



A ce personnel, il convient d'ajouter deux cadres administratifs de gestion de la recherche mis à disposition de l'URC du GH Hôpitaux universitaires Paris Nord Val-de-Seine depuis 2007 et de l'URC du GH Hôpitaux universitaires La Pitié-Salpêtrière – Charles Foix depuis 2010.

Composition de la cellule RH

Au 31/12/2014, la cellule RH était composée de 3 agents :

- Anne-Laure DENISOT, responsable de la cellule RH
- Nassima BEN AMOR, gestionnaire
- Marie Camille BUCHER, gestionnaire

La cellule RH a pour mission d'assurer un rôle de proximité en terme de gestion RH auprès des agents du DRCD siège (environ 150 agents) en lien avec les différents pôles du CGCRH (Centre de Gestion Ressources Humaines).

Par ailleurs, la cellule RH coordonne et assure l'harmonisation des pratiques pour l'application des règles de gestion des personnels de la recherche au sein des différents GH pour le personnel employé par les URC sur des projets de recherche (environ 600 agents).

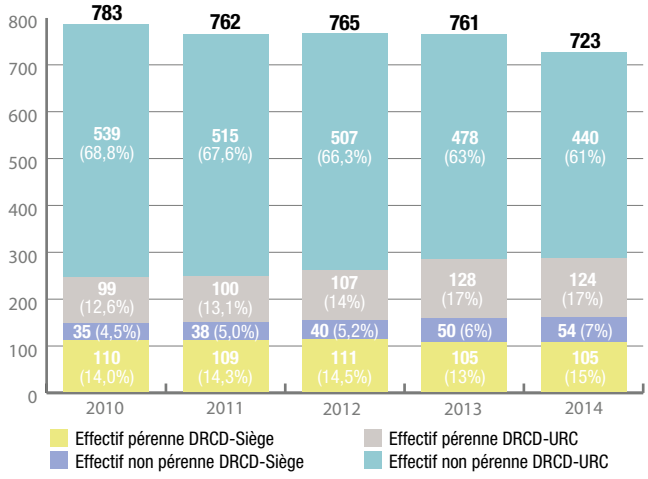
La cellule RH assure également le suivi du TPER PNM et PM permanent et non permanent.

PERSONNEL NON MÉDICAL

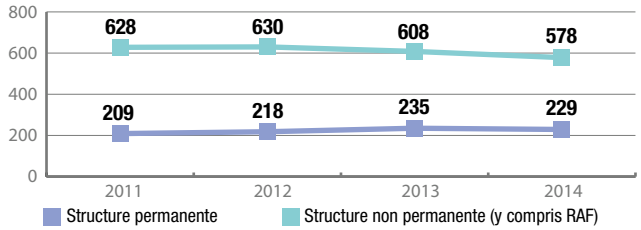
La croissance conséquente des projets de recherche retenus dans le cadre des appels à projets a nécessité un renforcement des effectifs jusqu'en 2010. Le délai d'instruction et d'obtention des autorisations préalables au démarrage des projets provoque un décalage entre l'acceptation des projets et l'impact sur les effectifs.

Depuis l'élaboration budgétaire des états des prévisions de recette 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 750 équivalents temps plein (ETP). On observe une tendance sensible à la baisse passant de 762 ETP en 2011 à 723 ETP en 2014.

Evolution des effectifs en personnel non médical (en ETP 2011-2014)



Evolution des effectifs en personnel médical (en ETPRM, avec RAF et DNA 2011-2014)

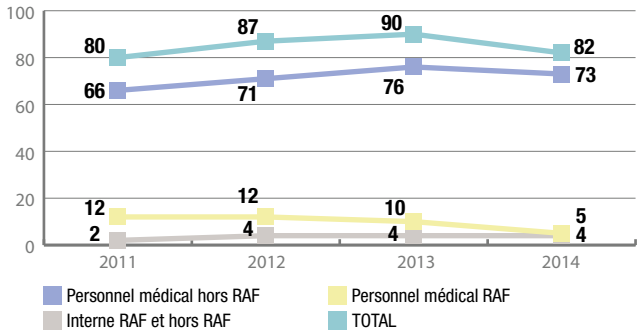


PERSONNEL MÉDICAL

En 2014, les effectifs médicaux relevant du DRCD sont de 81,8 ETPR.

Le graphique ci-dessous représente l'évolution du personnel médical depuis 2011. L'augmentation correspond à la volonté affichée du DRCD de prendre à sa charge un effectif médical minimal par GH et URC.

Evolution des effectifs en personnel non médical



Ces praticiens exercent pour la plus grande majorité dans les URC.

Par ailleurs, compte-tenu de la complexification des projets de recherche et de la nécessité d'assurer une sécurité optimale des patients participant aux protocoles de recherche, 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 réalisées au sein du pôle Vigilance du DRCD.

Répartition du personnel médical par statut

STATUT	ETPR au 31/12/2014	ETPR moyen 2014
PRACTICIENS (hors internes et étudiants)	**78,68**	**72,56**
PU-PH	2	2
MCU-PH	1	0,17
CCA-AHU	1	1,67
PH PLEIN TEMPS (y compris pharmacien AR)	13,8	12,87
PH TEMPS PARTIELS	0	0
PRATICIENS ATTACHES RENOUVELABLES DE DROIT	15,88	15,9
PRATICIENS ATTACHES SANS RENOUVELLEMENT DE DROIT	21,59	18,9
ASSISTANTS DES HOPITAUX	2	1,92
PRATICIENS CONTRACTUELS PLEIN TEMPS	19,6	18,57
PRATICIENS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL	1,81	0,56
INTERNES	**3**	**3,68**
FAISANT FONCTION D'INTERNES	**1**	**0,33**
PRATICIENS REMUNERES SUR RAF (hors internes)	**6,02**	**5,23**
Total	**88,7**	**81,8**

LA FORMATION

La fonction recherche au sein de l'AP-HP est une activité en constant progression depuis ces dernières années pour laquelle les effectifs ont augmenté et les métiers se 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 supports et aux foncions 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'informations organisées par des organismes extérieurs dédiées aux métiers de la recherche.
- Les responsables des URC pour une diffusion large ou ciblée au personnel ;
- Les responsables des services de formation continue des sites hospitaliers pour le suivi administratifs 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 la recherche clinique ;
- L'apprentissage.

Par ailleurs, depuis 5 ans, le DRCD offre une formation de qualité et évolutive : les Ateliers de la recherche clinique. Cette formation accueille tous les professionnels de la recherche (TEC, ARC, CEC, chefs de projets, chargés de missions, investigateurs,…) souhaitant bénéficier d'une formation, d'une remise à niveau ou d'informations pratiques. Elle est constituée de 15 modules répartis pour cette cinquième édition, de septembre 2014 à juillet 2015, à raison d'une session tous les 15 jours. Depuis 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 membre du GIRCI Ile de France.

Elaboration et suivi du budget

L'élaboration et le suivi du budget général sont assurés par Vincent CUADRADO.

LES RECETTES

Les recettes du DRCD proviennent :

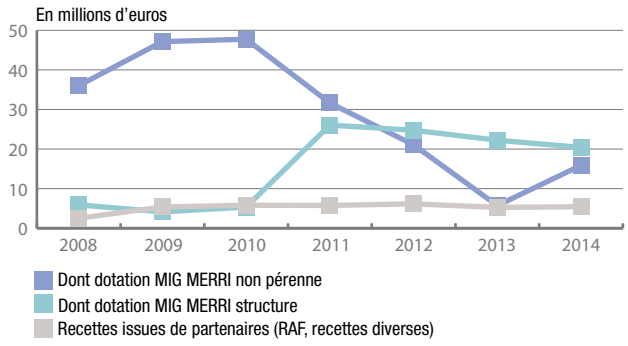
- de la dotation MIG MERRI DRCI (qui passe de 18,3 M€ en 2013 à 17,3 € en 2014, et qui finance notamment le personnel du DRCD-Siège, le personnel structure des URC, des emplois PUI, les PIE,…) ;
- des dotations ciblées (3,0 M€ : GIRCI, Centre Cochrane, EMRC, …) ;
- les financements des appels à projets ministériels (PHRC, PHRIP, PRME, PREPS, PRT : 5,4 M€ en 2013, 15,8 M€ en 2014, le faible montant de 2013 est imputable aux nouvelles modalités de financement établies par la DGOS cette année-là) ;
- des apports de partenaires extérieurs, appelés recettes affectées (RAF : 5,1 M€).

Des modifications importantes, à l'initiative de la DGOS, des modalités de financement ont provoqué une baisse des recettes en 2012. De nouvelles modifications intervenues en octobre 2013 ont provoqué une chute marquée des recettes en 2013.

Recettes (2008-2014)

	Recettes MIG MERRI	Dont dotation MIG MERRI non pérenne	Dont dotation MIG MERRI structure	Recettes issues de partenaires (RAF, recettes diverses)	TOTAL RECETTES
2008	41 935 783 €	36 028 790 €	5 906 993 €	2 524 285 €	44 460 068 €
2009	51 267 545 €	47 146 000 €	4 121 545 €	5 365 744 €	56 633 289 €
2010	53 090 522 €	47 744 000 €	5 346 522 €	5 801 090 €	58 891 612 €
2011	57 695 699 €	31 639 453 €	26 056 246 €	5 751 238 €	63 446 937 €
2012	45 810 151 €	21 062 971 €	24 747 180 €	6 152 519 €	51 962 670 €
2013	27 947 944 €	5 716 502 €	22 231 442 €	5 268 215 €	33 216 159 €
2014	36 286 265 €	15 883 262 €	20 403 003 €	5 424 473 €	41 528 738 €

Source : CEX DEFIP



Les modifications successives, en 2012 et 2013, des modalités de financement des appels à projets ministériels, y compris pour partie applicables rétroactivement aux campagnes 2010 et 2011, ont entrainé une chute drastique du versement des crédits finançant les projets de recherche.

Les modalités de financement par tranche mises en place par la DGOS en 2013, ont obligé le DRCD à adapter son suivi budgétaire (cf. fait marquant 2014). Malgré l'amélioration des recettes constatées en 2014, la gestion budgétaire du DRCD et des projets reste complexe en raison :

- d'une 1ère tranche parfois trop faible pour débuter la recherche (d'autant qu'elle est plafonnée à 50 000 €) ;

- d'une 3ème tranche qui n'intervient qu'à la condition d'avoir atteint 50% des inclusions et avec seulement 40% du financement ;
- d'une 5ème tranche exigeant un manuscrit soumis à comité de lecture, étape qu'un certain nombre d'études n'atteint pas.
- d'un délai de traitement des informations par la DGOS supérieur à celui annoncé.

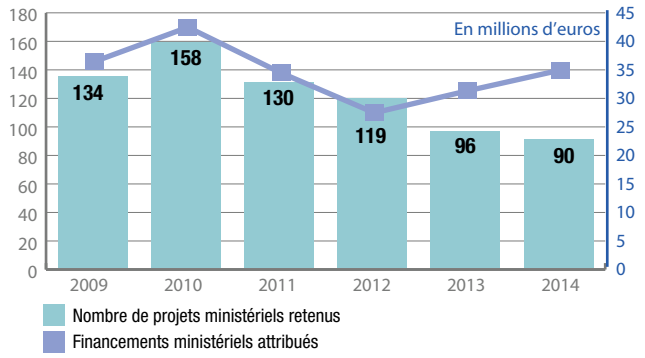
Les crédits versés nationalement par la DGOS aux appels à projets ministériels sont passés de 25,6 M€ en 2013 à 33,9 M€ en 2014. Les crédits alloués à l'AP-HP passaient dans le même temps de 9,5 M€ à 10,5 M€.

Bien que le montant des financements alloués à l'AP-HP soit en augmentation, l'impact des modalités de financement des projets de recherche ministériels représente un frein au niveau de recettes perçues.

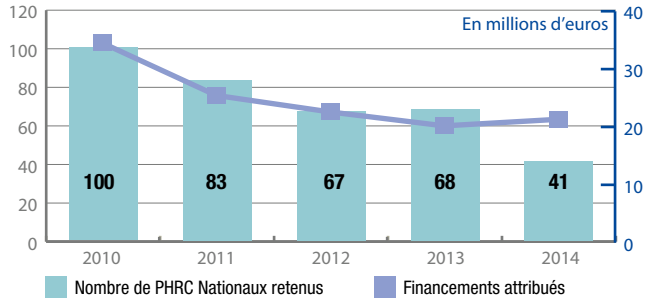
Par ailleurs, la dotation DRCI passe de 18,3 M€ en 2013 à 17,3 M€ en 2014.

Enfin, la dotation DIRC de 2,3 M€ en 2011 est remplacée par la dotation GIRCI de 0,9 M€ en 2012, 2013 et 2014.

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



Evolution du nombre de projets de recherche de l'AP-HP retenus en fonction de l'appel d'offre et de leurs financements prévisionnels



En 2014, comme en 2013, la DGOS a retenu moins de projets de recherche à ces appels à projets. Le budget moyen par projet est plus important, mais il s'agit désormais d'un budget prévisionnel maximum, dont le versement par tranches est conditionné à l'avancement de l'étude. Si l'essai n'atteint pas les jalons fixés par la DGOS ou ne va pas à son terme, les crédits ne seront pas versés.

LES DÉPENSES

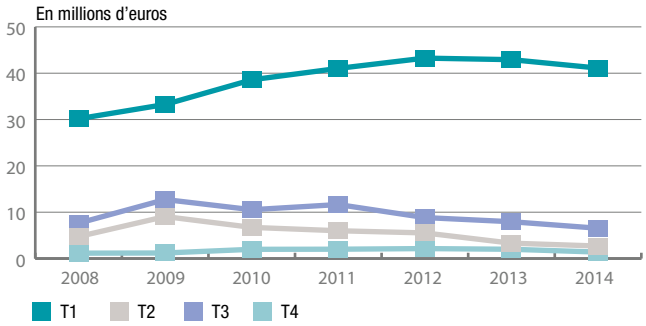
En 2014, le DRCD est parvenu à baisser sensiblement son déficit (réduction de moitié par rapport à 2013). L'amélioration du résultat est dû en grande partie à l'augmentation des recettes des projets, 5,7 M€ en 2013 contre 15,9 M€ en 2014 (soit +179%) mais également à une meilleur maitrise des dépenses, passant de 56,2 M€ en 2013 à 51,7 M€ en 2014 (soit - 8%).

Les dépenses constatées de 2008 à 2014 sont les suivantes :

	T1	T2	T3	T4	TOTAL
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	43 255 459 €	5 524 193 €	8 840 435 €	2 145 977 €	**59 766 064 €**
2013	42 922 333 €	3 313 855 €	7 944 133 €	1 998 403 €	**56 178 724 €**
2014	41 104 944 €	2 698 775 €	6 538 844 €	1 394 291 €	**51 736 854 €**

Source : Compte de résultat notifié DEFIP
* 2014 : dépenses constatées
T1 : Charges d'exploitation relatives au personnel ; T2 : Charges d'exploitation à caractère médical; T3 : Charges d'exploitation à caractère hôtelier ; T4 : Amortissement, provisions et dépréciations.

Evolution des dépenses (2008-2014)



Faits marquants 2014

- Poursuite du Reclassement des personnels contractuels conformément au guide de gestion V3
- Amélioration de la veille et du suivi mensuel des effectifs et de leur cadre budgétaire (mise en place de tableaux de bord)
- Travail sur l'amélioration des circuits avec les pôles du CGCRH
- Poursuite du déploiement d'une politique de GPMC (Gestion Prévisionnelle des Métiers et des Compétences)
- Transfert d'activité dans les GH des effectifs des Tumorothèques (20 ETP)
- Maitrise des dépenses de personnel
- Recensement des personnels mal affectés et demande de correction aux GH
- Amélioration des conditions de travail suite à l'obtention de locaux supplémentaires sur le site de Fernand WIDAL

Chiffres clés 2014

- ETPRM : 871 €
- Masse salariale réalisée : 41 104 944 €

Dossiers prioritaires en 2015 :

- Déprécarisation des emplois recherche
- Poursuite de l'amélioration des outils de suivi mensuel des ETP et de la Masse salariale pour une meilleure maitrise des dépenses
- Contrôle des affectations budgétaires des agents imputés sur les projets
- Poursuite du déploiement d'une politique de GPMC et de suivi des carrières
- Poursuite de l'harmonisation des pratiques en termes de gestion des ressources humaines des personnels contractuels

Annexe sur les ateliers de formation de la recherche clinique 2014-2015

En 2010, le DRCD a mis en place les ateliers de formation qui s'inspirent très largement du référentiel de formation des investigateurs, élaboré en 2009 par le Leem, l'AFCRO et l'ANSM. Depuis 2012, ces formations ont été ouvertes à l'ensemble des établissements du GIRCI d'Ile-de-France et sont offertes aux professionnels des établissements de santé.

QUELQUES INFORMATIONS EN 3 POINTS :

I) L'organisation

Cette formation continue s'adresse à l'ensemble des professionnels de la recherche : ARC, TEC, CEC, Chefs de projets, biostatisticiens, médecins, pharmaciens, juristes, gestionnaires… souhaitant bénéficier d'une mise à jour de leurs connaissance ou découvrir les spécificités du domaine de la recherche hospitalière.

Composée de plusieurs modules thématisés, elle permet une « formation à la carte ». Les participants ont ainsi la possibilité de suivre un ou plusieurs modules en fonction de leurs besoins.

Les formations ont lieu à l'Hôpital Saint-Louis. La capacité d'accueil est de 63 places par module : 46 places sont destinées aux professionnels du DRCD et de l'AP-HP, et 17 sont réservées à chacun des membres du Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation d'Ile-de-France (GIRCI).

II) Les nouveautés

Les Ateliers 2014-2015 sont au nombre de 15 modules d'une demi-journée, répartis de septembre 2014 à juillet 2015. Le programme a été retravaillé afin de lui apporter plus de lisibilité. Certains modules ont été allégés, d'autres plus étoffés pour accueillir de nouveaux intervenants.

III) Les perspectives

La session 2015-2016 devrait commencer en septembre et permettre de ce fait d'accueillir de nouvelles présentations. Par ailleurs, une réflexion est engagée sur la possibilité d'organiser quelques modules de cas pratiques. Ces derniers offriraient à un petit nombre de participants de travailler sur des études de cas et outils.

Pour accéder au programme de formation et vous inscrire, consultez le site internet du DRCD (rubrique « Le DRCD », 'Travailler au DRCD », puis « Formation recherche ») : **http://rechercheclinique.aphp.fr/-La-formation-Recherche-.html?rubrique**

Effectifs par métier

Métiers de la recherche	Nombre de participants
Attaché de recherche clinique	242
Technicien d'étude clinique	64
Médecin	33
Coordinateur d'étude clinique	27
Autres	23
Chef de projet	20
Infirmière de recherche	16
Chef de projet assistant	8
Chargé de mission	6
Gestionnaire de bases de données	6
Adjoint administratif	5
Ingénieur de recherche	5
Biostatisticien	5
Cadre de santé	3
Evaluateur vigilance	3
Directeur	3
Chargé d'étude clinique	1
Juriste	1
Pharmacien	1
Responsable d'étude clinique	1
Total général	**473**

Effectifs par module

Modules		Date	Nombre de participants
Module 1	12 septembre 2014	L'Histoire et l'organisation de la recherche clinique	32
Module 2	10 octobre 2014	La typologie des appels à projets	42
Module 3	7 novembre 2014	Les aspects contractuels et la valorisation de la recherche clinique	48
Module 4	28 novembre 2014	La typologie des projets de recherche et la rédaction des protocoles	51
Module 5	12 decembre 2014	Le montage budgétaire des projets de recherche	57
Module 6	16 janvier 2015	Les médicaments dans le cadre de la recherche	50
Module 7	30 janvier 2015	Dispositifs médicaux, thérapie cellulaire et génique et ressources biologiques en recherche clinique	43
Module 8	13 février 2015	La vigilance des essais cliniques	53
Module 9	13 mars 2015	Les bonnes pratiques cliniques et l'assurance de la qualité de la recherche	59
Module 10	27 mars 2015	Le cahier d'observation et la remontée des inclusions	20
Module 11	17 avril 2015	MERRI, les modalités de financements et d'attribution des crédits recherches et le budget du DRCD	18
Module 12	29 mai 2015	Protocoles de recherche et évaluation médico-économique	-
Module 13	5 juin 2015	Les demandes d'autorisation	-
Module 14	19 juin 2015	La mise en place de la recherche sur les centres d'investigation	-
Module 15	3 juillet 2015	Le monitoring et la clôture de la recherche	-
		Total	**473**

Répartition des effectifs par établissement

Etablissements		Nombre de participants
AP-HP	Ambroise-Paré	16
	Armand-Trousseau	3
	Avicenne	5
	Beaujon	4
	Bicêtre	26
	Bichat-Claude Bernard	27
	Cochin	64
	Fernand-Widal	7
	HEGP	9
	Henri-Mondor	24
	Hôtel-Dieu	1
	La Pitié-Salpêtrière	28
	Lariboisière	34
	Louis-Mourier	2
	Necker-Enfants malades	27
	Raymond Poincaré	7
	Robert-Debré	6
	Saint-Antoine	31
	Saint-Louis	44
	DRCD siège	18
	URC Médico-economique	3
	AGEPS	7
GIRCI Ile-de-France	St Joseph	13
	CH de Versailles	3
	CH Sainte-Anne	17
	CH Sud Francilien	1
	CHI Creteil	4
	Fondation Oph Rothschild	2
Autres	Autres établissements de santé	40
Total		**473**

Contrôle de gestion des projets de recherche clinique

La cellule contrôle de gestion des projets est en charge du suivi de toutes les dépenses afférentes aux projets. Elle est composée de 4 contrôleurs de gestion (cf. ci-dessous).

Sa structuration a pour objectif d'optimiser les échanges avec, tout particulièrement le pôle Promotion, les URC et les directions fonctionnelles des sites, notamment les directions des ressources humaines et les directions en charge de la recherche des GH.

Afin de répondre au mieux à ces missions, les différents projets à promotion ou gestion AP-HP (gérés par le DRCD) sont attribués aux contrôleurs de gestion en fonction du GH auquel sont rattachés les essais.

La répartition est la suivante :

Alexis ALBRESPY (jusqu'au 31/12/2014) **Frank NGAMBOU** (depuis le 01/01/2015)	GH HU Paris Seine-Saint-Denis
	GH HU Paris Nord Val de Seine
	GH HU Saint-Louis – Lariboisière-Fernand Widal
	GH HU Robert Debré (jusqu'au 31/06/2014)
Nathalie FAYOUX	GH HU Paris Sud
	GH HU Paris Ouest
	GH HU Henri Mondor
	URC Eco (au 01/12/2013)
Sandra MOUTIEN	GH HU Paris Centre
	GH HU Paris Ile-de-France Ouest
	GH HU Necker - Enfants malades
Raymond BA	GH HU La Pitié-Salpêtrière – Charles Foix
	GH HU Est Parisien
	GH HU Robert Debré (à partir du 01/07/2014) pour les projets postérieur à 2013
Vincent CUADRADO	GH HU Robert Debré pour les projets antérieurs à 2013

Gestion des recettes affectées (RAF)

La gestion administrative et financière des fonds alloués sous forme de recettes affectées (RAF) est sous la responsabilité de 3 agents : Agnès BARBAZANGE, Sehenoarisoa RAKOTOMANGA (contrôleur de gestion sur la RAF F-CRIN depuis le 05/11/2014) et Frank NGAMBOU (contrôleur de gestion sur le suivi des RAF européennes).
La mission de cette cellule consiste en la gestion des conventions, des contrats d'accès aux données, des crédits et des dépenses, y compris les RAF européennes, Cancer, CeNGEPS, Régions,… Ce suivi est réalisé en lien avec la DEFIP. 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, locatif 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

Gestion économique et conventions

La cellule de gestion économique est composée de 3 agents.
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 (DMP)

Le suivi des commandes et des paiements est assuré par Gaëlle QUENTIN et Rajalakshmi MOURTY (depuis le 08/09/2014).
La majorité des commandes réalisées porte sur les remboursements des frais de 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).

Année	Bons de commande	Evolution / N-1	Evolution / 2010	Lignes de commande	Evolution / N-1	Evolution / 2010
2010	1560			1632		
2011	1864	19,49%	19,49%	2009	23,10%	23,10%
2012	1798	-3,54%	15,26%	3035	51,07%	85,97%
2013	1767	-1,72%	13,27%	3078	1,42%	88,60%
2014	1932	8,54%	23,85%	3217	4,52%	97,12%

		DMP Direct (sans engagement préalable)			
		Charges sur exercices antérieurs		Remboursements des Agents	
ANNÉE	Nombre de DMP total	Nombre pièces	Montant	Nombre pièces	Montant
2010	2112	180	1 723 873,38 €	275	73 848,97 €
2011	2582	197	1 746 649,55 €	579	94 492,79 €
2012	2653	117	1 668 112,14 €	587	119 838,86 €
2013	2778	147	1 446 824,01 €	430	57 491,75 €
2014	2452	179	863 908,22 €	555	92 953,47 €

La cellule a été mise en difficulté en 2014 suite au départ successif de 2 agents sur le 2nd trimestre, malgré une activité en augmentation, particulièrement dans le traitement des déplacements des agents (agence de voyage et traitement des frais de missions).

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, etc.…)

De ce fait, la nature des conventions diffèrera selon le partenaire et la nature du partenariat. Elles peuvent être :

- des conventions de prestation ;
- des conventions de collaboration ;
- des conventions de reversements ;
- des contrats centres.

Faits marquants en 2014

NOUVELLES MODALITÉS DU SUIVI DU FINANCEMENT DES APPELS À PROJETS MINISTÉRIELS

Depuis la circulaire N° DGOS/R1/2013/376 du 30 octobre 2013 relative à la campagne tarifaire 2013 des établissements de santé, la direction générale de l'offre de soins (DGOS) conditionne le financement des appels à projets à leur niveau d'avancement.

Le déroulement d'un projet est désormais découpé en 5 phases associées à 5 tranches de financement. Le versement effectif de la tranche de financement, sous réserve de la validation des éléments de suivi par la DGOS ou l'INCa, intervient lors de la parution de la circulaire tarifaire suivante.

Le DRCD a adapté ces outils afin de pouvoir réaliser un suivi régulier des demandes de versement de tranches complémentaires faites à la DGOS, l'INCa et l'ANRS et des réponses reçues de ceux-ci.

Par ailleurs, le délai observé pour le traitement des demandes faites à la DGOS des tranches complémentaires est de six mois. Les demandes transmises d'Août à Novembre 2013 n'ont donc pas pu aboutir au versement des crédits en circulaire tarifaire de fin d'année.

MISE EN PLACE DES CONFÉRENCES BUDGÉTAIRES DRCD-URC

Compte tenu des impératifs de bonne gestion et de la situation financière actuelle, des conférences budgétaires entre le DRCD-Siège et les 12 URC, l'URC Eco et le DEC ont été mises en place avec la participation des cellules de recherche et/ou directions recherches des GH. L'objectif a été de faire un état des lieux des projets actuellement en cours au sein de chaque URC, des personnels en poste, des dépenses et recettes à venir. Au regard de ces éléments, des ajustements ont été demandés en terme de rendu d'emplois. Des mesures ont être prises pour contenir les dépenses (notamment, la fermeture d'études trop anciennes et n'ayant plus de recettes en regard) et pour accélérer les études en cours (afin d'atteindre les jalons permettant le versement des tranches de financement conditionnelles). Ces conférences ont également été l'occasion d'échanges sur les différentes problématiques auxquelles peuvent être confrontées les URC. Le renforcement du partage d'information entre le DRCD-Siège et les URC a permis de fluidifier les relations. Les conférences budgétaires DRCD-URC seront reconduites en 2015.

PRISE EN CHARGE DE LA GESTION DE LA PLATEFORME PARTNERS FINANCÉ PAR F-CRIN

L'infrastructure de recherche clinique F-CRIN (*French Clinical Research Infrastructure Network*) a été sélectionnée dans le cadre de l'Appel à projets 2010/11 « Infrastructures en Biologie et Santé » par l'Agence nationale de la recherche (ANR). Au terme de la procédure de sélection et après audition des porteurs de projets par le Conseil scientifique de F-CRIN, 2 plateformes et 8 INI (*Investigation Network Initiative*) ont été initiés. La plateforme PARTNERS, portée par les Professeurs Corinne ALBERTI et Eric VICAUT, est gérée par le DRCD. Sehenoarisoa RAKOTOMANGA , contrôleur de gestion sur la RAF F-CRIN depuis le 05/11/2014, a été recrutée à cet effet.

FORMATION DES ÉQUIPES DU PÔLE

En 2014, la formation du personnel du pôle Gestion s'est poursuivie. Les agents ont pu suivre plusieurs ateliers de formation dispensés par le Centre de compétences domaine gestion (CCDG) de l'AP-H. La maitrise des outils institutionnels (SAP notamment) en a été renforcée.

Dossiers prioritaires en 2015

LES CONFÉRENCES BUDGÉTAIRES DRCD-URC

Compte tenu des impératifs de bonne gestion et de la situation financière actuelle et du bon retour des conférences 2014, les conférences budgétaires entre le DRCD-Siège et les URC seront maintenues en 2015.

RÔLE DE RÉFÉRENT DES BUDGETS DES PROJETS

Le pôle Gestion doit poursuivre la montée en charge de son rôle de référent budget 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 la soumission de projets aux budgets homogènes et réalistes.

DEUXIÈME PARTIE

Unités de recherche clinique

DRCD-URC Hôpitaux universitaires Paris Centre (URC Paris Centre)

Responsable : Pr. Jean-Marc TRELUYER
Adjoints : Dr Hendy ABDOUL - Dr Caroline ELIE

Hôpitaux AP-HP rattachés	> Cochin > Hôtel-Dieu > Broca - La Roche Foucauld
Hôpitaux hors AP-HP rattachés	> CH Sainte-Anne > Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph > Institut Mutualiste Montsouris > Hôpital d'instruction des armées du Val-de-Grâce

PRÉSENTATION DE L'URC

Organisation :

L'activité et le fonctionnement de l'Unité de recherche clinique (URC) du Groupe hospitalier (GH) Hôpitaux universitaires Paris Centre sont mutualisés avec celles du GH Necker - Enfants malades 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 14 19) Cochin Necker - Enfants malades) pour la partie aide à l'acquisition des données.

Une convention a été établie avec le Centre hospitalier Sainte-Anne pour prendre en charge les projets de recherche clinique de celui-ci.

L'URC/CIC associe des fonctions transversales (méthodologie, data management, assurance qualité, éthique, Pharmacovigilance, ….) et des fonctions longitudinales de suivi des études coordonnées par des chefs de projets pour former des équipes de 4 à 8 ARC ou TEC.

L'organigramme ci-dessous présente l'organisation fonctionnelle globale.

Recherche Clinique Paris Descartes Cochin Necker (www.rechercheclinique cocinnecker.fr)
Responsable : Pr. Jean-Marc Tréluyer
Coordinatrice : B. Barbier
Assistante : M. Caboche

Fonctions transversales

Méthodologie

Biostatistique
Dr C. Elie
Dr H. Abdoul
Dr N. Bouazza
Dr F. Foissac
A. Baptiste

Modélisation
Dr S. Urien
Dr D. Hirt
Dr S. Benaboud

Maladies rares
Dr N. Bouazza
Dr F. Foissac

Epidémiologie et cohorte mère-enfant
Dr PY. Ancel

Biologie de transfert
G. Lui

Ethique
A. de Haut de Sigy

Data management
F. Gourmelon
C. Mathely
Z. Rahmanian
J. Wang

Consultations recherche
Pr. JL. Bresson
Dr C. Meyzer
Dr A. Mogenet
Dr M. Semeraro

Obstétrique
Dr L. Bussières

Enseignement Formation
Dr H. Abdoul
C. Auger
Dr M. Semeraro

Gestion
L. Amouche
MO Alphonse
D. Robert

Correspondants
IHU
V. Jolaine
DHU
L. Lecomte
INCA
V. Fauroux

Assurance Qualité
C. Figuerola
Y. Boulahdaj

Appels à projets
Dr H. Abdoul
Dr PY. Ancel
Dr L. Bussières
Dr C. Elie

Pharmaco vigilance
Pr JM. Tréluyer

Organisation et suivi longitudinal des essais

Chefs de projets

S. Aït El Ghaz-Poignant : Médecine Interne, Addictologie
C. Auger : Endocrinologie, Hépato Gastro-Entérologie, Nutrition, Urgences
P. Bakouboula : Pneumologie, Infectiologie, Odontologie
B. Barbier : Neurologie, Dermatologie, Ethique
A. Bellino : Cancérologie, Cardio-pneumologie, Périnatalogie
N. Briand : Périnatalogie
S. Colas : Urologie, Néphrologie, Pédiatrie
V. Fauroux : Appareil locomoteur, Anesthésie Réanimation, Endocrinologie
M. Godard : Gériatrie, Neuropsychiatrie
V. Jolaine : Pédiatrie, Hématologie
L. Lecomte : Périnatalogie, Anesthésie, Réanimation
C. Simon : Rhumatologie, Imagerie
S. Sotou Bere : Pédiatrie
C. Turuban : Périnatalogie

Suivi Technico-Réglementaire des essais
ARC

Aide à l'acquisition des données
MEC, TEC, infirmières, psychologues, sages-femmes, diététiciennes

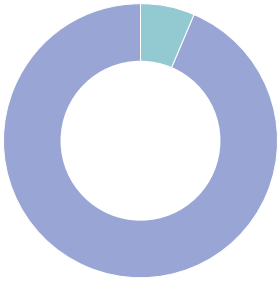
Moyens humains :

181 personnes sont mutualisées entre l'URC et le CIC-P du GH Hôpitaux universitaires Paris Centre et l'URC du GH Necker - Enfants malades.

Tableau prévisionnel des emplois rémunérés (TPER)

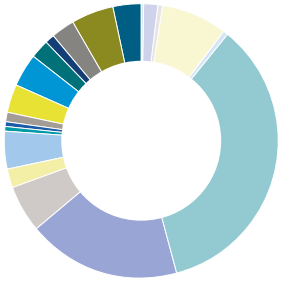
- TPER du GH permanents : **19**
- TPER du GH non permanents : **34**
- TPER PNM / PNM permanents du DRCD : **24**
- TPER non permanents du DRCD : **104**

Répartition PM et PNM



- Personnel médical (PM) : **12**
- Personnel non médical (PNM) : **169**

Répartition par métiers



- Responsable **1**
- Adjoints **3**
- Chargé de mission **1**
- Chefs de projets **14**
- CEC **1**
- ARC **63**
- TEC **33**
- Biostatisticiens **10**
- Data Managers **4**
- ACH / Adjoints administratifs **8**
- Secrétaire médicale **1**
- Assistant assurance-qualité **1**
- Etudiants en contrat d'apprentissage **2**
- Tech. Labo **6**
- Psychologues **7**
- IDE **4**
- Sages-femmes **2**
- IE **5**
- IR **9**
- MEC **6**

Moyens matériels :

L'URC dispose d'environ 500 m² à l'Hôpital Cochin (Pavillon Tarnier) avec 50 postes de travail plus 5 postes au CH Sainte-Anne. Ces postes sont mutualisés.

LE MOT DU RESPONSABLE DE L'URC

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 de la conception de l'étude jusqu'à la publication. Cela a été possible grâce à la mutualisation des activités entre les URC et CIC-P du GH Hôpitaux universitaires Paris Centre et du GH Hôpital universitaire Necker - Enfants malades (organisation supra GH).

Nous travaillons aussi en collaboration avec le services d'épidémiologie du GH, le Centre de Recherche en Épidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité (UMR-1153) pour ce qui concernent les maladies chroniques et les pathologies de la mère et de l'enfant, et l'équipe de recherche en Pharmacologie.

Les grands axes de recherche de l'URC et du CIC sur PARIS CENTRE sont la pathologie périnatale, les maladies de système et la rhumatologie, l'endocrinologie, la pharmacologie, la cancérologie, 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. Notre attractivité est démontrée aussi par le nombre très important de projets provenant d'investigateurs.

Nous avons sur Cochin une collaboration forte avec les deux DHU du GH (plus de 100 projets en commun avec ces deux structures).

L'évolution de la structure a été marquée par une importante augmentation de l'activité jusqu'en 2013 puis une stabilisation en 2014 (cf infra). La baisse du nombre d'études financées par les appels d'offres ministériels a été compensée par l'augmentation de nouveaux projets financés par d'autres sources (europe, ANSM, ANR, ….).

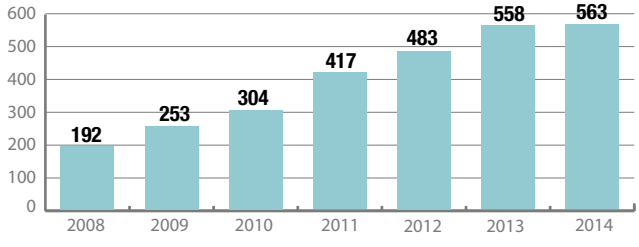
Notre second objectif essentiel, en tant que structure de recherche clinique hospitalo-universitaire, est de développer l'enseignement de la recherche clinique, tant théorique que pratique. Cela se traduit par plus de 500 heures de cours organisées en recherche clinique et l'accueil de nombreux étudiants.

Plus de 650 publications ont été réalisées avec l'aide de la structure depuis 2006.

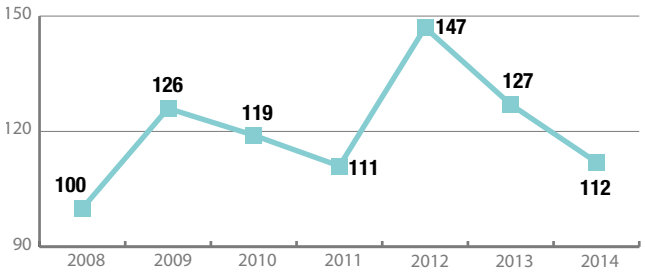
Nous avons aussi une importante mission d'information avec plus de 200 connexions par jour à notre site (www.rechercheclinique descartescochinnecker.fr)

Chiffres clefs

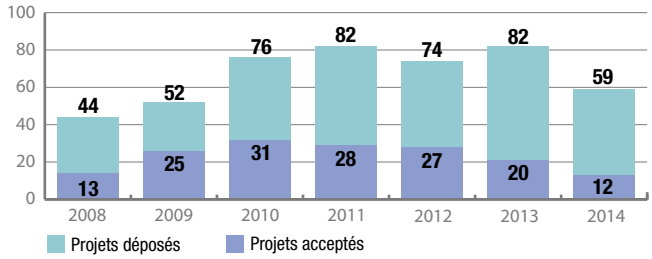
Evolution du nombre d'études suivies par l'URC, tous promoteurs confondus



Evolution du nombre de nouvelles études suivies par l'URC



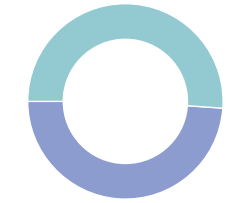
Evolution du nombre de projets à financement ministériel déposés et acceptés



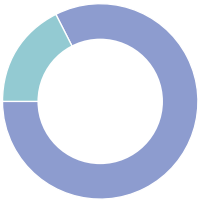
Typologie des projets à financement ministériels déposés et acceptés en 2014

	Lettres d'intention déposées	Projets déposés	Projets acceptés
PHRC-N et PREPS	31	10	6
PHRC-K et PRME-K	2	1	0
PHRC-I	18	11	6
PHRIP	8	4	0
Total	**59**	**26**	**12**

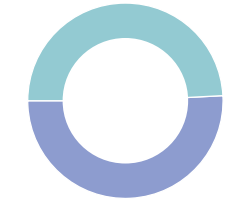
Typologie des études suivies par l'URC en 2014, tous promoteurs confondus



Etudes en cours en 2014 : **563**
dont promotion AP-HP : **274**



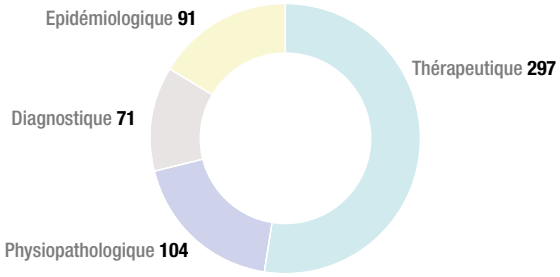
Etudes en cours en 2014 : **563**
dont phase I/II : **100**



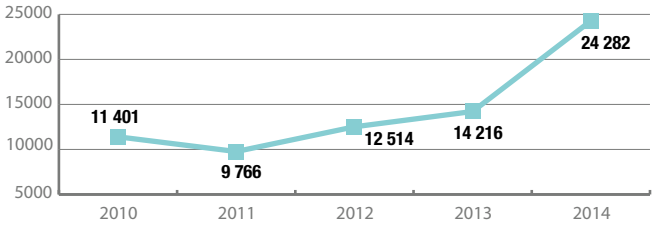
Etudes en cours en 2014 : **563**
dont multicentriques : **277**

Etudes en cours en 2014 : **563**
dont recherches biomédicales : **371**
dont recherches en soins courants : **60**
dont recherches non interventionnelles : **132**

Répartition par type de recherche des études en cours en 2014

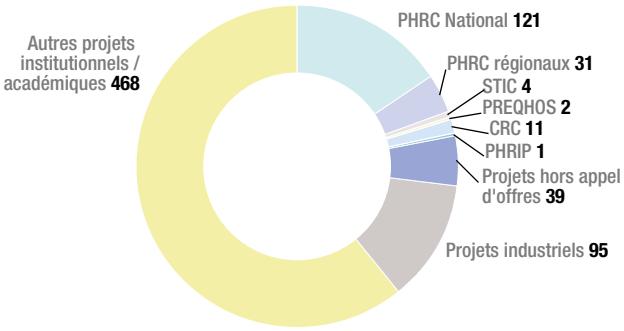


Evolution du nombre de patients inclus dans l'année



Nombre de centres recruteurs impliqués dans les études suivis par l'URC : **3 608**

Nombre de projets par type de financement en 2014



5 recherches phares en 2014 sur Paris Centre

BACLOVILLE (PHRC 2011, Pr. JAURY)

L'efficacité du baclofène dans la prise en charge de l'alcoolo-dépendance n'a jamais été démontrée même si des données observationnelles ont mis en évidence des bénéfices cliniques chez certains patients. L'essai BACLOVILLE, essai thérapeutique multicentrique randomisé, en double insu contre placebo, a pour objectif de montrer l'efficacité à un an du baclofène à 300 mg/j maximum sur la proportion à 1 an de patients avec une consommation d'alcool à faible niveau de risque ou nulle (selon les critères de l'OMS).

Les inclusions se sont terminées en juin 2013 et le suivi en 2014. Plus de 300 sujets de plus de 18 ans et de moins de 65 ans ayant une consommation d'alcool excessive (« consommateurs à haut risque ») ont été inclus. Les résultats de l'étude sont attendus au cours du deuxième semestre 2015

MAINRITSAN (PHRC 2011, Pr. GUILLEVIN)

Il s'agit d'une étude thérapeutique, de phase III, prospective, muticentrique, randomisée, avec deux groupes parallèles. L'objectif du protocole était d'évaluer l'intérêt du rituximab comparé à l'azathioprine chez des patienst atteints d'une vascularite à ANCA pour maintenir la rémission des patients après traitement par une association cyclophosphamide–glucocorticoïdes. Le pourcentage de rechute était de 29% dans le groupe azathioprine vs 5% dans le groupe rituximab. Les résultats de l'essai thérapeutique MAINRITSAN, coordonné par le Pr Loïc GUILLEVIN, ont été publiés le 6 novembre 2014 dans la revue *New England Journal of Medicine*.

MANGAFODIPIR (HAO, 2011, Pr BATTEUX)

Intérêt du mangafodipir dans le traitement des neuropathies périphériques dues à une chimiothérapie par platines. Dans le cadre d'une collaboration entre les services d'immunologie biologique (Pr BATTEUX), de cancérologie, de gastro-entérologie, de pharmacologie de Cochin ainsi que de l'URC/CIC Paris Centre Descartes, une publication dans JCI sur l'intérêt du mangafodipir pour la protection des neuropathies périphériques chez les patients traités par une chimiothérapie incluant du cisplatine.

La Cohorte Désir (Pr DOUGADOS) :

DESIR est une cohorte française sur le **DE**venir des **S**pondylarthropathies **I**ndifférenciées **R**écentes sous la direction du Pr DOUGADOS incluant 700 patients souffrant de douleurs inflammatoires du dos susceptibles de correspondre à une spondylarthrite ankylosante. Cette cohorte a comme promoteur l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris et comme partenaires principaux la Société Française de Rhumatologie, l'INSERM et les laboratoires Wyeth. Environ 15 publications sont déjà issues de cette cohorte mise en place en 2009

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.

EPIPAGE (PY Ancel, F GOFFINET)

Une étude épidémiologique sous la direction du Dr PY ANCEL et du Pr GOFFINET (CIC mère enfant Paris Descartes Necker Cochin, maternité Port Royal et Unité Inserm U1153) parue dans JAMA Pédiatrics sur le devenir des grands prématurés montre une amélioration importante de la survie de ces grands prématurés en France depuis 10 ans (Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 Through 34 Weeks' Gestation in France in 2011: Results of the EPIPAGE-2 Cohort Study)

Ebola (JM TRÉLUYER)

Dans le cadre d'une collaboration avec le laboratoire "Infection Antimicrobials Modelling Evolution", l'UMR1137, l'INSERM U1012 et le Département Hospitalo-Universitaire (DHU), l'URC/CIC Necker Cochin a participé à une étude visant à déterminer les posologies de favipiravir optimales dans le traitement du virus Ebola par des méthodologies innovantes basées sur des approches bayésiennes que nous avons développées (Lancet, 2015)

5 dossiers prioritaires en 2015

- Le développement d'études basées sur les entrepôts de données en relation avec le DHU Risques et grossesses (SNIIRAM en particulier)
- Développer l'utilisation des objets connectés et l'utilisation des données de patients en vie réelle
- 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)
- Poursuivre la diversification des sources de financement des projets en particulier dans le cadre des financements Horizon 2020
- Préparer la structure aux conséquences de la nouvelle législation européenne sur les essais cliniques

PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2014

10 PUBLICATIONS

1. Chaussain C, Bouazza N, Gasse B, Laffont AG, Opsahl Vital S, Davit-Béal T, Moulis E, Chabadel O, Hennequin M, Courson F, Droz D, Vaysse F, Laboux O, Tassery H, Carel JC, Alcais A, Treluyer JM, Beldjord C, Sire JY. Dental caries and enamelin haplotype. J Dent Res. 2014 Apr;93(4):360-5.
2. Delongchamps NB, Lefèvre A, Bouazza N, Beuvon F, Legman P, Cornud F. Detection of Significant Prostate Cancer with Magnetic Resonance Targeted Biopsies-Should Transrectal Ultrasound-Magnetic Resonance Imaging Fusion Guided Biopsies Alone be a Standard of Care? J Urol. 2015 Apr;193(4):1198-204
3. Stepanian A, Alcaïs A, de Prost D, Tsatsaris V, Dreyfus M, Treluyer JM, Mandelbrot L; ECLAXIR Study Group. Highly significant association between two common single nucleotide polymorphisms in CORIN gene and preeclampsia in Caucasian women. PLoS One. 2014 Dec 4;9(12):e113176.
4. Dougados M, Soubrier M, Perrodeau E, Gossec L, Fayet F, Gilson M, Cerato MH, Pouplin S, Flipo RM, Chabrefy L, Mouterde G, Euller-Ziegler L, Schaeverbeke T, Fautrel B, Saraux A, Chary-Valckenaere I, Chales G, Dernis E, Richette P, Mariette X, Berenbaum F, Sibilia J, Ravaud P. Impact of a nurse-led programme on comorbidity management and impact of a patient self-assessment of disease activity on the management of rheumatoid arthritis: results of a prospective, multicentre, randomised, controlled trial (COMEDRA). Ann Rheum Dis. 2014 May 28. pii: annrheumdis-2013-204733
5. Duron E, Vidal JS, Funalot B, Brunel N, Viollet C, Seux ML, Treluyer JM, Epelbaum J, Bouc YL, Hanon O. Insulin-like growth factor I, insulin-like growth factor binding protein 3, and atrial fibrillation in the elderly. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014 Aug;69(8):1025-32. doi: 10.1093/gerona/glt206. Epub 2013 Dec 24. PubMed PMID: 24368776.
6. Empana JP, Boulanger CM, Tafflet M, Renard JM, Leroyer AS, Varenne O, Prugger C, Silvain J, Tedgui A, Cariou A, Montalescot G, Jouven X, Spaulding C. Microparticles and sudden cardiac death due to coronary occlusion. The TIDE (Thrombus and Inflammation in sudden DEath) study. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2015 Feb;4(1):28-36. doi: 10.1177/2048872614538404
7. Schmitz T, Fuchs F, Closset E, Rozenberg P, Winer N, Perrotin F, Verspyck E, Azria E, Carbonne B, Lepercq J, Maillard F, Goffinet F; Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie (GROG). Outpatient cervical ripening by nitric oxide donors for prolonged pregnancy: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2014 Dec;124(6):1089-97.
8. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, Maurier F, Decaux O, Ninet J, Gobert P, Quémeneur T, Blanchard-Delaunay C, Godmer P, Puéchal X, Carron PL, Hatron PY, Limal N, Hamidou M, Ducret M, Daugas E, Papo T, Bonnotte B, Mahr A, Ravaud P, Mouthon L; French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2014 Nov 6;371(19):1771-80.
9. Ancel PY, Goffinet F; EPIPAGE-2 Writing Group, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, Chabanier P, Joly-Pedespan L, Lecomte B, Vendittelli F, Dreyfus M, Guillois B, Burguet A, Sagot P, Sizun J, Beuchée A, Rouget F, Favreau A, Saliba E, Bednarek N, Morville P, Thiriez G, Marpeau L, Marret S, Kayem G, Durrmeyer X, Granier M, Baud O, Jarreau PH, Mitanchez D, Boileau P, Boulot P, Cambonie G, Daudé H, Bédu A, Mons F, Fresson J, Vieux R, Alberge C, Arnaud C, Vayssière C, Truffert P, Pierrat V, Subtil D, D'Ercole C, Gire C, Simeoni U, Bongain A, Sentilhes L, Rozé JC, Gondry J, Leke A, Deiber M, Claris O, Picaud JC, Ego A, Debillon T, Poulichet A, Coliné E, Favre A, Fléchelles O, Samperiz S, Ramful D, Branger B, Benhammou V, Foix-L'Hélias L, Marchand-Martin L, Kaminski M. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. JAMA Pediatr. 2015 Mar;169(3):230-8.
10. Coriat R, Alexandre J, Nicco C, Quinquis L, Benoit E, Chéreau C, Lemaréchal H, Mir O, Borderie D, Tréluyer JM, Weill B, Coste J, Goldwasser F, Batteux F. Treatment of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy by intravenous mangafodipir. J Clin Invest. 2014 Jan;124(1):262-72.

DRCD-URC Hôpital universitaire Necker - Enfants malades

Responsable : Pr. Jean-Marc TRELUYER
Adjoints : Dr Hendy ABDOUL - Dr Caroline ELIE

Hôpitaux AP-HP rattachés	> Cochin > Hôtel-Dieu > Broca - La Roche Foucauld
Hôpitaux hors AP-HP rattachés	> CH Sainte-Anne > Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph > Institut Mutualiste Montsouris > Hôpital d'instruction des armées du Val-de-Grâce

PRÉSENTATION DE L'URC

Organisation :

L'activité et le fonctionnement de l'Unité de recherche clinique (URC) du Groupe hospitalier (GH) Hôpitaux universitaires Paris Centre sont mutualisées avec celles du GH Necker - Enfants malades 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 14 19) Cochin Necker - Enfants malades) pour la partie aide à l'acquisition des données.

Une convention a été établie avec le Centre hospitalier Sainte-Anne pour prendre en charge les projets de recherche clinique de celui-ci.

L'URC/CIC associe des fonctions transversales (méthodologie, data management, assurance qualité, éthique, Pharmacovigilance, ….) et des fonctions longitudinales de suivi des études coordonnées par des chefs de projets pour former des équipes de 4 à 8 ARC ou TEC.

L'organigramme ci-dessous présente l'organisation fonctionnelle globale.

Recherche Clinique Paris Descartes Cochin Necker (www.rechercheclinique cocinnecker.fr)
Responsable : Pr. Jean-Marc TRÉLUYER
Coordinatrice : B. BARBIER
Assistante : M. CABOCHE

Fonctions transversales

Méthodologie

Biostatistique
Dr C. ELIE
Dr H. ABDOUL
Dr N. BOUAZZA
Dr F. FOISSAC
A. BAPTISTE

Modélisation
Dr S. URIEN
Dr D. HIRT
Dr S. BENABOUD

Maladies rares
Dr N. BOUAZZA
Dr F. FOISSAC

Epidémiologie et cohorte mère-enfant
Dr Py ANCEL

Biologie de transfert
G. LUI

Ethique
A. de HAUT DE SIGY

Data management
F. GOURMELON
C. MATHELY
Z. RAHMANIAN
J. WANG

Consultations recherche
Pr. JL. BRESSON
Dr C. MEYZER
Dr A. MOGENET
Dr M. SEMERARO

Obstétrique
Dr L. BUSSIÈRES

Enseignement Formation
Dr H. ABDOUL
C. AUGER
Dr M. SEMERARO

Gestion
L. AMOUCHE
MO ALPHONSE
D. ROBERT

Correspondants
IHU
V. JOLAINE
DHU
L. LECOMTE
INCA
V. FAUROUX

Assurance Qualité
C. FIGUEROLA
Y. BOULAHDAJ

Appels à projets
Dr H. ABDOUL
Dr Py ANCEL
Dr L. BUSSIÈRES
Dr C. ELIE

Pharmaco vigilance
Pr JM. TRÉLUYER

Organisation et suivi longitudinal des essais

Chefs de projets
S. Aït El Ghaz-Poignant : Médecine Interne, Addictologie
C. Auger : Endocrinologie, Hépato Gastroentérologie, Nutrition, Urgences
P. Bakouboula : Pneumologie, Infectiologie, Odontologie
B. Barbier : Neurologie, Dermatologie, Ethique
A. Bellino : Cancérologie, Cardio-pneumologie, Périnatalogie
N. Briand : Périnatalogie
S. Colas : Urologie, Néphrologie, Pédiatrie
V. Fauroux : Appareil locomoteur, Anesthésie Réanimation, Endocrinologie
M. Godard : Gériatrie, Neuropsychiatrie
V. Jolaine : Pédiatrie, Hématologie
L. Lecomte : Périnatalogie, Anesthésie, Réanimation
C. Simon : Rhumatologie, Imagerie
S. Sotou Bere : Pédiatrie
C. Turuban : Périnatalogie

Suivi Technico-Réglementaire des essais
ARC

Aide à l'acquisition des données
MEC, TEC, infirmières, psychologues, sages-femmes, diététiciennes

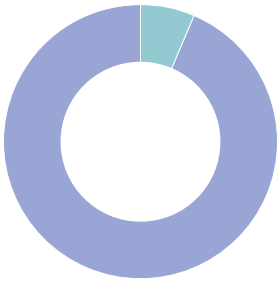
Moyens humains :

181 personnes sont mutualisées entre l'URC et le CIC-P du GH Hôpitaux universitaires Paris Centre et l'URC du GH Necker - Enfants malades.

Tableau prévisionnel des emplois rémunérés (TPER)

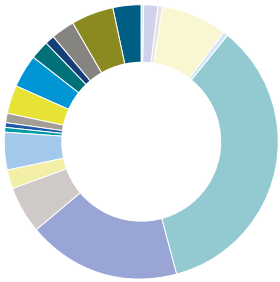
- TPER du GH permanents : **19**
- TPER du GH non permanents : **34**
- TPER PNM / PNM permanents du DRCD : **24**
- TPER non permanents du DRCD : **104**

Répartition PM et PNM



- Personnel médical (PM) : **12**
- Personnel non médical (PNM) : **169**

Répartition par métiers



- Responsable **1**
- Adjoints **3**
- Chargé de mission **1**
- Chefs de projets **14**
- CEC **1**
- ARC **63**
- TEC **33**
- Biostatisticiens **10**
- Data Managers **4**
- ACH / Adjoints administratifs **8**
- Secrétaire médicale **1**
- Assistant assurance-qualité **1**
- Etudiants en contrat d'apprentissage **2**
- Tech. Labo **6**
- Psychologues **7**
- IDE **4**
- Sages-femmes **2**
- IE **5**
- IR **9**
- MEC **6**

Moyens matériels :

L'URC/CIC dispose d'environ 500 m2 à l'intérieur du bâtiment Imagine dans un ensemble regroupant URC, CIC, CRB et biostatistique mais aussi consultations de patients (CMR) et laboratoires de Recherche avec 50 postes de travail, 4 chambres et deux box de consultations mis à disposition de l'URC/CIC.

LE MOT DU RESPONSABLE DE L'URC

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 de la conception de l'étude jusqu'à la publication. Cela a été possible grâce à la mutualisation des activités entre les URC et CIC-P du GH Hôpitaux universitaires Paris Centre et du GH Hôpital universitaire Necker - Enfants malades (organisation supra GH)

Les grands axes de recherche de l'URC et du CIC sur Necker sont l'ensemble des pathologies pédiatriques notamment les maladies rares, la pathologie périnatale, l'hématologie et la néphrologie. L'URC travaille avec l'ensemble des pôles et des services du GH. Nous avons une collaboration forte avec l'IHU Imagine (plus de 100 projets en commun) et avec le CIC (thérapie génique).

L'évolution de la structure a été marquée par une importante augmentation de l'activité jusqu'en 2013 puis une stabilisation en 2014 (cf infra). La baisse du nombre d'études financées par les appels d'offres ministériels a été compensée par l'augmentation de nouveaux projets financés par d'autres sources (europe, ANSM, ANR, ….).

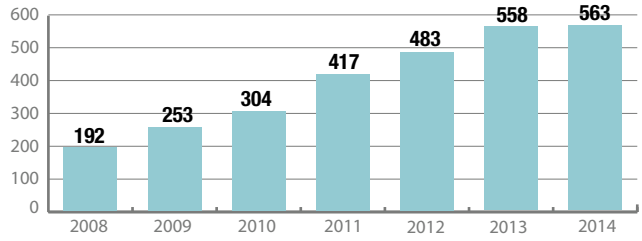
Notre second objectif essentiel, en tant que structure de recherche clinique hospitalo-universitaire, est de développer l'enseignement de la recherche clinique, tant théorique que pratique. Cela se traduit par plus de 500 heures de cours organisés en recherche clinique et l'accueil de nombreux étudiants

Plus de 650 publications ont été réalisées avec l'aide de la structure depuis 2006.

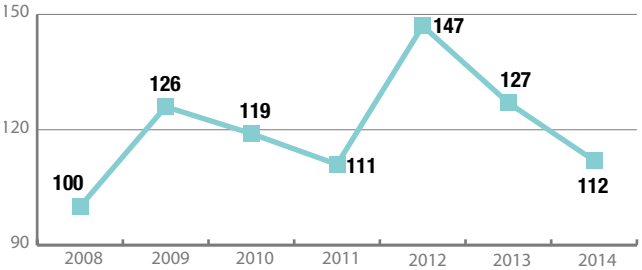
Nous avons aussi une importante mission d'information avec plus de 200 connexions par jour à notre site (www.rechercheclinique descartescochinnecker.fr).

Chiffres clefs

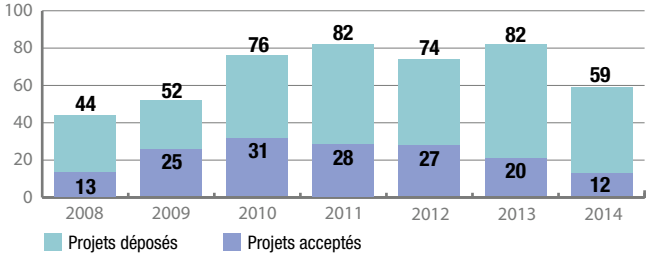
Evolution du nombre d'études suivies par l'URC, tous promoteurs confondus



Evolution du nombre de nouvelles études suivies par l'URC



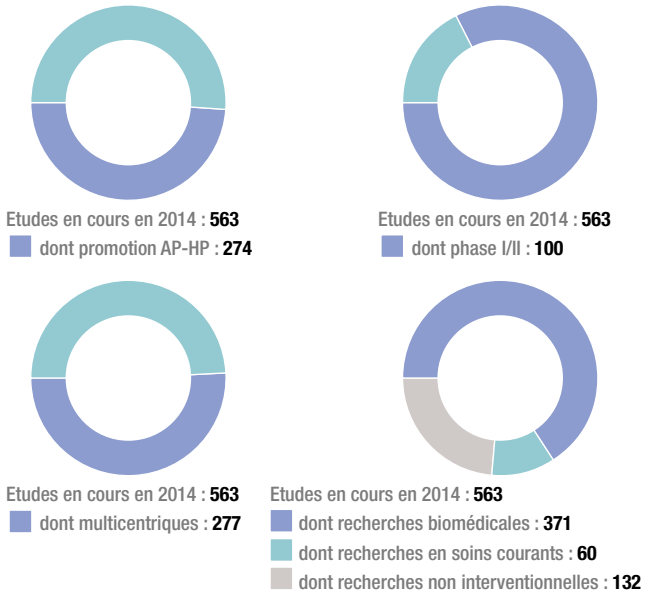
Evolution du nombre de projets à financement ministériel déposés et acceptés



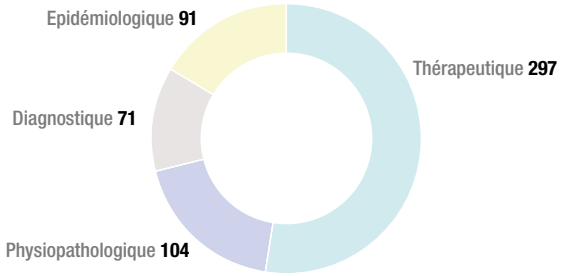
Typologie des projets à financement ministériels déposés et acceptés en 2014

	Lettres d'intention déposées	Projets déposés	Projets acceptés
PHRC-N et PREPS	31	10	6
PHRC-K et PRME-K	2	1	0
PHRC-I	18	11	6
PHRIP	8	4	0
Total	**59**	**26**	**12**

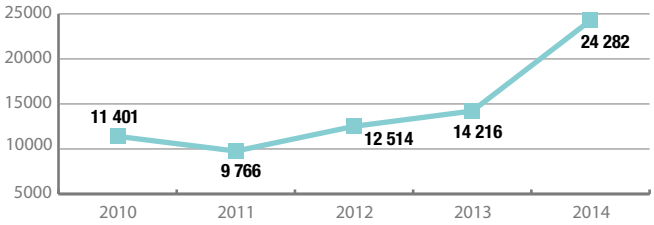
Typologie des études suivies par l'URC en 2014, tous promoteurs confondus



Répartition par type de recherche des études en cours en 2014

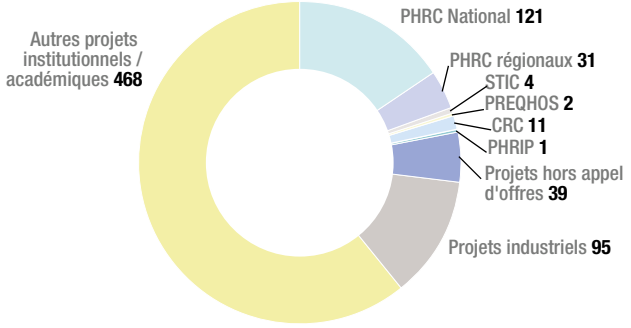


Evolution du nombre de patients inclus dans l'année



Nombre de centres recruteurs impliqués dans les études suivis par l'URC : 3 608

Nombre de projets par type de financement en 2014



5 recherches phares en 2014 sur Necker

Thérapie génique : l'URC/CIC apporte son soutien aux études de thérapies géniques à promotion APHP réalisées sur le site (Pr FISCHER, Pr CAVAZZANA). Nous collaborons en particulier de manière très étroite avec le CIC de biothérapie

Evaluation et pharmacologie des médicaments chez l'enfant : de très nombreux projets concernent l'évaluation des médicaments chez l'enfant en particulier dans les maladies rares

Recherche Paramédicale : un projet sur l'évaluation méthodologique de la recherche paramédicale est en cours

Mise en place de cohortes : de nombreuses cohortes sont suivies dans le cadre de l'URC/CIC (pathologies ORL, greffe de foie chez l'enfant, maladies rares, ….) malgré la difficulté de mettre en place des cohortes en l'absence de financement dédié actuellement en France

Médecine d'Urgence : plusieurs projets finis en 2014 concernent la médecine d'urgence ainsi l'étude SAMU KEPPRA, étude randomisée en double aveugle dans le cadre d'une collaboration entre le SAMU de Paris (Pr CARLI) et le service de neurologie de la Pitié (Pr BAULAC) réalisée selon une approche séquentielle (test triangulaire) pour évaluer l'intérêt du lévetiracétam dans la prise en charge des états de mal de l'adulte. L'étude est actuellement en cours de publication.

5 dossiers prioritaires en 2015

- Le développement d'études basées sur les entrepôts de données
- Développer l'utilisation des objets connectés et l'utilisation des données de patients en vie réelle
- 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)
- Poursuivre la diversification des sources de financement des projets en particulier dans le cadre des financements Horizon 2020
- Préparer la structure aux conséquences de la nouvelle législation européenne sur les essais cliniques

10 PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2014

1. Hacein-Bey Abina S, Gaspar HB, Blondeau J, Caccavelli L, Charrier S, Buckland K, Picard C, Six E, Himoudi N, Gilmour K, McNicol AM, Hara H, Xu-Bayford J, Rivat C, Touzot F, Mavilio F, Lim A, Treluyer JM, Héritier S, Lefrère F, Magalon J, Pengue-Koyi I, Honnet G, Blanche S, Sherman EA, Male F, Berry C, Malani N, Bushman FD, Fischer A, Thrasher AJ, Galy A, Cavazzana M. Outcomes following gene therapy in patients with severe Wiskott-Aldrich syndrome. JAMA. 2015 Apr 21;313(15):1550-63.
2. Hacein-Bey-Abina S, Pai SY, Gaspar HB, Armant M, Berry CC, Blanche S, Bleesing J, Blondeau J, de Boer H, Buckland KF, Caccavelli L, Cros G, De Oliveira S, Fernández KS, Guo D, Harris CE, Hopkins G, Lehmann LE, Lim A, London WB, van der Loo JC, Malani N, Male F, Malik P, Marinovic MA, McNicol AM, Moshous D, Neven B, Oleastro M, Picard C, Ritz J, Rivat C, Schambach A, Shaw KL, Sherman EA, Silberstein LE, Six E, Touzot F, Tsytsykova A, Xu-Bayford J, Baum C, Bushman FD, Fischer A, Kohn DB, Filipovich AH, Notarangelo LD, Cavazzana M, Williams DA, Thrasher AJ. A modified -retrovirus vector for X-linked severe combined immunodeficiency. N Engl J Med. 2014 Oct 9;371(15):1407-17.
3. Bouazza N, Urien S, Blanche S, Hirt D, Foissac F, Benaboud S, Tréluyer JM, Frange P. Concentration-response model of lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected pediatric patients. Pediatr Infect Dis J. 2014 Aug;33(8):e213-8
4. Oualha M, Urien S, Spreux-Varoquaux O, Bordessoule A, D'Agostino I, Pouard P, Tréluyer JM. Pharmacokinetics, hemodynamic and metabolic effects of epinephrine to prevent post-operative low cardiac output syndrome in children. Crit Care. 2014 Jan 24;18(1):R23. doi: 10.1186/cc13707
5. Bernard R, Salvi N, Gall O, Egan M, Treluyer JM, Carli PA, Orliaguet GA. MORPHIT: an observational study on morphine titration in the postanesthetic care unit in children. Paediatr Anaesth. 2014 Mar;24(3):303-8.
6. Barete S, Lortholary O, Damaj G, Hirsch I, Chandesris MO, Elie C, Hamidou M, Durieu I, Suarez F, Grosbois B, Limal N, Gyan E, Larroche C, Guillet G, Kahn JE, Casassus P, Amazzough K, Coignard-Biehler H, Georgin-Lavialle S, Lhermitte L, Fraitag S, Canioni D, Dubreuil P, Hermine O. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. Blood. 2015 May 22
7. González Briceño L, Grill J, Bourdeaut F, Doz F, Beltrand J, Benabbad I, Brugières L, Dufour C, Valteau-Couanet D, Guerrini-Rousseau L, Aerts I, Orbach D, Alapetite C, Samara-Boustani D, Pinto G, Simon A, Touraine P, Sainte-Rose C, Zerah M, Puget S, Elie C, Polak M. Water and electrolyte disorders at long-term post-treatment follow-up in paediatric patients with suprasellar tumours include unexpected persistent cerebral salt-wasting syndrome. Horm Res Paediatr. 2014;82(6):364-71
8. Halphen I, Elie C, Brousse V, Le Bourgeois M, Allali S, Bonnet D, de Montalembert M. Severe nocturnal and postexercise hypoxia in children and adolescents with sickle cell disease. PLoS One. 2014 May 30;9(5):e97462
9. Elie C, Landais P, De Rycke Y. A model combining excess and relative mortality for population-based studies. Stat Med. 2014 Jan 30;33(2):275-88.
10. Prié D, Forand A, Francoz C, Elie C, Cohen I, Courbebaisse M, Eladari D, Lebrec D, Durand F, Friedlander G. Plasma fibroblast growth factor 23 concentration is increased and predicts mortality in patients on the liver-transplant waiting list. PLoS One. 2013 Jun 25;8(6):e66182

DRCD-URC Hôpitaux universitaires Henri Mondor (URC Mondor)

Responsable : Pr. Sylvie BASTUJI-GARIN
Adjoint : Dr Sandrine Katsahian, puis Dr Pierre-André Natella
Localisation : Hôpital Henri Mondor

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)

PRÉSENTATION DE L'URC

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) ; 3 data managers ; 3 statisticiens.

> **Attachés de recherche clinique (ARC) et techniciens d'études cliniques (TEC), 36 personnes et 24 ETP**, dont 4 ARC/TEC sur poste pérenne ; 2 ETP EMRC ; ainsi que 30 TEC et ARC sur projets (18 ETP).

Organisation

Notre organisation pyramidale se compose d'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, qui comporte le coordonnateur, son adjoint, le cadre de pôle et le délégué à la recherche clinique permettent d'ajuster la politique de l'URC. L'année 2014 a vu l'arrêt des financements des TEC CeNGEPS (-1.5 ETP), ainsi qu'une diminution de nos effectifs, de 31 ETP TEC/ARC (38 personnes) à 24 ETP (36 personnes).

Comité de Direction

Patricia NOYER
Direction de la Recherche clinique
Coordination financière

Pr Sylvie BASTUJI-GARIN
Responsable
Coordination scientifique

Dr Sandrine KATSAHIAN
Dr Pierre-André NATELLA
Adjoints au responsable

Marie-Laure BOURHIS
Cadre de pôle

Délégation à la Recherche Clinique
Delphine L'HENORET
Sonia UDINO

Secrétariat
Isabelle VEILLARD

Plateforme de Gestion et d' Analyses de données
Emanuelle BOUTIN
Esther GUERY
Julie BERNARD
Statistiques

François PIERRANG
Nosimanana MANGOLO
Data management

Cédric VIALLETTE
Data management/ Informatique

Coordination des études
Coordinatrices
Samia BALOUL
Laetitia GREGOIRE
Amandine RIALLAND

Référent Techniciens d'Etudes cliniques
Julia FRANCESE (TEC INCa)

ARC support
David SCHMITZ
Amel GOUJA

TEC
Noel BOUDJEMA (TEC INCa)

ARC projets

TEC EMRC
Nabila TAGUETT
Rebiha LOUAILECHE

TEC projets

LE MOT DU RESPONSABLE DE L'URC

Cette année a été marquée par l'obtention d'un nombre important de contrats en dépit du contexte de plus en plus concurrentiel (17 projets en réponse aux AAP ministériels). Le défi pour l'année à venir est l'instruction rapide de ces projets dans un contexte de réduction d'effectifs, ainsi que l'obtention d'inclusions dans un délai raisonnable afin d'obtenir la libération des tranches conditionnelles nous permettant de recruter le personnel nécessaire au bon déroulement de ces études.

Nous poursuivons notre collaboration avec le Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, grâce à l'impulsion d'un groupe de travail axé sur la coordination de la recherche clinique entre nos 2 établissements.

Nous poursuivons notre engagement dans la formation et la recherche, par l'encadrement de stagiaires au sein de l'URC (M2 de coordination, M2 de recherche clinique, de statistique et stagiaires TEC ou de Licence de recherche clinique) mais également par l'implication des personnels (CEC, ARC, data et méthodologiste) dans différents enseignements.

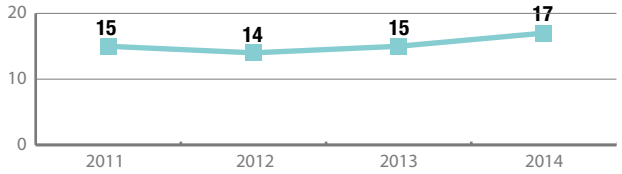
Le rapprochement de l'équipe de gestion des données et des statisticiens de l'URC avec les médecins hospitalo-universitaires du service de santé publique (méthodologistes, épidémiologistes, biostatisticiens) a permis d'améliorer l'efficience de notre plateforme de gestion et d'analyse des données. La diminution de nos effectifs, le recrutement d'un pharmacien responsable adjoint, et la nomination d'un chef de projet ont eu pour conséquences une réorganisation dynamique du travail et marque la volonté de l'URC de s'adapter à l'évolution des objectifs de recherche.

Chiffres clefs

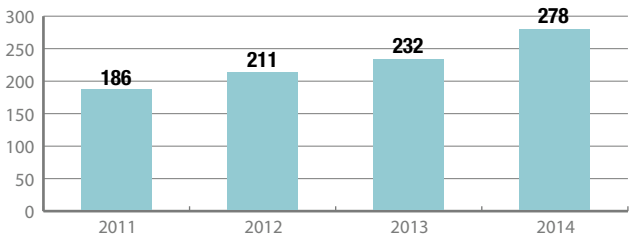
Evolution du nombre de projets de recherche soumis aux appels à projets et acceptés

Types d'appel à projets de recherche	2011		2012		2013			2014		
	Projets déposés	Projets acceptés	Projets déposés	Projets acceptés	Lettres d'intentions	Projets déposés	Projets acceptés	Lettres d'intentions	Projets déposés	Projets acceptés
PHRC N (dont K)	20	10	15	2	18	10	5	15	9	8
PHRC I	7	4	5	2	9	4	3	13	7	3
PSTIC/PRME					1	0	0	3	1	0
CIRC/CRC	6	1		1				15	6	4
PHRIP					2	0	0	2	2	1
PREPS (dont indicateurs)					3	2	1	2	2	1
PRTS/PRT-K						7	3	1	1	0
Autres sans LI (InCA, IReSP)			18	9		7	2	-	4	0
Autres avec LI					2	2	1	4	1	0
Total*		**15**		**14**	**35**	**32**	**15**	**55**	**33**	**17**

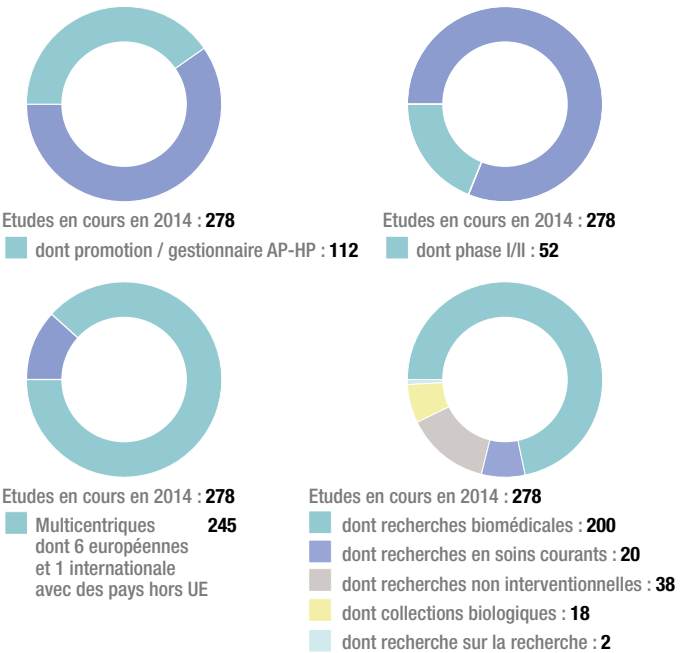
Evolution du nombre de projets acceptés aux appels à projets



Evolution du nombre d'études suivies par l'URC, tous promoteurs confondus

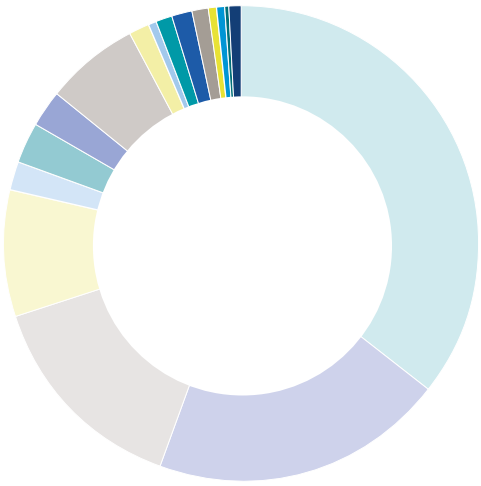


Répartition des études suivies par l'URC, tous promoteurs confondus



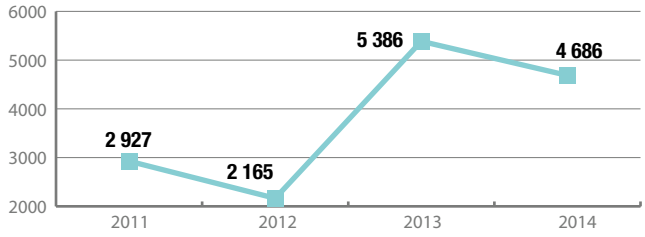
Nombre d'études en cours en 2014 par thématique de recherche

- Oncologie (digestif, urologie, poumon, rein, sein, ….) **99**
- Hémopathies **56**
- Maladies rares (dermatologie, neurologie, drépanocytose, PTI…) **40**
- Neurologie (dont réadaptation fonctionnelle) et neurochirurgie **24**
- Psychiatrie **5**
- Gériatrie **8**
- Réanimation **7**
- Cardiologie, chirurgie cardiovasculaire et Explorations fonctionnelles **18**
- Hépatologie et Gastro-entérologie (cancer exclu) **4**
- Chirurgie autre **1**
- Urologie (cancer exclu) **3**
- Rhumatologie **4**
- Infectieux **3**
- Recherche/Recherche **2**
- Gynécologie-obstétrique **1**
- Odontologie **1**
- Néphrologie **2**



* NB : Une étude peut avoir trait à plusieurs thématiques. Seule la thématique principale est présentée ici.

Evolution du nombre de patients inclus selon les années*



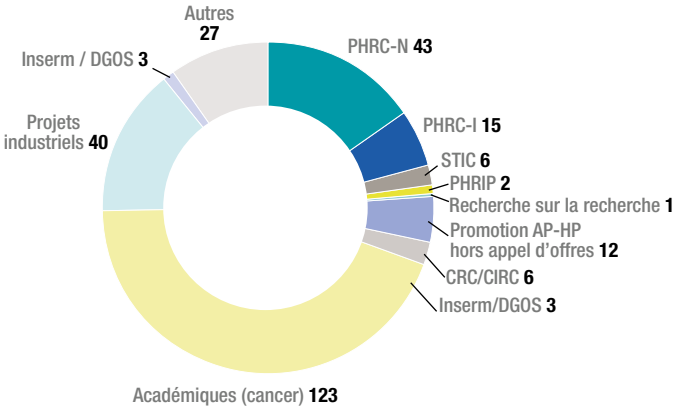
* NB : De nombreuses études sont en suivi ou monitoring sans nouvelles inclusions, les études sans promotion AP-HP et gérées par des TEC dans les services n'ont pas été comptabilisées

Nombre de centres recruteurs impliqués dans les études suivies par l'URC en 2014

Nombres de centres* ouverts sur l'ensemble des études : 775, dont 323 centres ayant réellement inclus des patients en 2014.

* Un centre est comptabilisé plusieurs fois lorsqu'il participe à plusieurs études (sauf Henri-Mondor qui n'est comptabilisé qu'une seule fois). Les centres avec inclusion par les TEC sans promotion AP-HP ne sont pas comptabilisés.

Nombre de projets en cours par type de financement



Recherches phares en 2014

CEPIA Study (Comparaison de l'Efficacité d'une évaluation gériatrique en soins Primaires réalisée par une Infirmière ou un médecin généralIste : un essai pragmatique contrôlé randomisé en 3 bras, PREPS 2014, Investigateur coordonnateur, Dr Emilie Ferrat, médecin généraliste). Cet essai pragmatique randomisé en cluster sera le premier essai réalisé au sein de maisons de santé pluriprofessionnelles universitaires. Son objectif est de tester l'efficacité d'une intervention complexe associant plusieurs professionnels sur la morbi-mortalité de patients âgés de 70 ans et plus atteints de maladies chroniques et suivis en ville. Ce projet pourrait en outre permettre d'améliorer la coopération interprofessionnelle autour de la personne âgée et de favoriser le décloisonnement ville-hôpital.

ELCAPA (Cohorte prospective multicentrique sur les sujets âgés atteints de cancer, ELderly CAncer Patients, Investigateur coordonnateur, Dr Philippe Caillet, financement INCa). Il s'agit d'une cohorte de plus de 1 800 patients de 70 ans et plus atteints de cancer et ayant bénéficié d'une évaluation gériatrique approfondie (EGA), créée à partir de l'Unité de Coordination en Oncogériatrie (UCOG) de Mondor, elle s'étend à présent sur l'ensemble de l'Ile-de-France. Une problématique majeure en oncogériatrie concerne le manque de connaissances « evidence-based medicine» sur l'efficacité et la tolérance des traitements anti-cancéreux, en particulier des chimiothérapies, dans la population âgée. Les principaux objectifs sont d'évaluer l'impact de l'EGA sur la décision thérapeutique, la réalisation du projet thérapeutique, d'identifier les facteurs pronostiques, de faisabilité du traitement anticancéreux et associés à la toxicité des chimiothérapies.

ILD-TK (Injection de lymphocytes T du donneur génétiquement modifiés -par transduction du gène HSV-TK- pour le traitement de la rechute d'une hémopathie maligne après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, Dr Sébastien Maury, PHRC-K). Chez les patients présentant une rechute d'hémopathie maligne après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), l'injection de lymphocytes du donneur (ILD) peut induire à elle seule une nouvelle rémission de la maladie. La principale complication potentiellement létale rencontrée après ILD est la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD). Ce protocole de phase I/II vise à tester la faisabilité et la tolérance d'une injection de lymphocytes T génétiquement modifiés du donneur pour le traitement de la rechute d'une hémopathie maligne survenant après allogreffe.

Faits marquants en 2014

Changement de l'adjoint au responsable de l'URC. L'année 2014 a été avant tout marquée par l'arrivée de Pierre-André Natella, pharmacien, qui a pris les responsabilités d'adjoint au responsable de l'URC, et a permis une réorganisation des taches.

Projets obtenus en 2014. Nous avons cette année obtenu le financement institutionnel de 17 projets. Cependant, cette réussite est en partie liée au nombre très important de projets déposés (n=55) ce qui a fortement mobilisé l'équipe pendant plusieurs mois. Une réflexion devra être menée afin d'améliorer notre efficience.

Fin de l'étude PROPENLAP financée en 2006 (Cancer de la prostate : Étude prospective multicentrique comparant les résultats carcinologiques et fonctionnels de la chirurgie laparoscopique à ceux de la voie ouverte, coordonnateurs, Prs C. Abbou et L. Salomon, STIC 2006). Cette recherche de recherche en soins courants avait pour objectif de montrer que la prostatectomie radicale par voie laparoscopique permettait d'obtenir un résultat carcinologique à 3 ans non inférieur à celui de la chirurgie par voie rétropubienne. Tous les patients ont terminé le suivi, les analyses sont en cours et les résultats seront présentés au congrès de l'AFU en 2015.

Création d'une base de données commune avec l'hôpital intercommunal de Créteil (CHIC) afin de recenser l'ensemble des essais ouverts en cancérologie sur l'un ou l'autre des deux sites et améliorer le taux d'inclusion par la diffusion de cette information à l'ensemble des investigateurs concernés.

Dossiers prioritaires en 2015

La création d'une plateforme de connexion, de saisie et d'extraction de données sur la maladie de Huntington, regroupant des recherches en cours d'inclusion et de suivi (BioHD, NeuroHD, MigHD), ainsi qu'une nouvelle e-cohorte financée par le CRC (e-CogHD).

Amélioration 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.

Obtenir un délai de 6 mois entre l'acceptation des projets et la soumission réglementaire, et arriver à inclure les premiers patients dans un délai d'un an.

Projets orientés GIRCI

SAGE (Les Sujets AGés dans les Essais cliniques sur le cancer colorectal : représentativité et facteurs associés à la non inclusion, AOR 11153 Dr Canoui-Poitrine). Etude prospective multicentrique francilienne. Alors que l'âge des patients atteints de cancer augmente, la proportion de ces patients âgés dans les essais reste faible. Les hypothèses de SAGE sont que l'éligibilité, l'invitation à participer et l'inclusion dans un essai sont inversement liées à l'âge et que les critères d'éligibilités, n'expliquent qu'une faible part de la sous-représentation. Les objectifs de SAGE sont d'estimer prospectivement les proportions de patients de 65 ans ou plus éligibles à au moins un essai clinique ouvert, invités à participer et effectivement inclus. Il s'agit également d'identifier les déterminants liés aux essais, aux patients, aux médecins, et à l'organisation de la recherche clinique. Le modèle choisi est le cancer colo-rectal. Depuis le début de l'étude (11/ 2012), la coopération avec l'Institut Curie, et l'implication de plusieurs établissements franciliens a permis l'inclusion de 580 patients sur les 700 attendus. La fin des inclusions est prévue en novembre 2014.

De plus, nos TEC EMRC assurent l'inclusion et le suivi d'études de 7 hôpitaux ou cliniques du Val-de-Marne et de l'Essonne. Nous avons également contribué en 2014 aux activités des réseaux NS PARK et GMF Mélanome sur l'Ile-de-France.

PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2014

Ci-dessous, une sélection de 10 publications particulièrement significatives :

1. Amiot A, Mansour H, Baumgaertner I, Delchier JC, Tournigand C, Furet JP, Carrau JP, Canoui-Poitrine F, Sobhani I. The detection of the methylated Wif-1 gene is more accurate than a fecal occult blood test for colorectal cancer screening. PLoS One. 2014 Jul 15;9(7):e99233. doi: 10.1371/journal.pone.0099233. eCollection 2014.
2. Paillaud E, Liuu E, Laurent M, Le Thuaut A, Vincent H, Raynaud-Simon A, et al. Geriatric syndromes increased the nutritional risk in elderly cancer patients independently from tumour site and metastatic status. The ELCAPA-05 cohort study. Clin Nutr. 2014 Apr;33(2):330–5.
3. Le Corvoisier P, Bastuji-Garin S, Renaud B, Mahé I, Bergmann JF, Perchet H, Paillaud E, Mottier D, Montagne O. Functional status and co-morbidities are associated with in-hospital mortality among older patients with acute decompensated heart failure: a multicentre prospective cohort study. Age Ageing. 2015 Mar;44(2):225-31. doi: 10.1093/ageing/afu144. Epub 2014 Oct 12
4. Chauvin A, Le Thuaut A, Belhassan M, Le Baleur Y, Mesli F, Bastuji-Garin S, et al. Infliximab as a bridge to remission maintained by antimetabolite therapy in Crohn's disease: A retrospective study. Dig Liver Dis. 2014 Aug;46(8):695–700.
5. Laurent M, Paillaud E, Tournigand C, Caillet P, Le Thuaut A, Lagrange J-L, et al. Assessment of solid cancer treatment feasibility in older patients: a prospective cohort study. The Oncologist. 2014 Mar;19(3):275–82.
6. Brugel L, Laurent M, Caillet P, Radenne A, Durand-Zaleski I, Martin M, et al. Impact of comprehensive geriatric assessment on survival, function, and nutritional status in elderly patients with head and neck cancer: protocol for a multicentre randomised controlled trial (EGeSOR). BMC Cancer. 2014;14:427.
7. Salem L, Saleh N, Youssov K, Olivier A, Charles P, Scherer C, Verny C, Bachoud-Lévi AC, Maison P. The most appropriate primary outcomes to design clinical trials on Huntington's disease: meta-analyses of cohort studies and randomized placebo-controlled trials. Fundam Clin Pharmacol. 2014 Dec;28(6):700-10. doi: 10.1111/fcp.12077.
8. Laurent M, Bastuji-Garin S, Plonquet A, Bories PN, Le Thuaut A, Audureau E, et al. Interrelations of immunological parameters, nutrition, and healthcare-associated infections: prospective study in elderly in-patients. Clin Nutr. 2015 Feb;34(1):79–85.
9. Maury S, Rosenzwajg M, Redjoul R, Marcais A, Xhaard A, Cherai M, et al. Lymphodepletion followed by infusion of suicide gene-transduced donor lymphocytes to safely enhance their antitumor effect: a phase I/II study. Leukemia. 2014 Dec;28(12):2406–10.
10. Amiot A, Mansour H, Baumgaertner I, Delchier J-C, Tournigand C, Furet J-P, et al. The detection of the methylated Wif-1 gene is more accurate than a fecal occult blood test for colorectal cancer screening. PloS One. 2014;9(7):e99233.

DRCD-URC Hôpitaux universitaires La Pitié-Salpêtrière – Charles Foix

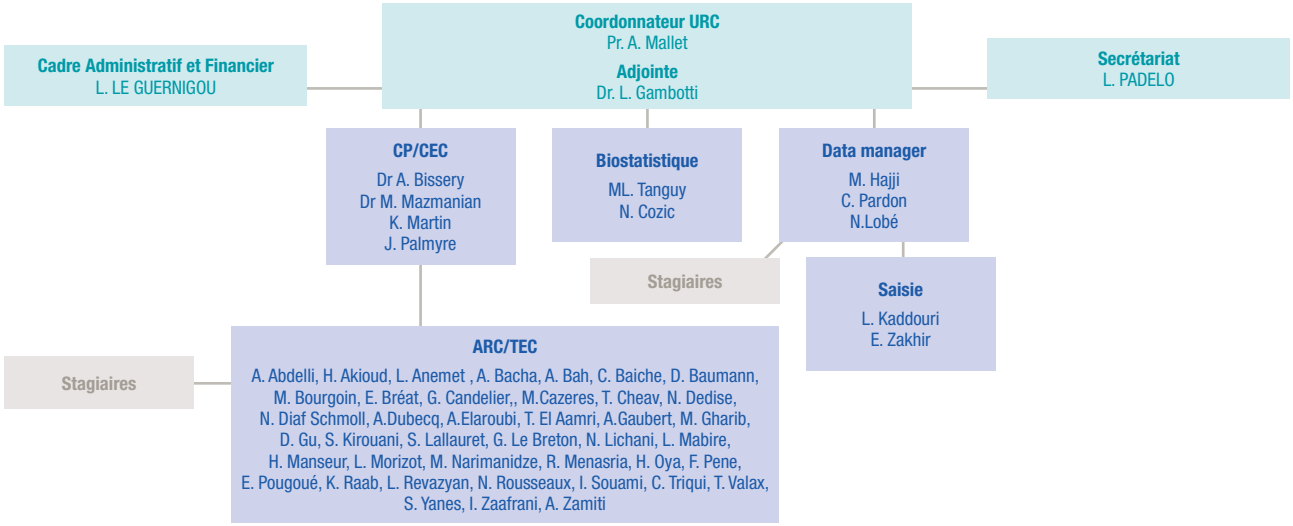
Responsable : Pr. Alain MALLET
Adjointe : Dr Laetitia GAMBOTTI
Localisation : Groupe hospitalier La Pitié-Salpêtrière (Pavillon Mazarin et Bâtiment de La Force)

Hôpitaux AP-HP rattachés	> Pitié-Salpêtrière > Charles Foix - Jean Rostand
Hôpitaux hors AP-HP rattachés	> CH de Meaux > CH de Lagny Marne-la-Vallée > CH de Coulommiers > Hôpital d'instruction des armées Bégin > Centre médical de Forcilles

PRÉSENTATION DE L'URC

Equipe :

1 PU-PH, 1 praticien hospitalier (PH), 4 coordonnatrices d'études cliniques (CEC), 2 biostatisticiens, 4 data managers (DM), 42 attachés de recherche clinique / techniciens de recherche clinique (ARC/TEC), 2 opératrices de saisie, 1 secrétaire, 1 cadre administratif et financier.



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 + statisticien) puis lorsque le projet est promu/financé la CEC participe, avec le responsable de l'unité et la PH, à la réunion tripartite (investigateur, URC, DRCD). Le travail sur le protocole et les autres documents de la recherche est réalisé en partenariat avec l'investigateur, la CEC et le chef de projet du DRCD. Parallèlement à l'obtention des autorisations réglementaires (CPP, ANSM, CCTIRS, CNIL), 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 réunissant la responsable adjointe, les CEC, le cadre administratif et le responsable de l'URC a lieu chaque semaine. Toutes les questions concernant l'URC y sont discutées et plus particulièrement le suivi de l'avancement (instruction et déroulement) des projets, la répartition des personnels (CEC, ARC, TEC, DM) intervenant sur les études. Des points réguliers sur les ressources humaines (renouvellements, recrutements) et le suivi budgétaire sont effectués.

Une réunion de l'ensemble des personnels de l'URC a lieu chaque mois. Elle porte sur nos pratiques et sur leur amélioration. Au cours de cette réunion sont par ailleurs données les nouvelles d'intérêt général dont la restitution des travaux des groupes de travail DRCD et des ateliers de la recherche clinique. 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.

Le rapprochement physique (cf. le § déménagement) avec le Bureau administratif de la recherche permet une meilleure communication et un meilleur échange d'informations.

LE MOT DU 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 efficience. 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 4è 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.

Après une année 2013 très fructueuse sur le plan des soumissions et des résultats aux appels d'offre ministériels, (PHRC, PHRIP, PREPS), l'année 2014 a produit des résultats dans la moyenne, plus modestes. On notera cependant le succès confirmé de l'appel à projets PHRIP au sein duquel l'URC a obtenu de bons résultats.

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 coordinatrices d'études cliniques) dans ce domaine.

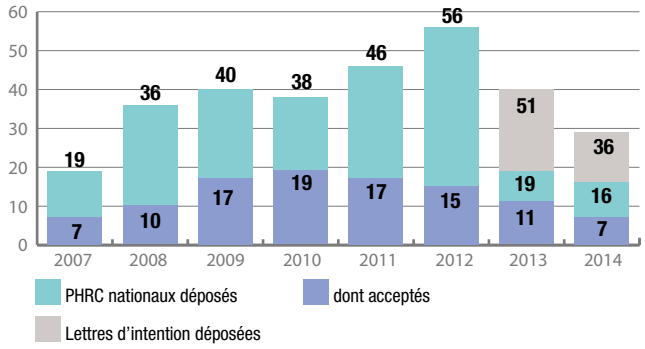
En 2014 s'est poursuivi le développement de l'Institut Universitaire de Cancérologie dont la vocation, à l'instar des IHU, est de coordonner et valoriser toutes les actions menées en cancérologie, de la recherche fondamentale aux soins. Les actions de coopération avec l'URC se sont renforcées. L'URC a ainsi contribué au succès de la demande de création d'une plateforme d'essais cliniques de phase précoce en cancérologie obtenue dans le cadre de l'appel à projets CLIP² de l'INCa. Elle a de même proposé de s'impliquer dans le volet recherche du projet de plateforme de soins et recherche en cancérologie et chirurgie ambulatoires.

L'année 2014 a vu l'organisation du bureau administratif de la recherche du GH se modifier profondément. L'an dernier nous appelions de nos vœux une réorganisation permettant d'atteindre un triple objectif : améliorer la gestion financière des projets, 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). La coopération et les échanges entre URC et bureau de la recherche se sont considérablement améliorés. Il reste à finaliser des procédures qui indiqueront aussi bien aux porteurs de projets qu'aux acteurs de l'URC et du GH les règles principales de gestion afin de clarifier ce qui relève du GH et du DRCD.

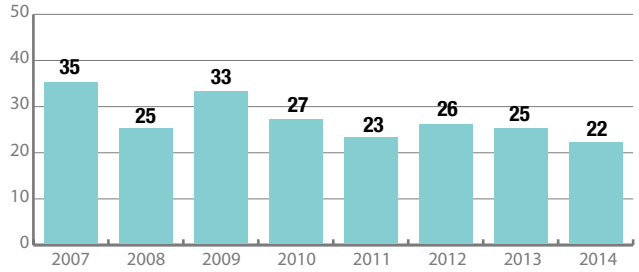
Enfin nous voulons féliciter tous les acteurs de l'Unité qui contribuent à ce qui est une véritable mission d'apport à la production de nouveaux savoirs, supports des soins futurs. Contribution encore perfectible, mais reconnue comme telle.

Chiffres clefs (2014)

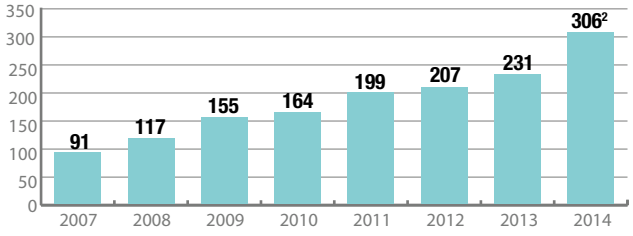
Nombre de PHRC déposés et acceptés



Nombre d'études nouvelles dans l'année[1]

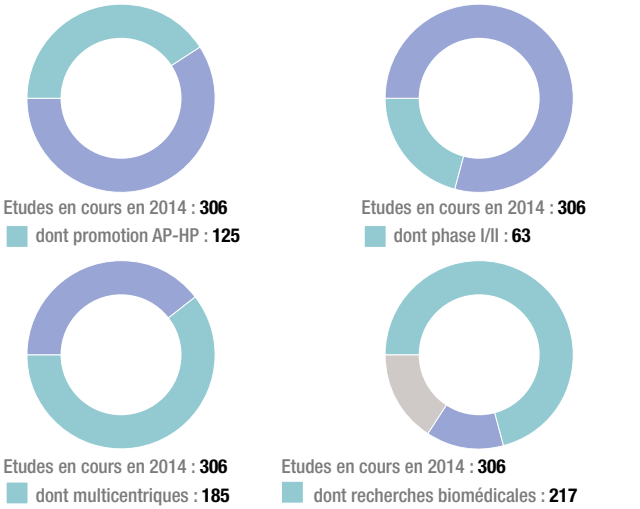


Evolution du nombre d'études suivies par l'URC, tous promoteurs confondus*



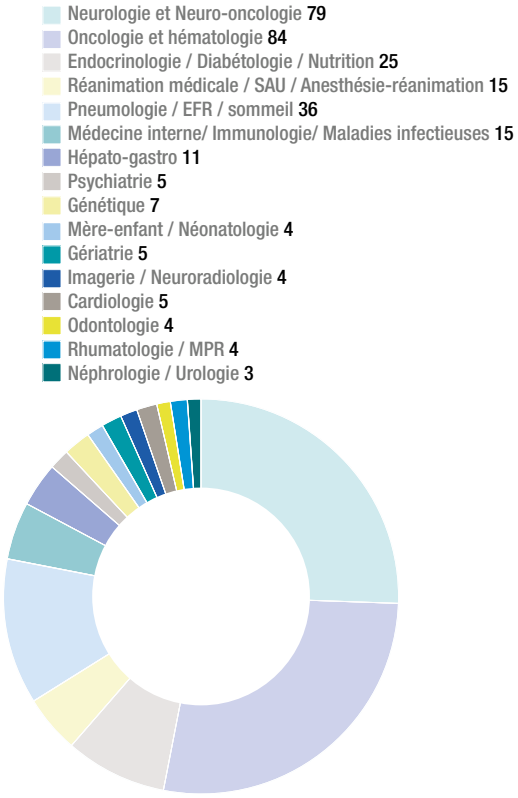
* Hors EMRC

Nombre d'études en cours en 2014



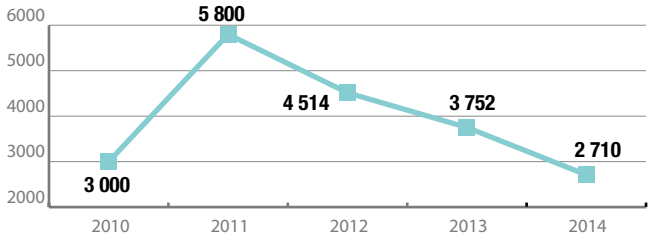
1. Promues ou gérées par l'APHP
2. EMRC inclus

Nombre d'études en cours en 2014 par thématique de recherche*



*NB : Une étude peut avoir trait à plusieurs thématiques. Seule la thématique principale est présentée ici.

Nombre de patients inclus en 2014



Recherches phares en 2014

AGEMOS (Pr. Geoffroy LORIN DE LA GRANDMAISON, PHRC 2013)

« Autopsie génétique et mort subite du sujet jeune »

Il s'agit d'une étude multicentrique, non interventionnelle dont l'objectif est de mieux identifier les causes cardiaques héréditaires de mort subite inattendue du sujet jeune par séquençage haut-débit du tissu autopsique. Les centres investigateurs sont des Services d'Anatomopathologie et Instituts médicaux légaux. Les données collectées : anatomopathologiques, génétiques et virologiques serviront à déterminer l'apport de l'approche génétique dans l'élucidation des causes de mort subites du sujet jeune et son impact sur la prise en charge familiale.

Si l'hypothèse se vérifie, cette étude constituerait une avancée importante dans la connaissance du domaine concerné et aboutirait à la perspective de réduire ainsi la mort subite du sujet jeune dans le reste des familles concernées.

Les sujets inclus sont des personnes décédées âgées de plus de 2 ans et moins de 41 ans.

Nombre de sujets prévu : 100

L'inclusion des apparentés des sujets décédés permettra de confronter les résultats du bilan cardiaque familial avec ceux du test génétique chez le sujet décédé.

Une analyse médico-économique permettra aussi d'évaluer l'impact médico-économique de l'autopsie moléculaire génétique en termes de vie sauvée au sein de la famille via la surveillance cardiologique familiale et la prise en charge thérapeutique précoce.

Étude en cours de soumission : autorisation CPP obtenue et CCTIRS en cours.

BLOCAGE (Pr. Khê HOANG XUAN, PHRC 2013)

L'essai de phase III « Blocage « concernant les sujets âgés souffrant de lymphome primitif du système nerveux central, avec randomisation des patients en rémission complète après la chimio d'induction en « surveillance » versus « chimio de maintenance » (MTX-Rituximab-TMZ), arrive dans sa dernière ligne droite pour la mise en place, après obtention de l'avis positif du CPP et de l'autorisation de l'ANSM.

27 centres participeront à cette étude nationale. La durée prévisionnelle de l'étude est de 6 ans et 5 mois, pour une durée d'inclusion de 4 ans. 295 patients sont à inclure.

L'équipe –projet de l'URC qui prépare la mise en place de l'étude est composée de 2 ARC, 2 TEC, 2 data managers, 1 statisticienne et 1 Chef de Projet. Le CRF électronique développé par les data managers de l'URC permettra le recueil en temps réel des données de l'ensemble des patients inclus dans les 2 phases de l'étude (phase de chimio d'induction et phase post-induction).

Avec l'ajout d'une chimiothérapie de maintenance, nous espérons améliorer le pronostic, en termes de survie sans progression (objectif principal), mais également de survie globale, de qualité de vie et de fonctions neurocognitives (objectifs secondaires) des patients.

Résultats attendus pour 2022 !

COLIVAP (Dr Qin LU, PHRC 2013)

« Comparaison de l'efficacité de la Colimycine par voie intraveineuse et par nébulisation pour le traitement des pneumonies à bacilles gram négatif multi-résistantes acquises sous ventilation mécanique : Étude prospective, multicentrique, randomisée en double aveugle »

La Pneumonie sous ventilation assistée (PVA) est l'infection nosocomiale la plus fréquente chez les patients gravement malades et affecte la durée du séjour et le coût en unité de soins intensifs. L'incidence accrue des infections nosocomiales causées par des bactéries Gram-négatives multirésistantes devient un problème majeur de santé dans le monde entier. Aujourd'hui, quelques antimicrobiens sont disponibles pour traiter les PVA causées par des bactéries Gram-négatives multirésistantes et la colimycine reste souvent le seul antibiotique actif. L'efficacité et la sécurité de la colimycine nébulisée à haute dose a été rapportée chez des patients avec une pneumonie sous ventilation assistée dues à des bactéries à Gram négatif multirésistantes. Cependant, à ce jour, il n'existe aucune étude comparant l'efficacité clinique de la colimycine par voie de nébulisation et par voie intraveineuse. L'hypothèse faite est que la nébulisation de colimycine augmente le taux de guérison clinique de pneumonie sous ventilation assistée causée par des bactéries Gram-négatives multirésistantes par rapport à la colimycine par voie intraveineuse et le choix d'une analyse séquentielle triangulaire a été fait, avec une première analyse intermédiaire après 90 patients randomisés (Bras 1 : Colimycine nébulisée & Placebo de colimycine en IV ; Bras 2 : Placebo de colimycine nébulisée & Colimycine en IV).

C'est une étude qui nécessite un suivi rigoureux et une forte implication tant pour l'équipe médicale porteuse de ce projet qui assurera la formation du personnel à la nébulisation dans les centres participants, que pour l'URC pour la gestion logistique complexe (lié au circuit pharmaceutique et à la gestion des dispositifs médicaux nécessaire à la nébulisation) et pour le monitoring en temps réel pour les analyses intermédiaires avec un critère principal à 12 jours.

HYPNODIET (Dr Philippe GIRAL, PHRIP 2013)

Responsable scientifiques : Guillaume LEHERICEY et Fabienne DELESTRE, service de diététique Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière

« Etude de l'influence de l'hypnose éricksonienne et de la pratique de l'autohypnose sur l'impulsivité alimentaire et la perte de poids chez le patient obèse : projet pilote ».

Il est prévu d'inclure 80 personnes présentant une obésité de grade 1 et 2 ($30 \leq IMC < 40$ kg/m²) et une désinhibition élevée (tendance à se suralimenter en présence de facteurs stimulants comme les aliments appétant, le stress, etc.).

Etude randomisée, avec deux groupes de prise en charge :

- Groupe 1 : Prise en charge avec des ateliers d'hypnose et d'apprentissage de l'auto-hypnose, et de diététique
- Groupe 2 : Prise en charge avec uniquement des ateliers de diététique

Critère d'évaluation principal de l'étude : score du questionnaire TFEQ51 à 8 mois. eCRF développé à l'URC.

Mise en place de l'étude le 28/07/2014, première inclusion le 12/09/2014, au 19/11/2014 : 17 inclus.

L'étude ne rencontre aucune difficulté pour le recrutement, attirant même les patients éligibles, informés grâce à des affiches, une page sur le site AP-HP, une adresse mail et un numéro de téléphone dédiés.

Faits marquants en 2014

Déménagement

Depuis de longues années, les locaux de l'URC se trouvaient disséminés entre plusieurs pavillons. Au cours du premier trimestre 2014 un regroupement a été opéré sur le pavillon Mazarin. Il n'en résulte pas un plus grand espace, mais une meilleure fonctionnalité. En effet, ce déménagement a aussi été l'occasion de regrouper en un même lieu les personnels de l'URC et du bureau administratif de la recherche, ceci permettant une meilleure communication. Malheureusement cela été fait au détriment de 6 personnels de l'URC qui restent isolés dans un autre bâtiment de l'hôpital.

Interactions URC/Bureau administratif de la Recherche

Durant l'année 2013 un effort d'information mutuelle entre URC et Bureau administratif de la recherche a été accompli et un « guichet unique » de la recherche clinique a été mis en place. Succinctement, il s'agit d'offrir à tous les partenaires (porteurs de projets, investigateurs, promoteurs, financeurs,…) internes ou extérieurs au GH un contact téléphonique unique leur permettant d'exprimer toute question relative à la recherche clinique. Les fonctionnalités de « back office » devant accompagner un tel guichet ont été énumérées et leur mise en œuvre, à travers des procédures, a constitué un des dossiers prioritaires de 2014. Malheureusement ce guichet unique n'est pas encore vraiment fonctionnel. Néanmoins, le rapprochement physique de l'URC et du Bureau de la recherche permet maintenant d'optimiser la prise en charge des dossiers où l'URC et le Bureau de la recherche doivent intervenir conjointement.

COPIL recherche

Cette année, le COPIL recherche actuellement présidé par le Pr Jean-Yves Delattre a été particulièrement actif. Il a permis d'améliorer la communication entre l'ensemble des acteurs de la recherche clinique du groupe (cliniciens, biologistes…), les structures d'appui (CIC, URC) et les services administratifs (bureau de la recherche, direction des finances).

Implication particulière dans la recherche sur les médecines complémentaires

Depuis 2011, notre URC est particulièrement impliquée dans le champ de la recherche en médecine complémentaire (ostéopathie, hypnose) et particulièrement en médecine traditionnelle chinoise (acupuncture, plantes, Qi Gong). L'essai GAME portant sur l'acupuncture dans les douleurs pelviennes et lombaires de la femme enceinte (Pr Dommergues) a inclus le nombre de patient attendu au regard du financement (fin du suivi de la dernière incluse en mars 2015). L'année 2014 a été l'occasion de 2 déplacements en Chine : l'un pour assurer le niveau de qualité pharmaceutique du projet SHEN « Study of Huang Kui Efficacy in diabetic Nephropathy » (Dr Tostivint) et l'autre pour une communication orale lors d'un congrès de gynécologie sur la Méthodologie de la recherche clinique en médecine complémentaire. Cette communication avait été présentée lors du symposium franco-chinois organisé par l'AP-HP à l'hôtel Scipion le 15/05/2014.

Arrêt du financement CeNGEPS

La fin de l'année 2014 a vu l'arrêt du financement des TECs CeNGEPS. Ces TECs avaient pour mission l'aide à l'inclusion sur les études de médicament à promoteur industriel. Le GHPS recevait un financement pour 3,3 ETP. Il est maintenant impossible pour l'URC d'offrir ce temps TEC aux investigateurs sauf à le voir financé via les surcoûts et tout ou partie de l'IFI du Contrat Unique.

Dossiers prioritaires en 2015

Fonctionnement du guichet unique / interactions Bureau administratif de la Recherche

Le fonctionnement opérationnel du guichet unique suppose que soient précisément analysés tous les processus impliqués dans la recherche clinique. Cette tâche a été débutée en 2014 et doit être poursuivie cette année 2015, en étroite collaboration avec le bureau administratif de la recherche. Elle le sera dans le souci de renseigner et prendre en charge avec efficience les usagers du « guichet unique ».

Coordination TECs sur les études à promotion non AP-HP

Devant l'augmentation du nombre de sollicitations de services cliniques pour la mise à disposition de personnels TEC dans le cadre d'études non promues par l'AP-HP, le renforcement de la coordination des personnels TEC « isolés dans les services » devenait urgent. Nous avions choisi de faire un recrutement en interne d'un ARC senior de l'URC. Cet ARC a malheureusement été appelé à d'autres fonctions et nous avons effectué un nouveau recrutement en interne. Cette nouvelle CEC devra aussi travailler en étroite collaboration avec le cadre administratif et financier et le bureau de la recherche clinique pour veiller au niveau d'activité des TECs au regard du financement attribué, plus particulièrement pour les projets industriels.

Audit DRCD-URC

L'arrivée de la nouvelle directrice du DRCD au début de l'année 2015 est l'occasion d'établir un diagnostic objectif du fonctionnement du DRCD siège et des URCs avec pour objectif une meilleure efficience dans l'instruction des projets de recherche aussi bien du côté du siège que des URCs. Un audit interne va donc se faire courant 2015, audit auquel participe le responsable adjoint de l'URC de la Pitié.

Efficience

Avec le financement des projets par tranches en fonction du degré d'avancement, l'URC n'a plus aucune souplesse pour la mutualisation de ses personnels. Les projets doivent se dérouler conformément au calendrier prévisionnel et ne pas prendre de retard.

Dossiers orientés DIRC-GIRCI

Déploiement et coordination des TEC EMRC (dans les hôpitaux hors AP-HP rattachés).

Début 2014, il a été décidé de renforcer les liens entre notre GH et le Groupe Hospitalier Est Francilien (GHEF) regroupant les hôpitaux de Jossigny (ex-Lagny-sur-Marne), de Meaux et de Coulommiers,

hôpitaux dans lesquels interviennent déjà des personnes chargées du développement de la recherche clinique. Il s'agissait d'accueillir des cliniciens dans notre Comité Technique et d'être particulièrement attentifs à l'évaluation de la possibilité de proposer à des services cliniques de ce GH d'être centres investigateurs d'études coordonnées dans le GH Pitié-Salpêtrière. Cette coopération s'inscrit dans le cadre du GIRCI Ile De France auquel est rattaché le GHEF. Dès 2014 le GHEF a pu être centre investigateur d'une demande de PHRC ; l'opération sera reconduite dès notification des résultats de lettres d'intention proposées au PHRC 2015.

PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2014

Ci-dessous, une sélection de publications particulièrement significatives :

1. Berlin I, Grangé G, Jacob N, Tanguy ML. Nicotine patches in pregnant smokers: randomised, placebo controlled, multicentre trial of efficacy. BMJ. 2014.
2. Haïk S, Marcon G, Mallet A, Tettamanti M, Welaratne A, Giaccone G, Azimi S, Pietrini V, Fabreguettes JR, Imperiale D, Cesaro P, Buffa C, Aucan C, Lucca U, Peckeu L, Suardi S, Tranchant C, Zerr I, Houillier C, Redaelli V, Vespignani H, Campanella A, Sellal F, Krasnianski A, Seilhean D, Heinemann U, Sedel F, Canovi M, Gobbi M, Di Fede G, Laplanche JL, Pocchiari M, Salmona M, Forloni G, Brandel JP, Tagliavini F. Doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2014
3. Gállego Pérez-Larraya J, Paris S, Idbaih A, Dehais C, Laigle-Donadey F, Navarro S, Capelle L, Mokhtari K, Marie Y, Sanson M, Hoang-Xuan K, Delattre JY, Mallet A. Diagnostic and prognostic value of preoperative combined GFAP, IGFBP-2, and YKL-40 plasma levels in patients with glioblastoma. Cancer. 2014
4. Guihot A, Luyt CE, Parrot A, Rousset D, Cavaillon JM, Boutolleau D, Fitting C, Pajanirassa P, Mallet A, Fartoukh M, Agut H, Musset L, Zoorob R, Kirilovksy A, Combadière B, van der Werf S, Autran B, Carcelain G; FluBAL Study Group. Low titers of serum antibodies inhibiting hemagglutination predict fatal fulminant influenza A(H1N1) 2009 infection. Am J Respir Crit Care Med. 2014
5. Dhédin N, Krivine A, Le Corre N, Mallet A, Lioure B, Bay JO, Rubio MT, Agape P, Thiébaut A, Le Goff J, Autran B, Ribaud P. Comparable humoral response after two doses of adjuvanted influenza A/H1N1pdm2009 vaccine or natural infection in allogeneic stem cell transplant recipients. Vaccine. 2014
6. Thabut D, Rudler M, Dib N, Carbonell N, Mathurin P, Saliba F, Mallet A, Massard J, Bernard-Chabert B, Oberti F, Cales P, Golmard JL, Bureau C; for the French Club for the Study of Portal Hypertension (CFEHTP). Multicenter prospective validation of the Baveno IV and Baveno II/III criteria in cirrhosis patients with variceal bleeding. Hepatology. 2014.
7. Gambotti L, Adrien J, Bertolus C, Mallet A, Baujat B. Why are head and neck squamous cell carcinoma diagnosed so late? Influence of health care disparities and socio-economic factors. Oral Oncol. 2014.
8. Schoindre Y, Jallouli M, Tanguy ML, Ghillani P, Galicier L, Aumaître O, Francès C, Le Guern V, Lioté F, Smail A, Limal N, Perard L, Desmurs-Clavel H, Le Thi Huong D, Asli B, Kahn JE, Sailler L, Ackermann F, Papo T, Sacré K, Fain O, Stirnemann J, Cacoub P, Leroux G, Cohen-Bittan J, Hulot JS, Lechat P, Musset L, Piette JC, Amoura Z, Souberbielle JC, Costedoat-Chalumeau N; Group PLUS. Lower vitamin D levels are associated with higher systemic lupus erythematosus activity, but not predictive of disease flare-up. Lupus Sci Med. 2014.
9. Rothan-Tondeur M, Courcier S, Béhier JM; participants of round table N°1 of Giens XXIX: Leblanc J, Peoch N, Lefort MC, Barthélémy P, Bassompierre F, Bilbault P, Déal C, Diebolt V, Fraleux M, François B, Gambotti L, Lévy-Marchal C, Misse C, Roussel C, Sibenaler C, Simon T, Tavernier B, Thoby F. Promoting the Place of the Allied Health Professions in Clinical Research. Therapie. 2014.

DRCD-URC Hôpitaux universitaires Est parisien (URC Paris Est)

Responsable : Pr. Tabassome SIMON
Adjoint : Dr Laurence BERARD
Localisation : Hôpital Saint-Antoine

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

PRÉSENTATION DE L'URC

Organisation en 9 sections :

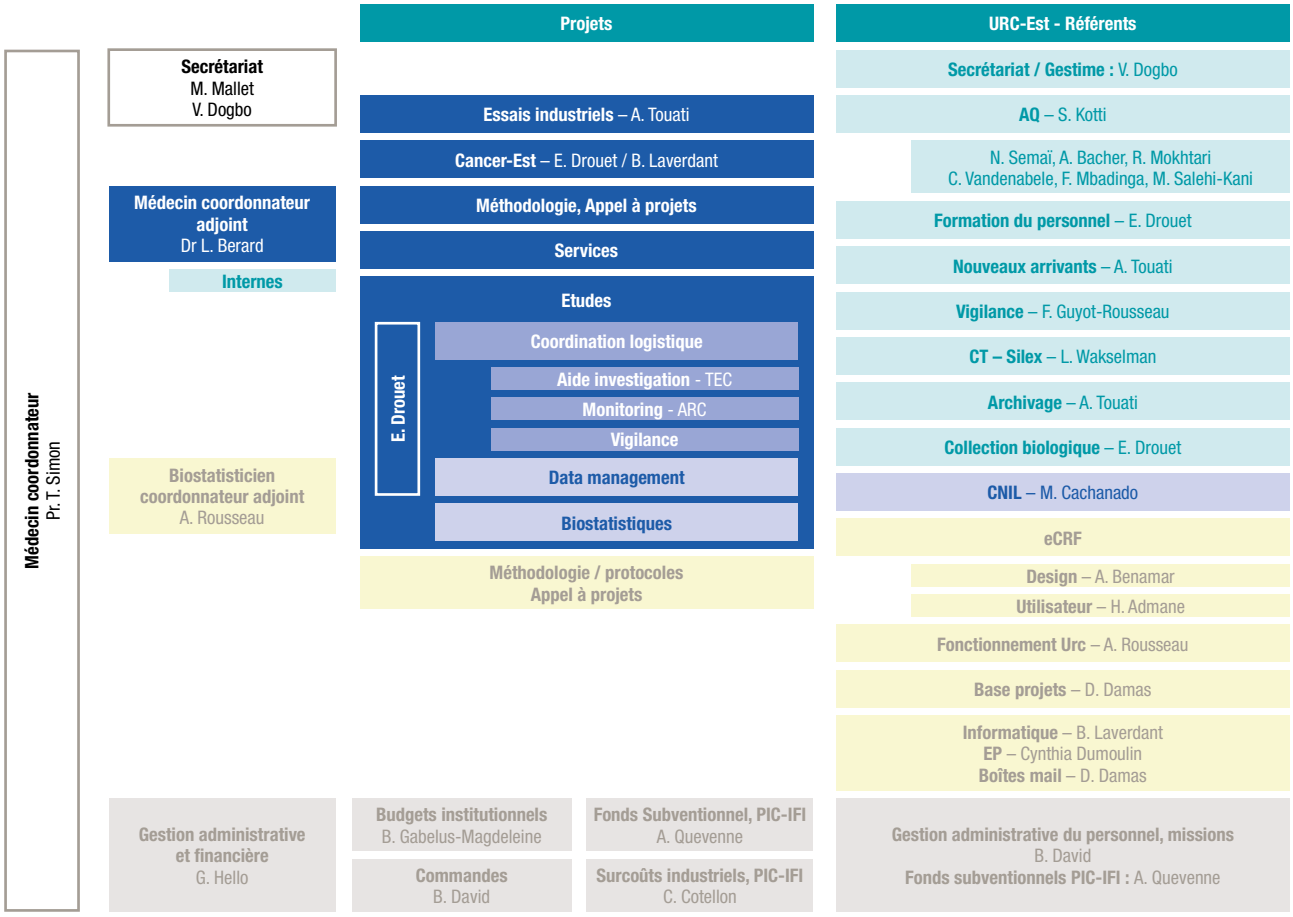
- Méthodologie/data-management/biostatistiques ;
- Technico-réglementaire ;
- Formation/enseignement ;
- Communication/information ;
- Organisation et suivi de la recherche institutionnelle ;
- Essais industriels (CeNGEPS / PiC-IFI) ;
- Etudes en Cancérologie (en partenariat avec Cancerest) ;
- Gestion administrative et financière de la recherche clinique sur le GH ;
- Assurance Qualité.

Moyens humains :

Le personnel recruté de l'URC-Est est passé de 3 en 2002 à 67 en 2014 :

- 17 personnes constituent le personnel d'encadrement et de gestion :
  - 2 personnels médicaux (1 PU-PH, 1 faisant fonction de PH), 7 chefs de projets et coordonnatrices d'études cliniques (CP/CEC) ; 1 méthodologiste-biostatisticienne, 5 administratifs, 2 ingénieurs de recherche
  - 1 secrétaire médicale
  - 49 contractuels :
- 45 ARC et TEC
- 3 data managers
- 1 secrétaire médicale

Organigramme fonctionnel – URC-Est



LE MOT DU RESPONSABLE DE L'URC

Grâce au travail et au dynamisme de l'ensemble du personnel de l'URC-Est, nous avons poursuivi notre mission d'aide dans toutes les étapes de la recherche clinique pour les médecins et leurs collaborateurs du GH Hôpitaux Universitaires Est Parisien (GH HUEP), ainsi que les deux hôpitaux hors AP-HP (CHNO des Quinze-Vingts et le GH Diaconesses – Croix Saint-Simon).

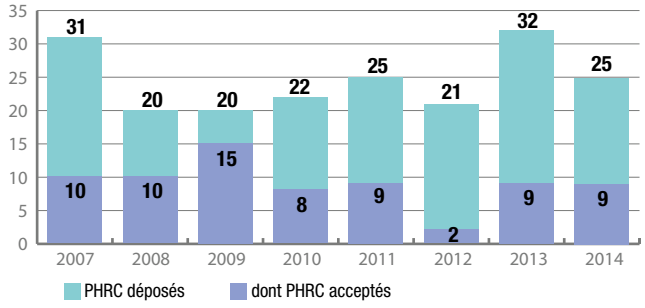
L'aide aux investigateurs pour les appels à projets médicaux a été poursuivie en 2014 avec succès puisque 9 PHRC sur les 16 LI acceptées ont été obtenus.

Parallèlement, nous avons organisé en 2014 deux séminaires de formation destinés au personnel paramédical. Ces séminaires ont été mis en place depuis 2011 dans les différents hôpitaux pour aider à répondre à l'appel d'offre PHRIP. Cette formation à la recherche clinique a été couronnée de succès avec l'obtention depuis 2012 de 5 PHRIP.

La plateforme de recherche clinique, composée de trois structures complémentaires URC-CRC-CRB, permet de mettre à disposition de cliniciens-chercheurs un formidable outil pour le développement de la recherche clinique au sein des hôpitaux de notre GH. La collaboration entre l'URC-Est, le CRB, et le CRC-Est est restée efficace. En effet, l'URC-Est est intervenue dans 13 études en collaboration avec le CRC-Est et le CRB au cours de l'année 2014 et sur 16 études en collaboration avec le CRC-Est.

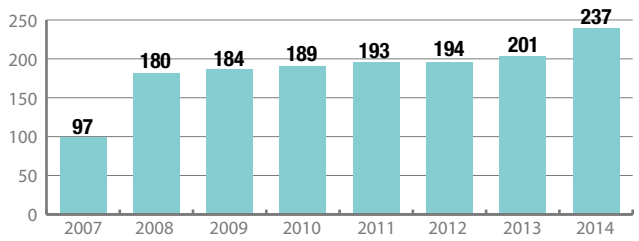
Chiffres clefs (2014)

Nombre de PHRC déposés et acceptés

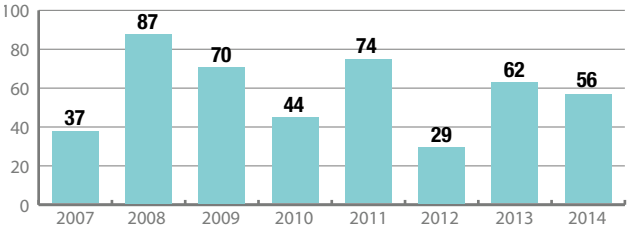


Vingt-cinq lettres d'intention ont été déposées au PHRC (national, régional et cancer), PRME et PHRIP en 2014, 16 LI ont été acceptées et entrainé un dépôt de dossier complet, 9 projets ont été finalement retenus et financés. Le ratio des PHRC acceptés sur déposés est en moyenne de 37% entre 2006 et 2014.

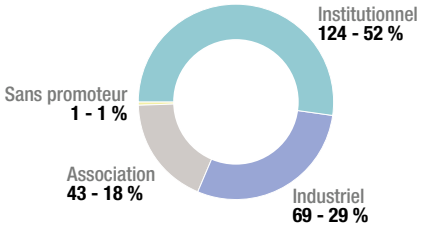
Nombre d'études en cours et nombre d'études nouvelles



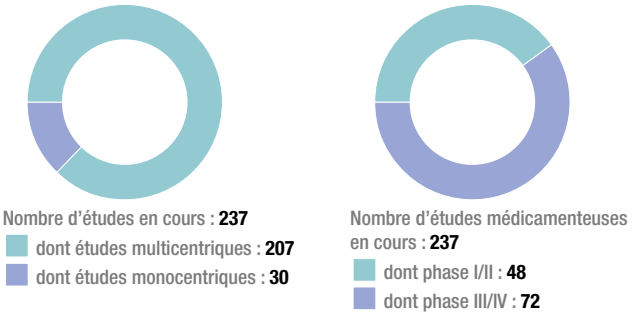
Nombre d'études nouvelles



Type de promoteur



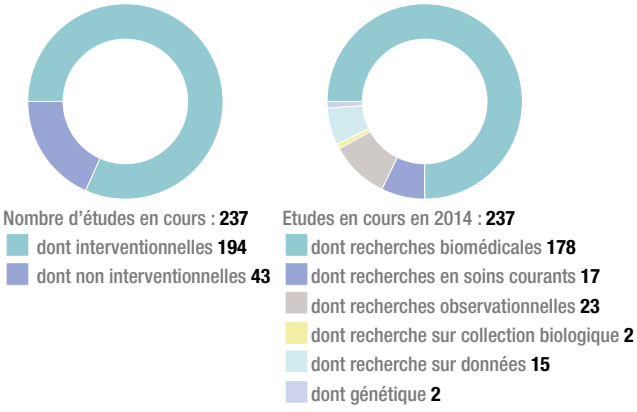
Nombre d'études en cours en 2014



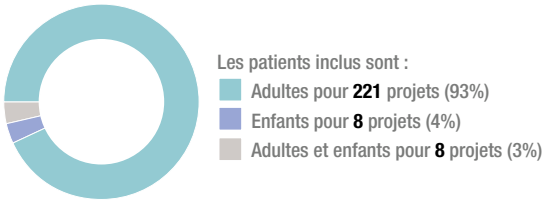
- **Essais médicamenteux :** Parmi les 237 études en cours en 2014, 120 (51 %) sont des essais médicamenteux dont **48 (40 %) études de phase I/II et 72 (60%) de phase III/IV.**
- **Etudes multicentriques : 207 études (87 %) parmi celles en cours sont des études multicentriques** et 30 (13 %) des études monocentriques.

Par ailleurs, 194 études (81%) en cours sont de type « interventionnelles ». Parmi elles, 178 études (soit 82%) sont de type recherche biomédicale.

Qualification de la recherche



Population concernée par les études en cours en 2014



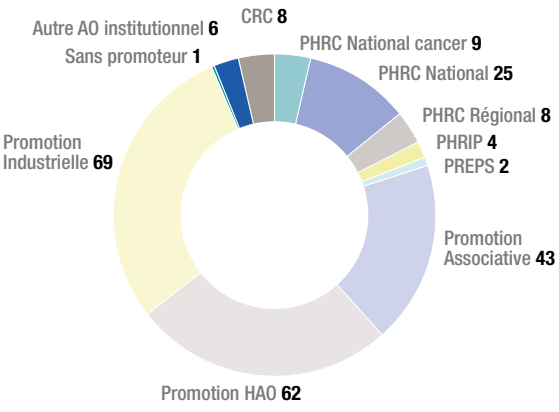
Nombre de patients inclus en 2014 et de centres recruteurs dans les études en cours suivis par l'URC :

Au total **16 308** patients ont été inclus dans les études suivies par l'URC. La répartition de ces patients est détaillée dans le tableau ci-dessous.

	Nombre de patients inclus	Nombre de centres recruteurs
Etudes institutionnelles	16 150	217
Etudes Cancer (financement DGOS/GIRCI)	783 (dont 640 DGOS/DIRC)	9 centres du GH ont des TEC DGOS/DIRC
Etudes industrielles (financement CeNGEPS/GIRCI)	158	10 centres

La quasi-totalité des services des GH participent à la recherche clinique.

Nombre d'études en cours par type de financement en 2014



En conclusion, 237 études sont en cours en 2014 à l'URC-Est dont 50% à promotion AP-HP (appels d'offres et hors appel d'offres HAO) avec 50% d'essais médicamenteux, et 23.6% d'études nouvelles. Les études sont majoritairement interventionnelles de type RBM, Enfin, la quasi-totalité des services cliniques des différents hôpitaux du GH participent à la recherche clinique.

Recherches phares en 2014

IMPACT-CROHN (Investigateur coordonnateur Dr H.SOKOL-Saint Antoine, PHRC 2013). Cet essai randomisé contrôlé en simple aveugle vise à évaluer, chez un patient atteint de maladie de Crohn colique ou iléocolique en rémission après traitement par corticoïdes, l'efficacité de la transplantation fécale sur la modification du microbiote dysbiotique en le rendant plus proche de celui d'un donneur sain. En raison de son caractère novateur, cette étude a donné lieu à l'émission de recommandations par l'ANSM qui sont depuis appliquées pour d'autres essais similaires (La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques -Mars 2014). Les inclusions sont actuellement en cours.

DICI-VIH (Coordonnatrice de l'étude J. LEBLANC -IDE doctorante au CRC-Est Saint Antoine) Cet essai multicentrique randomisé en cluster, en cross-over vise à déterminer l'efficacité du dépistage infirmier ciblé du VIH par test rapide associé à la pratique habituelle par rapport à la pratique habituelle seule. Un flux de 140.000 patients a été estimé nécessaire pour obtenir 15.000 à 20.000 questionnaires complétés. L'étude a débutée en Juin 2014 et doit se terminer en Avril 2015 (selon le flux de patient)

ICECUB II (Investigateur coordonnateur : Pr B. GUIDET – St 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. L'étude se poursuit selon le rythme attendu (2816 patients ont été inclus au 31/12/2014), la fin du suivi des patients dans l'étude est prévue pour la fin de l'année 2015.

VATNIMAD (Investigateur coordonnateur Pr I. SOBHANI -H.Mondor). Financé par un PHRC en 2009, cette étude multicentrique, visait à évaluer chez des sujets asymptomatiques sélectionnés par un test Hémoccult positif, les performances d'un test moléculaire par rapport à la coloscopie. L'étude est en cours d'analyse statistique.

Programmes FAST-MI (Investigateurs coordonnateurs : Pr. N. DANCHIN [HEGP] – Pr. T. SIMON [Saint-Antoine]) a eu pour objectif d'apprécier les pratiques concernant la prise en charge des infarctus du myocarde avec marqueurs de nécrose positifs dans le « monde réel » et mesurer leur impact sur le pronostic à court, moyen et long terme des patients admis en unité de soins intensifs pour un infarctus. Son but était également d'observer l'évolution des pratiques en France au cours des dix dernières années. FAST-MI 2005 et 2010 ont fait l'objet de nombreuses communications lors de congrès nationaux et internationaux et de publications d'impact factor élevé. Leur suivi, prévu pour 10 ans, est actuellement en cours. Le programme FAST-MI se poursuit avec FAST 2015 prévu pour débuter au 3ème trimestre 2015.

CONTALAIT (Investigateur coordonnateur Dr R.SERREAU –Saint Antoine) : Cette étude prospective multicentrique cherche à évaluer la présence et la concentration de contaminants à risque (PCB, dioxines, furanes et retardateurs de flammes bromés) dans le lait maternel en France. L'objectif d'inclusion (180 mères) devrait être atteint conformément aux prévisions en Avril 2015.

FLUWAY (Investigateur coordonnateur Pr O. LAUNAY – CIC Cochin-Pasteur) : Cet essai de phase I/II, randomisé en ouvert, sur 3 groupes parallèles de sujets, visait à évaluer la réponse cellulaire T CD8 spécifique des antigènes influenza, induite à J21 par la vaccination antigrippale administrée par voies transcutanée (TC, via les follicules pileux), intradermique (ID) et la voie conventionnelle intramusculaire (IM) chez des adultes sains. Les 60 volontaires sains prévus ayant été inclus et suivis dans les délais prévus, la publication des résultats de l'étude est en cours.

Faits marquants en 2014

1- DÉMARCHE QUALITÉ

- Optimisation du groupe « Assurance Qualité », composé d'un coordonnateur référent Assurance Qualité, d'une coordonnatrice d'études cliniques référente, 5 ARC/TEC référents et 1 étudiant en licence Pro avec projet tutoré dédié à l'AQ.
- Mission : rédaction, mise à jour des documents « qualité » et harmonisation des procédures : 7 procédures internes à l'URC-Est ont été élaborées, mises en place ou remise à jour en 2014.
- Mise en place en 2014 de contrôles qualité interne avec 2 audits réalisés sur 2 études gérées par l'URC-Est et 2 contrôles de qualité des données saisies
- Former et sensibiliser le personnel de l'URC à la démarche qualité.

L'assurance qualité est une des priorités de la plate-forme de recherche clinique (URC-CRB-CRC).

2- FORMATIONS ET ANIMATIONS DE LA RECHERCHE CLINIQUE

a) Formations universitaires (UPMC – Paris 06 coordonné par Pr. T. SIMON) :

1. Formation universitaire UPMC – Paris 06 : DIU-FIEC : Formation des investigateurs aux essais cliniques, avec 19 médecins, pharmaciens ou doctorants formés par an en Île-de-France : http://urcest.chusa.jussieu.fr/accueil.php?site=FIEC ;
2. Formation universitaire UPMC – Paris 06 : Formation de 15 étudiants (dont 4 à l'URC-Est) en Licence professionnelle (L3) des métiers de la recherche clinique en collaboration avec le Leem-Apprentissage : http://www.upmc.fr/fr/formations/diplomes/sciences_et_technologies2/licences_professionnelles2/lp_metiers_de_la_recherche_clinique.html ;
3. Formation universitaire UPMC – Paris 06 : DIU-FARC-TEC: Formation Attachés de recherche clinique – Technicien d'étude clinique), 65 étudiants en 2014 en formation initiale ou formation continue en Île-de-France.

b) Séminaires et formations méthodologiques en recherche clinique :

Organisation de 2 séminaires de formation aux PHRIP sur 1 journée, ouvert à tout le personnel paramédical de l'AP-HP les 10 avril et 15 mai 2014.

Six heures de cours de formation ont été effectuées à Paris 6 pour le personnel paramédical par le personnel de l'URC-Est (coordonnatrice, méthodologiste biostatisticienne, référent qualité, gestionnaire financier).

c) Formation professionnelle aux différents métiers de la recherche (TEC, ARC, data, coordonnateurs d'études cliniques) : l'ensemble du personnel de l'URC-Est (TEC, ARC, Data, CEC) a été formé.

> Formations (n=33)
13 Formations Technico-Réglementaires
8 Formations des Internes
12 Formations paramédicales

> Enseignements aux étudiants FIEC, FARC, IFSI, ESF, LP-MRC : 35 cours en LP/FARC, 2 cours en IFSI, 5 au FIEC, ont été donnés par le personnel de la plate-forme de recherche clinique en 2014

d) Site web – appels d'offre

> Mise à jour du site internet dédié à la RC, d'accès libre, gratuit (http://www.urcest.chusa.upmc.fr/) : 5290 inscriptions ;

> Mise à jour d'une base regroupant les appels d'offres publics ou privés en recherche clinique ;

> Informations des médecins des 7 hôpitaux sur les appels d'offres, bourses et prix.

Le site web permet d'informer en temps réel et de manière pro-active les investigateurs sur tous les appels d'offre pouvant les concerner.

3- COLLABORATIONS AVEC DES SOCIÉTÉS SAVANTES (CARDIOLOGIE, PNEUMOLOGIE, PÉDIATRIE)

Exemples : organisation et coordination logistique de 18 registres promus par la Société Française de Cardiologie : FAST-MI 2005 (3750 patients ; syndrome coronaire aigu), FAST-MI 2010 (4169 patients ; syndrome coronaire aigu), KaRen (Essai franco-suédois (375 patients ; échographie cardiaque), ODIN (3250 patients ; insuffisance cardiaque), ONACI (1.106 patients ; actes de cathétérismes cardiaques), REMY (1142 patients inclus ; myocardiopathies hypertrophiques), STIDEFIX (188064 patients, rythmo-stimulation), FRAGILE (309 patients, rythmo-stimulation), ARVA (472 patients, anticoagulants et valves), France TAVI (8754 patients, valves), PH-HF (333 patients, insuffisance cardiaque), OMAGA 2 (67 patients ; grippe et myocardite), AMYLO-STUDY (334 patients ; amylose et cardiopathies ischémiques), FH Care (16 patients, hypercholestérolémie familiale), Fragile (310 patients, rythmo-stimulation), ItinerAir (66 patients, cardiopathies congénitales), France Absorb (773 patients, stents), FRESH (774 patients, insuffisance cardiaque).

4- 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) ;
- FAST-MI : Université de l'Utrech, Pays-Bas, Université de Londres, Royaume-Uni, Université de Cambridge (Cambridge, Royaume Uni), Harvard Medical School, Etats-Unis ;
- Neo 2 (Cleveland clinic foundation – Etats-Unis).
- Compass en collaboration avec le réseau FACT: PHRI (Population Health Research Institute), Canada ;
- Odyssey en collaboration avec le réseau FACT : Duke University School of Medicine, Etats-Unis.

5- AMÉLIORATION DE LA DYNAMIQUE DE LA RECHERCHE CLINIQUE SUR SITE

a) Etudes industrielles (CeNGEPS) :

Mutualisation de 5 TEC ETP dans 10 services : Saint-Antoine (6), Tenon (1), CHNO des Quinze-Vingt (1), Diaconesses – Croix Saint-Simon (1) et HEGP (1). L'activité a concerné 54 essais actifs en 2014, pour 26 promoteurs industriels. Répartition par phase : 3 essais en phase I/II, 16 en phase II et 35 en phase III. L'activité financée (pré-screening et inclusion) a permis de mettre en place des conventions pour le suivi des études avec prise en charge de 28 études par les TEC suivis mutualisés dans 6 services.

b) Etudes en cancérologie :

Au total, 783 patients ont été inclus en 2014 dans les essais institutionnels et industriels.

En ce qui concerne le travail des TEC financés par la DGOS-INCA pour aide à l'inclusion et au suivi des patients dans les études académiques en cancérologie : la répartition de leur mutualisation est revue semestriellement après réévaluation des besoins par l'URC-Est et le bureau de CIN-ONCO et présentée à l'ensemble des médecins concernés. En 2014, les TEC ont été mutualisés dans 9 services.

Dossiers prioritaires en 2014

A) Poursuite des actions qui ont fait la preuve de leur efficacité

> Communication ciblée vis-à-vis de la communauté médicale des six hôpitaux rattachés à l'URC-Est ;

> Mutualisation du personnel dédié à la recherche clinique ;

> Collaboration active avec les administrations hospitalières du GH HUEP.

> Développement de la formation à la recherche clinique pour le personnel médical et paramédical ;

> Poursuite de la formation aux BPC de l'ensemble du personnel de la structure à l'aide d'une version plus élaborée d' e-learning.

> Poursuivre la démarche-qualité avec élaboration et/ou amélioration des procédures existantes.

B) Projets prioritaires

1- Réorganisation de la plateforme unique de gestion administrative et financière de la recherche clinique sur le GH.

2- Accélérer le démarrage des protocoles de recherche. Optimisation de l'ensemble des démarches réglementaires et organisationnelles avant la mise en place des études afin de raccourcir les délais et améliorer la qualité des données des études. Ce processus fait suite aux propositions d'un groupe de travail transversal à l'URC-Est

3- Consolidation de la plate-forme de recherche clinique sur les 2 GH (HUEP [AP-HP] et Diaconesses [Hors AP-HP]) grâce à une complémentarité harmonieuse et efficace des structures de la plateforme de recherche clinique.

4- Mise en place d'une démarche active d'optimisation des inclusions permettre aux PHRC d'aboutir compte tenu des nouvelles modalités budgétaires par tranches.

Projets orientés DIRC

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 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.

I. CHNO DES QUINZE-VINGTS (CORRESPONDANT : PR. SAHEL)

Les investigateurs du CHNO des Quinze-Vingts bénéficient de toutes les aides proposées par l'URC-Est (transmission des informations sur les appels à projets, conseils méthodologiques, aide à la rédaction de protocole, à la préparation des budgets, à la conception et à la réalisation des études cliniques (coordination logistique, monitoring, mise à disposition de TEC mutualisés, aide au data-management) et à l'analyse statistique depuis 2002.

Le CHNO des Quinze-Vingts est également représenté au comité de pilotage de l'URC-Est par le Pr. SAHEL ou son suppléant.

1. Séminaires de formation sur la recherche clinique :

a) Pour les médecins hors AP-HP : L'URC-Est a organisé plusieurs séminaires de formation à la recherche clinique ouverts aux médecins du CHNO des Quinze-Vingts, entre 2007 et 2014. Cette formation concernait l'utilisation de la recherche bibliographique, la conception de protocole, la législation liée à la recherche, la conception gestion de budget de la recherche, l'analyse statistique des résultats de l'étude. Le public de ces séminaires était constitué de chefs de clinique, de PH et jeunes PU-PH.

b) Séminaires de formation aux PHRIP pour le personnel paramédical : l'URC-Est a organisé 2 séminaires de 1 jour de formation en 2014 pour le personnel paramédical, ouverts au personnel du CHNO des Quinze-Vingts.

2. Aide pour le dépôt des PHRC :

L'URC-Est organise des consultations de méthodologie rassemblant les médecins-chercheurs et le personnel de l'URC-Est (méthodologistes, coordinateur d'études cliniques, personnel administratif et financier). Des consultations individuelles sont par la suite organisées.

3. Mutualisation du personnel de l'URC EST :

> 2 TEC/ARC de l'URC-Est ont collaboré à la prise en charge des 7 études au sein du CHNO des Quinze-Vingt.

> Le personnel de l'URC-Est a également participé à la mise en place de deux bases de données :
  - Pour les patients atteints d'occlusion veineuse rétinienne ;
  - Pour les patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge.

II. GH DIACONESSES - CROIX SAINT-SIMON (CORRESPONDANT : PR. SEZEUR)

Une convention de collaboration en recherche clinique entre l'AP-HP et le GH Diaconesses –Croix Saint-Simon a été signée dès Juillet 2007 avec l'aide de l'URC-Est. Ainsi, la communauté médicale du GH Diaconesses - Croix Saint-Simon bénéficie de l'ensemble des prestations et activités proposées par l'URC-Est, et les projets de recherche clinique sont admissibles à l'ensemble des appels d'offres émis par le DRCD au même titre que les médecins de l'AP-HP. Par ailleurs, depuis 2008, le GH Diaconesses - Croix Saint-Simon est représenté au comité de pilotage de l'URC-Est par le Pr. SEZEUR.

1. Séminaires de formation sur la recherche clinique :

a) Pour les médecins hors AP-HP : L'URC-Est a organisé plusieurs séminaires de formation à la recherche clinique ouverts aux médecins GH Diaconesses – Croix Saint-Simon entre 2007 et 2014. Cette formation concernait l'utilisation de la recherche bibliographique, la conception de protocole, la législation liée à la recherche, la conception gestion de budget de la recherche, l'analyse statistique des résultats de l'étude.

b) Le coordonnateur de l'URC-Est intervient chaque année au DU de Génie biologique et médical organisé par le Pr. SEZEUR du GH Diaconesses – Croix Saint-Simon pour former les étudiants à la recherche clinique et à l'apport des URC dans les différentes étapes des études cliniques.

c) Séminaires de formation aux PHRIP pour le personnel paramédical : L'URC-Est-CRC-Est a organisé 2 séminaires de 1 jour de formation en 2014 pour le personnel paramédical, ouverts au personnel GH Diaconesses – Croix Saint-Simon.

2. Consultations de méthodologie pour le dépôt des PHRC/CRC/PHRIP :

L'URC-Est organise des consultations de méthodologie rassemblant les médecins-chercheurs et le personnel de l'URC-Est (méthodologistes, coordinateur d'études cliniques, personnel administratif et financier). Des consultations individuelles sont par la suite organisées.

3. Aide méthodologique et logistique pour la mise en place de l'étude COPINS pour le suivi clinique des infections ostéo-articulaires (Investigateur Coordonnateur Dr V. ZELLER).

Les moyens de communication et d'échange mis en œuvre pour les deux établissements :

Compte tenu de la dispersion géographique des six hôpitaux et pour répondre efficacement aux besoins pour l'organisation de la recherche, le site internet dédié à la recherche clinique a été mise à disposition y compris pour les cliniciens des établissements hors AP-HP pour les informer sur les étapes de conception d'un protocole, les protocoles types, les aspects réglementaires, le fonctionnement des CPP et les appels à projets publics ou privés.

Par ailleurs, les informations sur les appels à projets, bourses et prix sont également transmises par mail aux médecins du CHNO des Quinze-Vingt et du GH Diaconesses – Croix Saint-Simon en ciblant selon la spécificité et la spécialité de l'appel à projet.

Toutes les informations nouvelles concernant la recherche clinique sont immédiatement relayées dès réception par mail.

PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2014

Ci-dessous une sélection des 10 publications les plus significatives

1. (PMID 24162591) Beaugerie L, Carrat F, Colombel JF, Bouvier AM, Sokol H, Babouri A, Carbonnel F, Laharie D, Faucheron JL, Simon T, de Gramont A, Peyrin-Biroulet L, CESAME Study Group. Risk of new or recurrent cancer under immunosuppressive therapy in patients with IBD and previous cancer. Gut, 63, 1416-23, 2014 (rang Sigaps A; IF 13.3).
2. (PMID 24894084) Selle F, Wittnebel S, Biron P, Gravis G, Roubaud G, Bui BN, Delva R, Bay JO,Fléchon A, Geoffrois L, Caty A, Soares DG, de Revel T, Fizazi K, Gligorov J, Micléa JM, Dubot C, Provent S, Temby I, Gaulet M, Horn E, Brindel I, Lotz JP. A phase II trial of high-dose chemotherapy (HDCT) supported by hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) in germ-cell tumors (GCTs) patients failing cisplatin-based chemotherapy: the Multicentric TAXIF II study. Ann Oncol. 2014 Sep;25(9):1775-82. doi: 10.1093/annonc/mdu198. Epub 2014 Jun 3. (Rang Sigaps A; IF 6.6).
3. (PMID: 23831596) Périé S, Trollet C, Mouly V, Vanneaux V, Mamchaoui K, Bouazza B, Marolleau JP, Laforêt P, Chapon F, Eymard B, Butler-Browne G, Larghero J, St Guily JL. Autologous myoblast transplantation for oculopharyngeal muscular dystrophy: a phase I/IIa clinical study. Mol Ther. 2014 Jan; 22(1):219-25. doi: 10.1038/mt.2013.155. Epub 2013 Jul 8. (rang Sigaps A; IF 6.4).
4. (PMID 24657993) Danchin N, Puymirat E, Steg PG, Goldstein P, Schiele F, Belle L, Cottin Y, Fajadet J, Khalife K, Coste P, Ferrières J, Simon T, FAST-MI 2005 Investigators Five-year survival in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction according to modalities of reperfusion therapy: the French Registry on Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) 2005 Cohort. Circulation, 129; 1629-36, 2014 (Rang Sigaps A; IF 14.9).
5. (PMID 24616336) Sorbets E, Labreuche J, Simon T, Delorme L, Danchin N, Amarenco P, Goto S, Meune C, Eagle KA, Bhatt DL, Steg PG. Renin-angiotensin system antagonists and clinical outcomes in stable coronary artery disease without heart failure. Eur Heart J; 35, 1760-8, 2014 (Rang Sigaps A; IF 14.7).
6. (PMID 24401063) Danchin N, Puymirat E, Simon T. Door-to-balloon time and mortality. N Engl J Med, 370;179-80, 2014 (rang Sigaps A; IF 54.4).
7. (PMID 24315920) Holmes MV, Simon T, Exeter HJ, Hingorani AD, Sabatine MS, Mallat Z, Casas JP, Talmud PJ Reply: limits of Mendelian randomization analyses in selection of secretory phospholipase A2-IIA as a valid therapeutic target for prevention of cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol; 63, 943, 2014 (rang Sigaps A; IF 15.3).
8. (PMID 24258072) Bougouin W, Marijon E, Puymirat E, Defaye P, Celermajer DS, Le Heuzey JY, Boveda S, Kacet S, Mabo P, Barnay C, Da Costa A, Deharo JC, Daubert JC, Ferrières J, Simon T, Danchin N, FAST-MI Registry Investigators. Incidence of sudden cardiac death after ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction: a 5-year cause-of-death analysis of the FAST-MI 2005 registry. Eur Heart J, 35; 116-22, 2014 (rang Sigaps A; IF 14.7).
9. (PMID 25238639) Bisseriex H, Guinet-Lacoste A, Chevret-Méasson M, Costa P, Sheikh Ismael S, Rousseau A, Amarenco G, SEA-MS-F Group Sexual Dysfunction Management and Expectations Assessment in Multiple Sclerosis-Female (SEA-MS-F): creation and validation of a specific questionnaire. J Sex Med; 11 ,2955-65,2014 (Rang Sigaps B; IF 3.15).
10. (PMID 24899237) Dossier C, Sellier-Leclerc AL, Rousseau A, Michel Y, Gautheret-Dejean A, Englender M, Madhi F, Charbit M, Ulinski T, Simon T, Jacqz-Aigrain E, Deschênes G Prevalence of herpesviruses at onset of idiopathic nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 29: 2325-31, 2014 (Rang Sigaps B, IF 2.9).

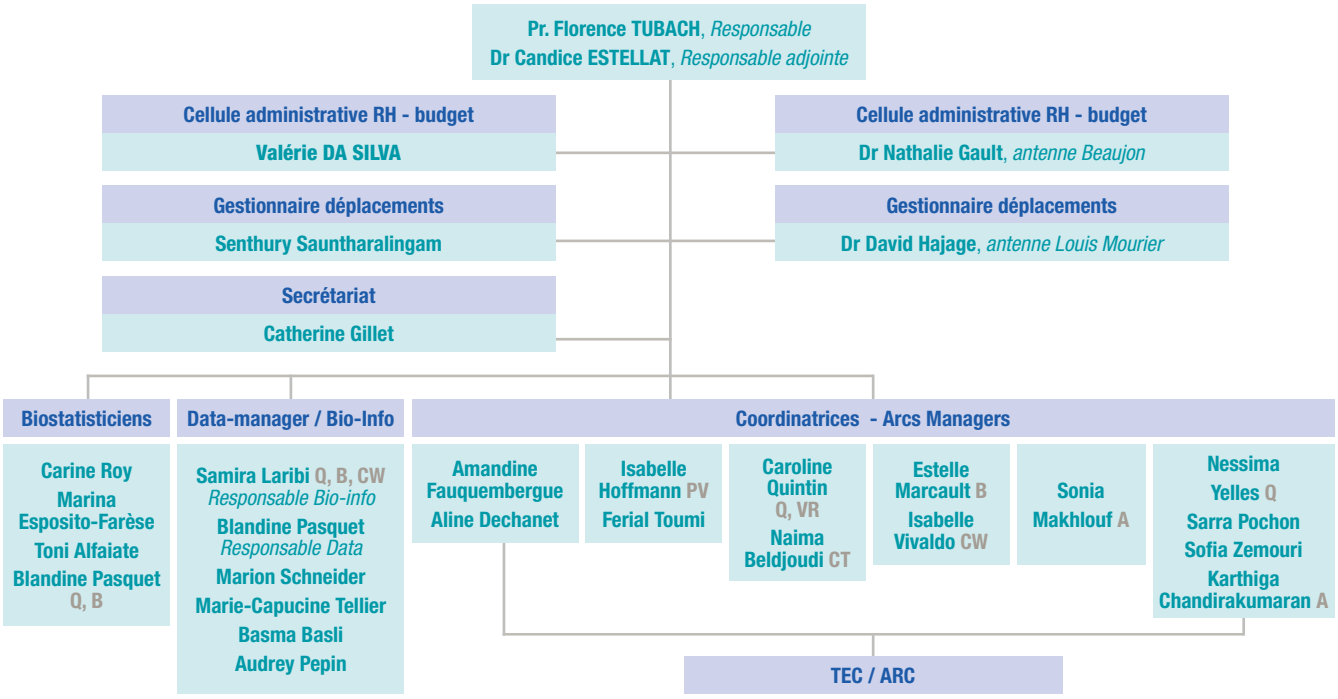
DRCD-URC Hôpitaux universitaires Paris Nord Val de Seine

(URC Paris Nord)

Responsable : Pr. Florence TUBACH
Adjoint : Dr Candice ESTELLAT
Localisation : Hôpital Bichat, Hôpital Beaujon, Hôpital Louis Mourier

Hôpitaux AP-HP rattachés
> Bichat
> Beaujon
> Louis Mourier
> Bretonneau
> Charles Richet

PRÉSENTATION DE L'URC



Référents : Q qualité VR veille réglementaire PV pharmaco-vigilance B base projet/Silex CW cleanweb CT Clinical trials A Audit DRCD

Organisation :

L'URC est fonctionnellement organisée 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 règlementaire 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 biostatisticiens.

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 biostatisticiens, 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 par métier et inter-métiers, et de nombreuses fonctions transversales avec des référents identifiés (pharmacovigilance, assurance qualité, veille réglementaire, système d'information, clinicaltrials.gov, eCRF CleanWeb).

L'identification au sein de l'URC d'un interlocuteur dédié à l'ensemble des aspects financiers et administratifs liés aux déplacements des ARC, en lien avec la cellule de gestion administrative de la recherche, permet aux ARC de recentrer leur activité sur les tâches faisant appel à leurs compétences spécifiques et ainsi d'optimiser le temps dédié réellement au monitoring.

Le démarrage du data management et l'émission des queries en cours d'étude, sans attendre la fin des inclusions ou des suivis des patients nous permet de mettre en place au plus vite d'éventuelles mesures correctives, d'optimiser la qualité des données recueillies et d'accélérer leur exploitation à la fin de l'étude et ainsi d'en publier plus rapidement les résultats.

Implantation locale

L'ensemble des forces de soutien à la recherche clinique (CIC-P plurithématique, CIC-EC épidémiologie clinique, CRB, département d'épidémiologie et recherche clinique et service de biostatistique), rassemblé au sein du pôle SPRIM (Santé publique recherche clinique et information médicale), 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.

Moyens humains

L'équipe de l'URC se compose au 31/12/2014 de 85 personnes (correspondant à 68,4 ETP), financées en grande majorité sur les budgets des études. Quatorze personnes sont en CDI ou titulaires.

Ces ETP se répartissent en 1,5 ETP de personnel médical (médecin délégué et 4 médecins d'études cliniques recrutés à temps partiel sur projets) et 66,9 ETP de personnel non médical correspondant à 1 cadre administratif, 6 coordinatrices, 63 ARC, GEC ou TEC, 4 bio-informaticiens, 4 bio-statisticiens et 2 data managers.

S'ajoute à cette équipe 5 médecins méthodologistes et un ingénieur de recherche en biostatistique, financés par le GH et pour certains l'université, et contribuant pour une part de leur activité à la bonne marche de l'URC (responsabilité de l'URC, d'antennes de l'URC, aide méthodologique ou statistique).

Locaux

Les locaux de l'URC sont mis à disposition par les hôpitaux qui lui sont rattachés : 344 m² à Bichat, 25 m² à Beaujon et 30 m² à Louis Mourier.

LE MOT DU RESPONSABLE DE L'URC

L'équipe de l'URC Paris Nord a eu cœur en 2014 d'accompagner tous les porteurs de projets en mettant à leur disposition l'ensemble des moyens et des compétences nécessaires à la bonne réalisation des études de recherche clinique. La diversité des compétences rassemblées au sein de l'URC permet de mener des projets ambitieux.

Pour chaque étude, nous recherchons systématiquement l'organisation la plus efficiente afin de s'adapter aux exigences scientifiques, éthiques, réglementaires, logistiques et budgétaires de celle-ci.

Notre expertise nous amène naturellement à apporter aussi notre savoir-faire à des investigateurs extérieurs au GH, qu'ils soient ou non AP-HP.

La démarche qualité mise en œuvre depuis plusieurs années porte ses fruits et l'investissement réalisé précédemment par tous pour rédiger des procédures internes nous permet à présent d'avoir des pratiques homogènes, de clarifier les interactions entre métiers et ainsi de gagner en efficience.

Toute notre équipe est engagée dans la formation à la recherche : médecins méthodologistes, CEC, biostatisticiens et 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.

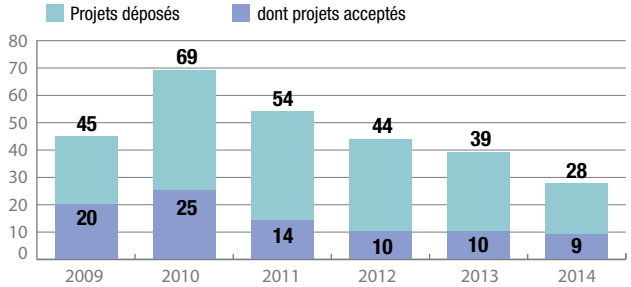
En interne, le développement des compétences est lui aussi favorisé par des évaluations régulières, y compris des managers par les agents qu'ils encadrent, par la participation à des formations, par l'organisation de réunions thématiques par métiers, ainsi que par l'encouragement à réaliser des démarches de Validation des Acquis de l'Expérience.

Cet engagement commun du personnel de l'URC à faire avancer chacune de nos études, les nombreuses interactions entre métiers, la diversité des thématiques abordées et des tâches à accomplir, et l'attachement à la formation, 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.

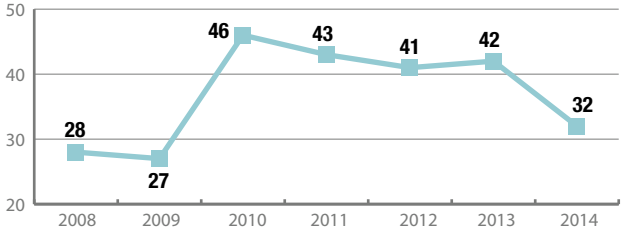
Chiffres clefs

NB : à partir de 2011 ces chiffres n'intègrent plus l'antenne Robert Debré.
Celle-ci, suite à la création du GH Hôpital universitaire Robert Debré, constitue à présent une URC à part entière.

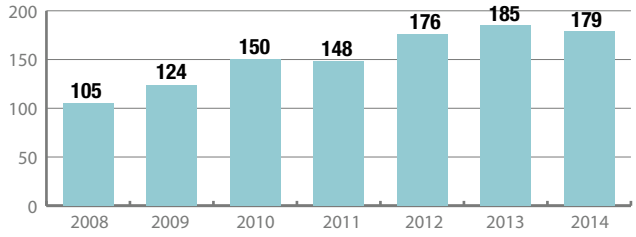
Nombre de PHRC (PHRC National, PHRC Régional, PREQHOS/PREPS, PHRI)



Nombre d'études nouvelles dans l'année

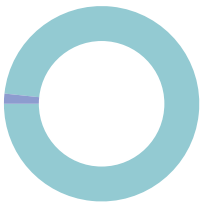


Nombre d'études en cours durant l'année



Nombre d'études suivies par l'URC en 2014, tous promoteurs confondus

Etudes en cours en 2014 : **179**
dont à promotion (ou gestion) AP-HP : **153**

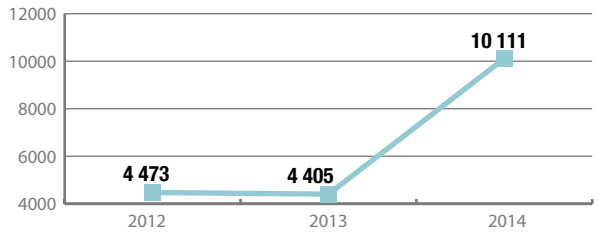


Etudes en cours en 2014 : **179**
dont phase I/II : **3**

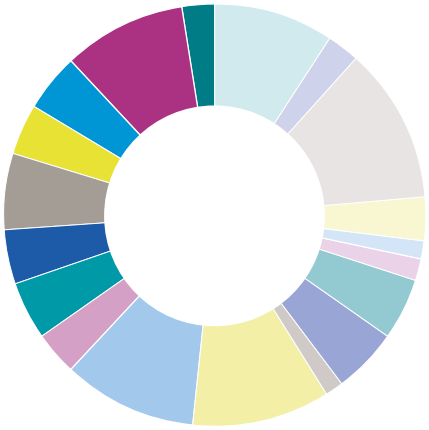
Etudes en cours en 2014 : **179**
dont multicentriques : **117**

Etudes en cours en 2014 : **179**
dont recherches biomédicales : **87**
dont recherches en soins courants : **11**
dont recherches non interventionnelles : **81**

Nombre d'inclusions en 2014 dans les études gérées par l'URC : **10 111**



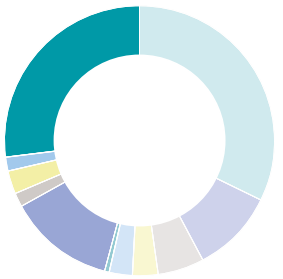
Nombre d'études en cours en 2014 par thématique principale de recherche



- Anesthésie-Réanimation 19
- Cancérologie 5
- Cardio-vasculaire 24
- ORL-Odontologie 7
- Dermatologie 3
- Endocrinologie 3
- Gériatrie 10
- Gynécologie-Obstétrique 10
- Hématologie-Immunologie 3
- Hepato-gastroentérologie 21
- Infectiologie-Microbiologie 21
- Médecine interne 7
- Neurologie 9
- Pneumologie 8
- Psychologie-Psychiatrie 12
- Imagerie 8
- Rhumatologie-Orthopédie 9
- Anesthésie-Réanimation 19
- Cancérologie 5

* Une étude peut avoir trait à plusieurs thématiques. Seule la thématique principale est présentée ici.

Nombre de projets par type de financement majoritaire



- PHRC National **58**
- PHRC Inter Régional **18**
- PREPS / PREQHOS **10**
- PHRIP **5**
- EUROPEEN **5**
- STIC **1**
- CIRC / AO internes AP-HP / recherche translationnelle **23**
- ABM / IReSP / INPES **3**
- Société savante / Association **5**
- Industriel **3**
- Autres **48**

Recherches phares en 2014

R-GNOSIS est une étude multinationale financée par le programme européen FP7, devant inclure 64 patients dans 4 pays (France, Pays-Bas, Suisse et Israël). Cet essai contrôlé randomisé a pour objectif d'étudier l'intérêt d'une transplantation de microbiote fécal suite à un traitement de 5 jours par Colistine et Néomycine, pour l'éradication du portage intestinal d'entérobactéries productrices de carbapénémase ou de bêta-lactamase à spectre étendu. Les donneurs de selles seront recrutés à l'hôpital Bichat, et le microbiote fécal sera préparé dans le même centre. L'URC Paris Nord est le représentant du promoteur DRCD en France et a réalisé en 2014 l'instruction réglementaire de l'étude et l'organisation logistique du circuit des prélèvements pour les patients.

TELEUNITY est une étude financée au PREPS 2014, dont l'objectif est d'étudier l'intérêt de la télé-expertise pour améliorer la prise en charge des

patients avec Cirrhose hépato cellulaire. L'étude comporte un volet médico-économique avec une analyse matricielle de critères d'évaluation dont la validation préalable sera réalisée par une enquête Delphi. L'URC Paris Nord accompagne la mise en place de cette enquête Delphi en collaboration étroite avec l'URC Eco et sera en charge de toute l'organisation de l'étude.

MUS-IRA est un essai randomisé en 3 groupes parallèles, multicentrique, évaluant l'intérêt de la musicothérapie sur la tolérance et l'acceptation de la ventilation non-invasive en réanimation. Cette étude a été financée par le PHRIP 2013. Les mises en place ont eu lieu en 2014 et les inclusions ont débuté.

FAST-TB propose d'évaluer, lors de l'instauration d'un traitement antituberculeux, une nouvelle stratégie de prise en charge reposant sur la réalisation de tests moléculaires par PCR pour identifier plus rapidement des éventuelles résistances aux antituberculeux. Cet essai randomisé multicentrique de non-infériorité a été financé par le PHRC national. Il est prévu d'inclure 400 patients dans 40 centres avec un suivi allant jusqu'à 24 mois. La première inclusion a eu lieu en juillet 2014.

VOYAG-R : Cette étude de cohorte prospective, multicentrique, a inclus en 1 an dans 6 centres de vaccinations internationales 820 sujets partant en zone tropicale. Outre le grand nombre de sujets inclus, l'originalité de l'étude tient à l'utilisation de techniques de culture de selles particulièrement exhaustives permettant de révéler une fréquence élevée (51%) d'acquisition de portage digestif d'Entérobactéries multi-résistantes pendant le voyage. Le suivi prolongé après le retour (jusqu'à 12 mois) montre que 95% des voyageurs ne sont spontanément plus porteurs de ces entérobactéries 3 mois après le retour de voyage. Ces résultats sont publiés dans la revue Clinical Infectious Diseases.

MARFAN-SARTAN est une étude contrôlée randomisée multicentrique en double aveugle visant à tester l'efficacité sur la vitesse de dilatation de l'aorte de l'adjonction du losartan à la prise en charge usuelle chez des patients présentant un syndrome de Marfan. 303 patients de plus de 10 ans ont été inclus en 30 mois (dernière inclusion en mars 2011) dans 7 centres de référence du syndrome de Marfan en France et ont pu être suivis entre 3 et 5 ans. L'étude montre que l'adjonction de losartan à la prise en charge habituelle n'a pas d'effet significatif sur la dilatation de l'aorte mesurée au niveau du sinus de Valsava. Les résultats ont été publiés dans la revue European Heart Journal.

Faits marquants en 2014

Obtention de **9 projets** à financement ministériel (3 PHRC-N, 1 PHRC-IR, 4 PREPS, 1 PHRIP) dont 1 en collaboration avec le CH de Pontoise.

Obtention de **4 CRC** à l'appel à projet 2014 (sur les 12 retenus au total) :

- **OROCOLI :** Etude multicentrique sur l'épidémiologie microbienne et sensibilité à la chlorexhidine de la colonisation oropharyngée des patients hospitalisés dans 4 types de secteurs de soins et des adultes sains.
- **PUMALT :** Etude sur données biologiques déjà collectées pour rechercher un agent pathogène associé aux lymphomes du MALT pulmonaire (mucosa associated lymphoid tissue, néoplasies rare).
- **CEREMI :** Etude prospective, ouverte, randomisée, en groupes parallèles conduite chez des volontaires sains et étudiant l'mpact du choix des Céphalosporines de 3ème génération sur l'Émergence de la RÉsistance dans le Microbiote Intestinal.
- **ARAM :** Etude exploratoire de type «preuve de concept», d'évaluation d'un test diagnostic de l'ascite réfractaire par étude de la pharmacocinétique de l'albumine marquée injectée en intra péritonéal et en intraveineuse.

Obtention de **4 PREPS** dont 2 évaluant des dispositifs de télémédecine et couvrant différents champs de la télémédecine : téléexpertise, téléconsultation et télésurveillance. La télémédecine est identifiée par le ministère de la Santé comme étant un des chantiers prioritaire pour les années à venir pour répondre aux défis auxquels est confrontée l'offre de soins aujourd'hui (accès aux soins, démographie médicale, décloisonnement du système). Il est donc indispensable d'évaluer ces nouveaux dispositifs mais cela impose d'adapter les circuits habituels (mise en place, consentements, …) et fait donc appel à toute l'expertise méthodologique, réglementaire et logistique du personnel de l'URC pour les mener à bien.

Bon taux d'inclusions réelles par rapport aux inclusions attendues sur les études en cours, reflet du dynamisme des investigateurs et des équipes de l'URC.

Clôtures de nombreux projets terminés pour épurer le portefeuille de projets gérés par la structure et permettre aux équipes de se concentrer sur les nouveaux projets.

Uniformisation entre métiers de l'outil de recueil de l'activité des agents. Cet outil permet un recueil du temps réellement passé sur chaque étude et ainsi de le confronter au budget disponible (coutenance).

Renforcement des moyens apportés par le GH en statistique et épidémiologie grâce à l'arrivée au sein du Département d'Epidémiologie et Recherche Clinique d'un Ingénieur de Recherche en biostatistique et d'un CCA supplémentaire. Par ailleurs, le Dr Nathalie GAULT, PHC sur le site Beaujon est à présent responsable de cette antenne et succède ainsi au Dr Béatrice LARROQUE.

Grâce à l'attribution de nouveaux locaux à Bichat, les ARCs de Beaujon se sont rapprochées des équipes de Bichat dans un objectif de mutualisation et pour favoriser les interactions au sein des équipes. Dans le cadre de cette restructuration, nous avons aussi pu intégrer de nouveaux locaux, plus adaptés, sur le site de Beaujon pour faciliter les interactions avec les investigateurs de cet hôpital.

Participation au DHU UNITY (consacré aux maladies digestives rares, sévères et réfractaires aux traitements). L'URC Paris Nord, en lien avec l'Unité d'épidémiologie et recherche clinique (UERC) de l'hôpital Beaujon, apporte une expertise méthodologique pour l'élaboration, la mise en place et la conduite de projets de recherche clinique. En particulier, son implication porte sur l'amélioration de la qualité des bases de données existantes, le développement de méthodologies appliquées aux maladies rares, le soutien à la gestion des données cliniques (centre de référence des maladies vasculaires du foie), le soutien règlementaire, l'analyse statistique de données, le lancement d'appel à candidature, l'aide pour la réponse à des appels d'offre et pour la publication des résultats. Une enquête sur la qualité des bases de données existantes parmi les partenaires du DHU a aussi été démarrée fin 2014.

Dossiers prioritaires en 2015

Optimiser les délais d'instruction malgré les contraintes imposées par les instances réglementaires.

Maintenir un taux élevé d'inclusion dans les études.

Poursuivre un suivi budgétaire et prévisionnel rigoureux des études, en favorisant l'efficience, afin que celles-ci puissent être menées à terme avec le budget alloué.

Favoriser la déprécarisation des agents contractuels, juste reconnaissance de leur rôle indispensable pour assurer une recherche clinique de haut niveau.

Favoriser encore davantage les échanges entre métiers, en particulier entre le pôle traitement de l'information et le pôle gestion d'études en mettant en place des réunions régulières réunissant les CEC et les responsables bio-info et data-management.

Et également, poursuivre le travail de mise en place d'un marché spécifique pour l'impression de CRF, compte tenu du volume de commandes liées aux études prises en charge par l'URC. Ce travail se fait en collaboration avec les différents acteurs de la gestion administrative de la recherche sur le GH, la cellule des marchés, notre cadre administrative et nos coordinatrices d'études cliniques.

Actions orientées GIRCI

L'activité de soutien à la recherche clinique de l'URC Paris Nord s'étend également dans 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 été sollicités et avons collaboré en 2014 avec des investigateurs du CH d'Argenteuil, du CH de Pontoise, de l'Institut Mutualiste Montsouris, de Maison Blanche, et de Montfermeil;
- La soumission d'un PHRIP en collaboration avec le service de soins palliatifs et les unités de soins intensifs du CH René Dubos de Pontoise concernant le burnout et la gestion du stress chez les soignants fréquemment confrontés à la mort.
- La soumission d'un PREPS en collaboration avec le CH René Dubos de Pontoise concernant la télétransmission des données des pompes à morphine installées au domicile de patients cancéreux pour favoriser leur adaptation. Ce projet a été retenu et financé à hauteur de 433 000 €.
- L'instruction d'un PHRIP obtenu en 2013 en collaboration avec des soignants de Maison Blanche : ATIASP : projet à promotion Maison-Blanche, recherchant les freins et les leviers à la construction de l'alliance thérapeutique avec les infirmiers et les aides-soignants en psychiatrie.
- La conception méthodologique, l'instruction réglementaire et l'analyse statistique d'une étude évaluant l'impact du livret thérapeutique sur la qualité des prescriptions médicamenteuses des résidents d'EHPAD, en collaboration avec le Groupe Hospitalier Le Raincy-Montfermeil et les EHPAD de la filière 93 SUD.
- L'encouragement à intégrer dans les études multicentriques que nous gérons des centres investigateurs de la région Ile-de-France. Une trentaine d'études en cours actuellement à l'URC incluent des patients dans des centres investigateurs en Ile-de-France hors AP-HP
- La coordination, le recrutement et la formation de 3 TEC EMRC qui aident aux inclusions et aux suivis de patients dans des études en cancérologie au sein de 4 établissements : Argenteuil, Montfermeil, Ermont et Sarcelles. Ce soutien permet de dynamiser la recherche menée dans ces centres et a ainsi concouru en 2014 à la réalisation de 140 inclusions et de 273 suivis de patients.

PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2014

1. Cohen A, Assyag P, Boyer-Chatenet L, Cohen-Solal A, Perdrix C, Dalichampt M,Michel PL, Montalescot G, Ravaud P, Steg PG, Boutron I; Réseau Insuffisance Cardiaque (RESICARD) PREVENTION Investigators. An education program for risk factor management after an acute coronary syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2014 Jan;174(1):40-8. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.11342.
2. Elkrief L, Chouinard P, Bendersky N, Hajage D, Larroque B, Babany G, Kutala B, Francoz C, Boyer N, Moreau R, Durand F, Marcellin P, Rautou PE, Valla D. Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. *Hepatology.* Sep 2014;60(3):823-831.
3. Milleron O, Arnoult F, Ropers J, Aegerter P, Detaint D, Delorme G, Attias D, Tubach F, Dupuis-Girod S, Plauchu H, Barthelet M, Sassolas F, Pangaud N, Naudion S, Thomas-Chabaneix J, Dulac Y, Edouard T, Wolf JE, Faivre L, Odent S, Basquin A, Habib G, Collignon P, Boileau C, Jondeau G. Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. European Heart Journal. In press.
4. Amarenco P, Davis S, Jones EF, Cohen AA, Heiss WD, Kaste M, Laouenan C, Young D, Macleod M, Donnan GA. Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. *Stroke.* May 2014;45(5):1248-1257.
5. Maubec E, Laouenan C, Deschamps L, Nguyen VT, Scheer-Senyarich I, Wackenheim-Jacobs AC, Steff M, Duhamel S, Tubiana S, Brahimi N, Leclerc-Mercier S, Crickx B, Perret C, Aractingi S, Escoubet B, Duval X, Arnaud P, Jaisser F, Mentre F, Farman N. Topical Mineralocorticoid Receptor Blockade Limits Glucocorticoid-Induced Epidermal Atrophy in human Skin. *The Journal of Investigative Dermatology.* In press.
6. Miguel-Montanes R, Hajage D, Messika J, Bertrand F, Gaudry S, Rafat C, Labbe V, Dufour N, Jean-Baptiste S, Bedet A, Dreyfuss D, Ricard JD. Use of high-flow nasal cannula oxygen therapy to prevent desaturation during tracheal intubation of intensive care patients with mild-to-moderate hypoxemia. *Critical Care Medicine.* In press.
7. Farges O, Goutte N, Dokmak S, Bendersky N, Falissard B. How Surgical Technology Translates Into Practice: The Model of Laparoscopic Liver Resections Performed in France. *Annals of surgery.* In press.
8. Nguyen V, Cimadevilla C, Estellat C, Codogno I, Huart V, Benessiano J, Duval X, Pibarot P, Clavel MA, Enriquez-Sarano M, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Haemodynamic and anatomic progression of aortic stenosis. *Heart.* In press.
9. Lucet JC, Abiteboul D, Estellat C, Roy C, Chollet-Martin S, Tubach F, Carcelain G. Interferon-gamma Release Assay vs. Tuberculin Skin Test for Tuberculosis Screening in Exposed Healthcare Workers: A Longitudinal Multicenter Comparative Study. *Infection Control and Hospital Epidemiology.* In press.
10. Kutz A, Briel M, Christ-Crain M, Stolz D, Bouadma L, Wolff M, Kristoffersen KB, Wei L, Burkhardt O, Welte T, Schroeder S, Nobre V, Tamm M, Bhatnagar N, Bucher HC, Luyt CE, Chastre J, Tubach F, Mueller B, Schuetz P. Prognostic value of procalcitonin in respiratory tract infections across clinical settings. *Critical care.* In press.
11. Goutagny S, Raymond E, Esposito-Farese M, Trunet S, Mawrin C, Bernardeschi D, Larroque B, Sterkers O, Giovannini M, Kalamarides M. Phase II study of mTORC1 inhibition by everolimus in neurofibromatosis type 2 patients with growing vestibular schwannomas. *Journal of neuro-oncology.* In press.
12. Roubaud Baudron C, Panhard X, Clermont O, Mentre F, Fantin B, Denamur E, Lefort A, And the COLIBAFI G. Escherichia coli bacteraemia in adults: age-related differences in clinical and bacteriological characteristics, and outcome. *Epidemiology and infection.* Dec 2014;142(12):2672-2683.
13. Petrolani M, Dombret MC, Thabut G, Knap D, Hamidi F, Debray MP, Taille C, Chanez P, Aubier M. Reduction of airway smooth muscle mass by bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine.* Dec 15 2014;190(12):1452-1454.
14. Necib S, Tubach F, Peuch C, Lebihan E, Samain E, Mantz J, Dahmani S. Recovery from Anesthesia after Craniotomy for Supratentorial Tumors: Comparison of Propofol-Remifentanil and Sevoflurane-Sufentanil (the PROMIFLUNIL Trial). *Journal of neurosurgical anesthesiology.* Jun 14, 2014;26(1):37-44.
15. de Lastours V, Chau F, Roy C, Larroque B, Fantin B. Emergence of quinolone resistance in the microbiota of hospitalized patients treated or not with a fluoroquinolone. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* Dec 2014;69(12):3393-3400.

DRCD-URC Hôpitaux universitaires Saint-Louis – Lariboisière-Fernand Widal

Responsable : Pr. Eric VICAUT
Adjointe : Pr. Sylvie CHEVRET
Localisation : Hôpital Saint-Louis et Hôpital Fernand Widal

Hôpitaux AP-HP rattachés
> Saint-Louis
> Lariboisière
> Fernand Widal

PRÉSENTATION DE L'URC

Pr. Eric VICAUT - *Coordonnateur URC*
Pr. Sylvie CHEVRET - *Coordonnatrice adjointe*

Véronique JOUIS
Chef de projet
Responsable logistique

Béatrice MIQUEL
Praticien hospitalier

Matthieu RESCHE-RIGON
MCU-PH
Jérôme LAMBERT
Assistant hospitalo-universitaire

Biostatisticiens Data Managers
Jean-Jacques PORTAL
Hélène ROUSSEAU
Diallo ABDOURAHMANE
Cendrine CHAFFAUT
Kristell DESSEAUX
Julie LEJEUNE
Claire PACHECO

Informaticien
Michel VANDERKRUK

Opératrices de saisie
Marie CORDOSO
Hélène BATIGA

ARC / TEC * / IRC ** / CEC * / Ingénieur de recherche **** / Adjoint administratif *****

Fariza ABEUD *
Nabil BROUK
Julie BUSSONE
Amel CHAMAM
Fazia CHELLI *
Carla DE STEFANO
Anaëlle GARDEUR ***
Fatima Zohra HOUSNI *
Djamila IKERBANE *
Nathalie KINGUE ELESSA ***
Hélène MAURO
Marie-Cécile PASQUIER
Vidhya RAGHAVAN ***
Chafia ABBOU
Elodie BEGUE *
Amel GABSI
Meryem GUECHI
Fabienne PRIEUR
Nassima Affef TOLBI *
Malika YAHMI *

Abdellah AIT BACHIR
Hermione FOLAL*
Azizath KABIROU *
Anna KAGLIC *
Alexandra KOBETZ *
Sarah KAMBIRE
Badr LOUADAH *
Valerie MAZUR **
Luminita NECULAITA
Oussama OUESLATI *
Anatilde PENA
Federica RASTELLI *
Zohra TALIB ****
Martine TANKE
Riad BAAMEUR
Betty BOSC
Monique CORDELLE
Elmountacer Billah EL ABBASSI ***
Dalila GHERAB
Farouk LOUNI
Nabil RAKED ***
Pernelle VAUBOIN

Marie-Eve ASSOSSOU
Nawal BOUDAOUD PUCHEU *
Hawa CAMARA *
Abdelwabah CHAFFAI *
Sofiane DJAILEB
Sophie GERARD
Adele HOUNGBEDJI *
Sofiane KABLA
Walid MAKHLOUF ***
Sarra MOKADMI
Ghislain NGOUALA
Carine PARE *
Nabila PIZZI
Anatta RAZAFINMANANTSOA*
Florence REBOULLET
Valérie ZALBERG
Halim BATAOUCHE *
Morgane DE MOUCHERON
Samia FEYFANT
Lakhdar MAMERI ***
Yann NEDELEC
Emilie VALLEE-WILLIEN *

Secrétariat
Michèle AGOR
Stéphanie GOURDAIN
Claire STAPF

Moyens humains et répartition par types de métiers

	Personnels
Personnels médicaux	**4**
Personnels non-médicaux :	**89**
Chef de projet	1
Coordonnateurs d'essais cliniques (CEC)	10
Ingénieurs de recherche	1
Attachés de recherche clinique (ARC)	33
Techniciens d'études cliniques (TEC) dont TEC (CeNGEPS)	22 0
Data managers	2
Statisticiens	6
Informaticien	1
Infirmière de recherche clinique	1
Opératrices de saisie	1
Secrétaires	6
Adjoint Administratif	1
TOTAL	**90**

Environnement Recherche du GH

- UMR 717
- SBIM (HU)
- CRC Lariboisière 24H
- UMR 1153 - équipe ECSTRA
- CIC Saint-Louis
- CEDM

LE MOT DU RESPONSABLE DE L'URC

Depuis sa création en 2002, nous avons cherché à promouvoir un développement équilibré de l'activité de l'URC sur deux sites hospitaliers principaux, Lariboisière-Fernand Widal d'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.

A l'heure où les moyens accordés à la recherche clinique diminuent, il est important de rappeler quelques réalités :

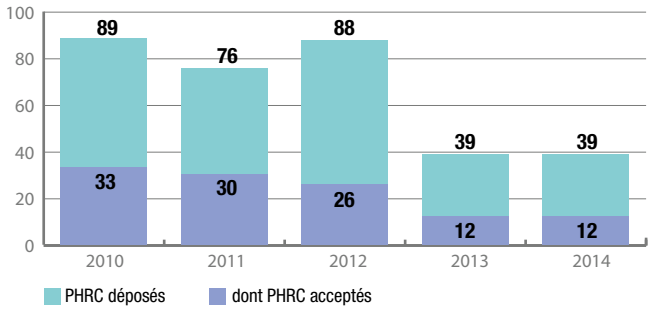
Les études menées par une structure publique comme notre URC sont réalisées avec des coûts de l'ordre de 10 à 20 fois inférieurs à celles menées par des structures privées. Mais, nous avons toujours défendu l'idée que les économies ne devaient pas se faire au détriment de la qualité des données et donc considéré l'idée que :

- Toute étude doit être monitorée pour ses critères d'évaluation les plus importants.
- La validation des critères d'évaluation par un comité indépendant doit être privilégiée.

Avec 14 publications dans les trois plus grands journaux de recherche clinique (*New England Journal of Medicine, Lancet, JAMA*) depuis 2013, nous avons montré que ces principes et les liens de confiance très forts, entre l'URC et les investigateurs qui font appel à nous, ont permis de porter les projets issus de la recherche publique au plus haut niveau dans la compétition internationale.

Chiffres clefs

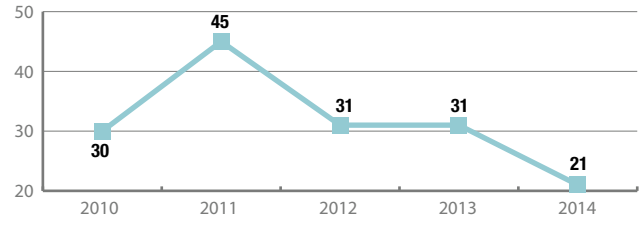
Evolution du nombre de PHRC déposés et acceptés



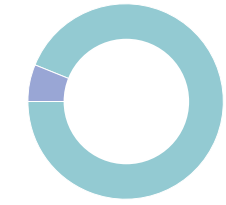
- **sur le site de F. Widal-Lariboisière : 119** études en cours en 2014
  - **66 études en cours d'inclusion ou de suivi**
  - **30 études dont les inclusions n'ont pas débutées / en cours de règlementaire en 2014**
  - 22 études en cours d'analyse / publication
  - 1 étude ajournée

- **sur le site de Saint-Louis : 69** études en cours en 2014
  - 27 études en cours d'inclusion ou de suivi
  - 19 études dont les inclusions n'ont pas débutées
  - 23 études terminées

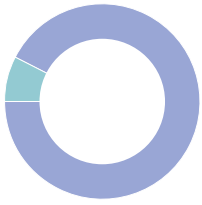
Evolution du nombre de nouvelles études suivies par l'URC



Etudes en cours en 2014

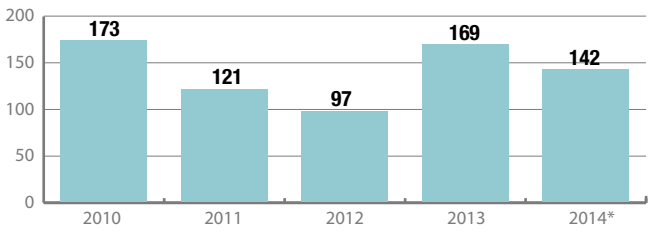


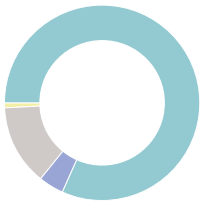
Etudes en cours en 2014 : **142**
dont promotion AP-HP : **133**



Etudes en cours en 2014 : **142**
dont phase I/II : **11**

Evolution du nombre d'études suivies par l'URC, tous promoteurs confondus

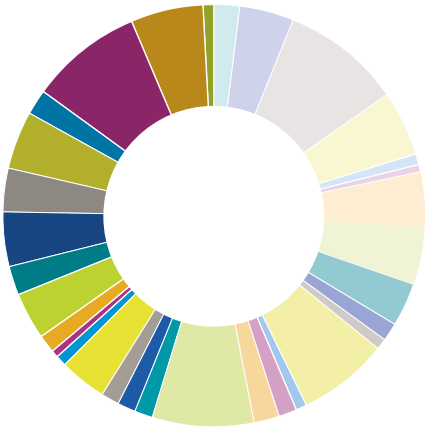




Etudes en cours en 2014 dont :
recherches biomédicales : **116**
recherches en soins courants : **6**
recherches non interventionnelles : **19**
recherches sur données : **1**

* au total 188 études en cours en 2014 pour l'URC Lariboisière Saint-Louis

Nombre d'études suivies par l'URC en 2014 par thématique de recherche*



- Cancérologie (hors hématologie) 6
- Cardiologie 13
- Chirurgie digestive 7
- Chirurgie orthopédique 1
- Chirurgie thoracique 1
- DAR 6
- Dermatologie 6
- Endocrinologie 5
- Gériatrie 2
- Gynécologie 1
- Hématologie 10
- Hépato-gastro-entérologie 1
- Histologie-Embryologie 2
- Infectieux 3
- Médecine interne / Immunothérapie 11
- Médecine nucléaire 2
- Médecine physique et réadaptation 2
- Neurochirurgie 2
- Neurologie 5
- Ophtalmologie 1
- ORL 1
- Pédiatrie 2
- Physiologie et explorations fonctionnelles 5
- Pneumologie 3
- Psychiatrie / Psychologie 6
- Radiologie 5
- Réanimation 6
- Rhumatologie 3
- Transplantation (moelle, rein) 12
- Urgences / Urgences céphalées / SAMU 8
- Urologie 1
- Autres 3

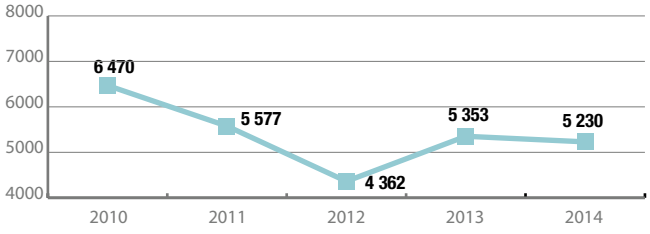
* Une étude peut avoir trait à plusieurs thématiques. Seule la thématique principale est présentée ici.

Evolution du nombre de patients inclus dans l'année

Site Lariboisière : cf SILEX et Cleanweb (via DRCD)

Site Saint-Louis :

n=12847 en inclusions cumulées sur 69 études dont 23 terminées totalisant 7617 inclusions sur les 7700 planifiées (soit 99%), et 27 en cours totalisant 5230 patients sur les 8571 à inclure (soit 61%)



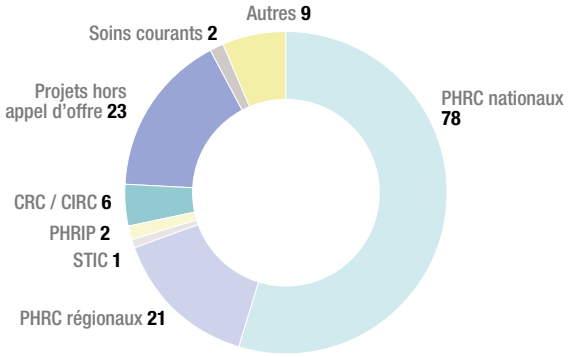
Nombre de centres recruteurs impliqués dans les études en cours suivies par l'URC en 2014 :

Site Lariboisière : cf SILEX et Cleanweb (via DRCD)

Site Saint-Louis :

n=1076 sur les 69 études dont 419 sur les 23 études terminées et 456 sur les 27 études en cours d'inclusion, et 201 sur les 19 études dont les inclusions n'ont pas débuté

Nombre de projets par type de financement en 2014



Recherches phares en 2014

ICEREA (PHRC Dr Nicolas DEYE)

Un des aspects importants du traitement des arrêts cardiaques est l'abaissement de la température corporelle des patients à 33°C. Le but de cette étude nationale multicentrique qui a recruté 400 patients, était de comparer une méthode nouvelle de refroidissement par sonde endovasculaire a la méthode classique par refroidissement externe. Cette étude a montré que la méthode endovasculaire permettait un refroidissement plus rapide et plus stable des patients tout en limitant la lourdeur du travail infirmier. L'étude est en cours de publication dans *Circulation*

EPO-TBI (Pr Jacques DURANTEAU)

Cette étude internationale en collaboration avec l'Université de Monash en Australie (School of Public Health and Preventive Medicine) teste l'effet de l'érythropoïétine administrée précocement dans le traitement des traumatismes graves associés à un choc hémorragique.

Cette étude a recrutés 114 patients en France, dans cinq services de réanimation chirurgicale. A ce jour, l'adjudication centralisée des derniers patients vient de terminer et les résultats ne sont pas encore disponibles. Toutefois, la rapidité et l'importance du recrutement Français a été souligné par nos collègues australiens et ont jeté les bases d'autres collaborations dans un avenir proche. Cette étude témoigne de la possibilité pour les investigateurs français, s'ils sont motivés et aidés efficacement, de prendre une place importante dans une étude internationale à recrutement compétitif.

HYBERNATUS (Dr Stéphane LEGRIEL)

Intérêt de l'hypothermie thérapeutique dans l'état de mal épileptique convulsif de l'adulte en réanimation. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité de l'application d'une procédure d'hypothermie thérapeutique modérée, entre 32 et 34°C pendant 24 heures, à diminuer la morbi-mortalité à 3 mois

(+/- 1 semaine) des patients hospitalisés en réanimation, placés sous ventilation mécanique, et présentant un état de mal épileptique convulsif. Pour répondre à cet objectif, une étude multicentrique, nationale, prospective, randomisée en deux groupes parallèles. Les inclusions ont été terminées et le suivi doit se terminer le 12/04/215.

IVNICTUS (Dr Virginie LEMIALE)

Il s'agit d'une recherche HAO conduite en réanimation médicale pour montrer l'intérêt de la ventilation non invasive comparativement à l'oxygénothérapie isolée. Les inclusions ont été réalisées en deux fois moins de temps que prévu, le suivi en fin de monitoring.

Faits marquants en 2014

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 collection 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, il faut souligner l'amélioration des communications avec la nouvelle cellule de gestion administrative de la recherche permettant une amélioration importante de nos capacités de gestion des projets de recherche clinique.

En regard des implications importantes de l'URC dans des essais internationaux et de l'impossibilité de bénéficier de formations de perfectionnement à l'anglais par les services de formations de notre institution nous avons organisé notre propre formation en interne utilisant les compétences d'une collaboratrice bilingue.

Par ailleurs, nous avons initié le premier projet en collaboration avec la plateforme nationale de recherche clinique F-CRIN PARTNERS (responsables : C. Alberti - E. Vicaut) qui sera un outil important pour tous les essais de grande taille menés par l'URC et en particulier pour les essais internationaux (qui pourront utiliser la connexion de F-CRIN avec le réseau européen ECRIN).

Dossiers prioritaires en 2014

Le programme IL2 faible dose (Pr D. KLATZMANN) est basé sur le concept d'une modulation préférentielle des Treg par l'administration d'Interleukine 2 à faible dose, ce programme de recherche translationnelle propose une voie innovante dans le traitement d'un certain nombre de pathologies auto-immunes.

Plusieurs études multicentriques issues de financements PHRC sont actuellement en cours et testent l'efficacité de l'IL2 à faible dose dans le diabète à sa phase initiale, dans la sclérose en plaque et dans des maladies inflammatoires (i.e. Spondylarthrite ankylosante, Crohn, Lupus, etc.). Issue d'un financement européen, une étude internationale randomisée versus placebo a débuté à la fin du premier semestre 2015 pour démontrer l'effet de l'IL2 faible dose à la phase initiale du diabète chez l'enfant et le sujet jeune.

L'étude FROG ICU (French and EuRopean Outcome reGistry in Intensive Care Unit) (Pr MEBAZAA) dont le but est d'identifier les patients qui sont à haut risque de décès dans l'année qui suit un séjour, pour maladie grave, dans un service de réanimation. Cette identification sera basée, d'une part, sur l'évaluation des critères cliniques, biologiques et des scores de gravité déjà connus comme facteurs de risque de mortalité hospitalière et, d'autre part, sur l'évaluation de l'intérêt potentiel de biomarqueurs dosés en réanimation. Avec ces 20 centres actifs ayant inclus plus de 2000 patients, analysé plus de 8000 ECG et réalisé plus de 60000 prélèvements pour identification de Biomarqueurs, cette étude qui rentrera cette année dans sa phase d'analyse constitue une des études européennes les plus ambitieuses dans ce domaine.

Le projet **ALLOZITHRO** - Evaluation de l'efficacité de l'azithromycine dans la prévention du syndrome de bronchiolite oblitérante au décours de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (AOM12621) – 460 malades à inclure sur deux ans (premier inclus le 12/02/2014) : 342 inclus au 10/03/2015 (près de 75%) soit au-delà de la courbe théorique des inclusions.

PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2014

Ci-dessous, 10 publications sélectionnées de l'année 2014 :

1. MONTALESCOT G VAN 'T HOF AW, LAPOSTOLLE F, SILVAIN J, LASSEN JF, BOLOGNESE L, CANTOR WJ, CEQUIER A, CHETTIBI M, GOODMAN SG, HAMMETT CJ, HUBER K, JANZON M, MERKELY B, STOREY RF, ZEYMER U, STIBBE O, ECOLLAN P, HEUTZ WM, SWAHN E, COLLET JP, WILLEMS FF, BARADAT C, LICOUR M, TSATSARIS A, **VICAUT E**, Hamm CW; ATLANTIC Investigators. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardialinfarction. ***N Engl J Med.*** 2014 Sep 11;371(11):1016-27
2. COLLET JP, SILVAIN J, BARTHÉLÉMY O, RANGÉ G, CAYLA G, VAN BELLE E, CUISSET T, ELHADAD S, SCHIELE F, LHOEST N, OHLMANN P, CARRIÉ D, ROUSSEAU H, AUBRY P, MONSÉGU J, SABOURET P, O'CONNOR SA, ABTAN J, KERNEIS M, SAINT-ETIENNE C, BEYGUI F, **VICAUT E**, MONTALESCOT G; for the ARCTIC investigators. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. ***Lancet.*** 2014 Nov 1;384(9954):1577-85.
3. MEYER G , **VICAUT E**, DANAYS T, AGNELLI G, BECATTINI C, BEYER-WESTENDORF J, BLUHMKI E, BOUVAIST H, BRENNER B, COUTURAUD F, DELLAS C, EMPEN K, FRANCA A, GALIÈ N, GEIBEL A, GOLDHABER SZ, JIMENEZ D, KOZAK M, KUPATT C, KUCHER N, LANG IM, LANKEIT M, MENEVEAU N, PACOURET G, PALAZZINI M, PETRIS A, PRUSZCZYK P, RUGOLOTTO M, SALVI A, SCHELLONG S, SEBBANE M, SOBKOWICZ B, STEFANOVIC BS, THIELE H,TORBICKI A, VERSCHUREN F, KONSTANTINIDES SV; PEITHO INVESTIGATORS. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. ***N Engl J Med.*** 2014 Apr 10;370(15):1402-11
4. MAGGIORI L, KHAYAT A, TRETON X, BOUHNIK Y, **VICAUT E**, PANIS Y. Laparoscopic Approach for Inflammatory Bowel Disease Is a Real Alternative to Open Surgery: An Experience With 574 Consecutive Patients. ***Ann Surg.*** 2014 Aug;260(2):305-10
5. MOHR JP, PARIDES MK, STAPF C, MOQUETE E, MOY CS, OVERBEY JR, AL-SHAHI SALMAN R, **VICAUT E**, YOUNG WL, HOUDART E, CORDONNIER C, STEFANI MA, HARTMANN A, VON KUMMER R, BIONDI A, BERKEFELD J, KLIJN CJ, HARKNESS K, LIBMAN R, BARREAU X,MOSKOWITZ AJ; INTERNATIONAL ARUBA INVESTIGATORS. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. ***Lancet.*** 2014 Feb 15;383(9917):614-21.
6. PHRC Régional ALLOFORB - Bergeron A, Chevret S, Chagnon K, Godet C, Bergot E, Peffault de Latour R, Dominique S, de Revel T, Juvin K, Maillard N, Reman O, Contentin N, Robin M, Buzyn A, Socié G, Tazi A. Budesonide/Formoterol for Bronchiolitis Obliterans After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Apr 2. [Epub ahead of print]
7. PHRC national GRAALL2004 - Beldjord K, Chevret S, Asnafi V, Huguet F, Boulland ML, Leguay T, Thomas X, Cayuela JM, Grardel N, Chalandon Y, Boissel N, Schaefer B, Delabesse E, Cavé H, Chevallier P, Buzyn A, Fest T, Reman O, Vernant JP, Lhéritier V, Béné MC, Lafage M, Macintyre E, Ifrah N, Dombret H; Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL)- Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2014 Jun 12;123(24):3739-49
8. PHRC National MINICORD - Rio B, Chevret S, Vigouroux S, Chevallier P, Fürst S, Sirvent A, Bay JO, Socié G, Ceballos P, Huynh A, Cornillon J, Françoise S, Legrand F, Yakoub-Agha I, Michel G, Maillard N, Margueritte G, Maury S, Uzunov M, Bulabois CE, Michallet M, Clement L, Dauriac C, Bilger K, Gluckman E, Ruggeri A, Buzyn A, Nguyen S, Simon T, Milpied N, Rocha V; Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire and Eurocord. Decreased nonrelapse mortality after unrelated cord blood transplantation for acute myeloid leukemia using reduced-intensity conditioning: a prospective phase II multicenter trial. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Mar;21(3):445-53.
9. PHRC Régional Chevret- Pibouleau L, Chevret S. An internet-based method to elicit experts' beliefs for bayesian priors: a case study in intracranial stent evaluation. Int J Technol Assess Health Care. 2014 Oct;30(4):446-53.
10. HAO - Lemiale V, Lambert J, Canet E, Mokart D, Pène F, Rabbat A, Kouatchet A, Vincent F, Bruneel F, Gruson D, Chevret S, Azoulay E; Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique Study. Identifying cancer subjects with acute respiratory failure at high risk for intubation and mechanical ventilation. Respir Care. 2014 Oct;59(10):1517-23

DRCD-URC Hôpitaux universitaires
PIFO : Ambroise Paré - Berck - Raymond Poincaré - Sainte-Périne
(URC Paris-Ouest URCPO)

Responsable : Pr. Philippe AEGERTER
Adjoint : Dr. Jacques ROPERS
Localisations : Hôpital Ambroise Paré, Hôpital Raymond Poincaré

Hôpitaux AP-HP rattachés	> Ambroise Paré > Raymond Poincaré – Berck > Sainte-Périne – Rossini – Chardon-Lagache > Hendaye > San Salvadour
Hôpitaux hors AP-HP rattachés	> CH Versailles > CHI Poissy-St-Germain-Mantes-la-Jolie-Meulan > C René Huguenin (Curie - Saint-Cloud) > CH des Quatre Villes (Saint-Cloud) > Hôpital Foch (Suresnes) > CH Pontoise

PRÉSENTATION DE L'URC

L'URC Paris-Ouest opère dans un environnement caractérisé par la dispersion des structures AP-HP et la concurrence avec des établissements hospitaliers de taille importante, dotés d'une DRCI, associés au sein du GIRCI.

L'URC Paris-Ouest tend peu à peu vers une structure plus robuste, dotée d'un noyau de fonctions support assurées par des personnels en situation non précaire.

La nomination du Dr Ropers a renforcé les compétences méthodologiques et élargi le champ d'intervention et de relations de l'URC PIFO. Mais aucune situation n'est acquise et le maintien ou la croissance de la position actuelle requiert un travail de tous les instants sur les appels à projets, l'accompagnement des investigateurs (éventuellement distants comme en témoignent les projets « palliatifs » montés avec F Guirimand à la Maison médicale J Garnier ou autour de la procréation assistée avec l'équipe de R Levy, ou enfin sur les urgences à Bry/Marne ou avec l'ARS) avec qui se sont nouées des collaborations et sur la qualité du service rendu. Enfin la fonction de gestion nécessite d'être sécurisée car elle reste actuellement financée sur les fonds propres de l'URC PIFO.

Au niveau du GH, la direction de la Recherche a de nouveau restructuré la Cellule Administrative de Recherche Clinique (CARC) qui ne compte plus qu'une personne dédiée et fédère des correspondants opérationnels dans les directions (RH, finances, économat). Cette gestionnaire RC du GH est centrée quasi-exclusivement sur le suivi des conventions et, par décision du GH, n'assiste pas l'URC PIFO dans la gestion de sa structure ou de ses projets.

Coordonnateur URC - Paris Ile-de-France Ouest
Pr Philippe AEGERTER

Adjoint
Dr Jacques ROPERS

Gestionnaire
Magdalena BASSO

Chefs de projet
Yasmine DOMINGO
Maud JACUBERT
Nawal DERRIDJ
Layidé MÉAUDE

Data Management – Bioinformatique
Yasmine DOMINGO

e-Design – Data Management	Sylvie AZERAD
Bio-informatique – Data Management	Éléonore PONSOT
Bio-informatique – Data Management	Laurence RAIZONVILLE

Méthodologie – Biostatistique
Jacques ROPERS

Méthodologie – Informatique médicale	Alain BEAUCHET
Méthodologie – Biostatistique	Idir GHOUT
Biostatistique	Ziyad MESSIKH
Biostatistique	Patricia SAMB
Économie de la santé	Marc SZNAJDER

Attachés de Recherche Clinique • Techniciens d'études cliniques • Psychologues

Rahamatou ADAMOU-ISSAKA
Nabil BEGHOUL
Amine BEKHECHI
Valérie BOYEAU
Benoît CHUPIET
Rawan EL–HAJJ
Yasmina GOUY
Corinne HURTAUD
Asmaa JOBIC
Linda WILLIAM
Victoria APETRI
Olga BRAJKO
Incaf DAOUD
Mourad DJADEL
Carla FERREIRA (EMRC)
Honorine KAYIRANGWA
Sonia KRIM
Patricia Lambert (EMRC)
Johana LIMEA
Chamseddine MEDIOUNI
Karima MESBAHI
Gaelle NELSON
Ahlam RAMDANI
Fatima SABRI
Nadia SALHI
Fatima SEGHOUANE
Wen TENG

Référents

Vigilance	Sylvie AZERAD
ClinicalTrials.gov	Wen TENG, Sonia KRIM
CleanWeb, Sphinx	Info/Data
Archivage	Mourad DJADEL

Correspondants Groupe Hospitalier

Cellule administrative	Christelle LÉVI, Sabrina AOUFI
Finances	Marie-Noëlle MAZETIER
Économat	Florence JAGOT
RH Ambroise Paré	Laure PICHON
RH Raymond Poincaré	Christian LEFEBVRE

Le périmètre de fonctionnement de l'URC PIFO couvre l'ensemble du processus de la recherche clinique et épidémiologique, à savoir :

a) Animation de la recherche :
- veille sur les appels d'offres et envoi par mels auprès de la communauté scientifique du GH et de la Faculté ;
- participation aux staffs des services ou des pôles ;
- participation aux instances locales : CLRCSP et commission recherche (CEML, UFR) ;
- séances mensuelles de bibiographie sur les thèmes recherche clinique, santé publique, méthodologie ;
- participation à de nombreuses formations et accueil de stagiaires.

b) Réponse aux appels d'offres : écriture du protocole et du dossier par un méthodologiste en relation avec l'investigateur, participation du biostatisticien (calcul de puissance, analyse statistique) et d'une Chef de projet (logistique, budget)

c) Instruction des projets : dès promotion ou financement, constitution de l'équipe projet autour des Chefs de projet (CdP), data-manager, biostatisticien, ARC, TEC. Une réunion précoce URC-Investigateur est mise en place en préparation de la tripartite DRCD.

d) Mise en œuvre :
Un point régulier sur les études est réalisé par les Chefs de projet (ex-CEC) avec les attachés de recherche clinique (ARC) et les technicien d'études cliniques (TEC), sur la base des bilans faits par eux, tandis qu'une session mensuelle réunit coordonnateur, Adjoint et CEC et qu'une réunion bi-mensuelle «data-stat» rassemble coordonnateur, adjoints, chefs de projet, data-managers et statisticiens pour répartir les projets et vérifier l'avancement.

e) Vie de l'Unité :
Une réunion mensuelle de l'ensemble de l'URC PIFO, organisée en alternance sur A Paré ou sur R Poincaré, permet :
1) d'informer sur l'organisation de la structure DRCD-URC ;
2) de présenter les évolutions technico-réglementaires ou assurance-qualité ;
3) de faire le point des nouveaux projets ou des difficultés (retour d'expérience) ;
4) de restituer le contenu des ateliers DRCD ;
5) de délivrer des formations locales (GED, Processus AQ, …..).

Moyens humains :

Le personnel de l'URC PIFO se répartit en 4 catégories :

a) Tableau prévisionnel des emplois rémunérés (TPER) du GH : trois personnes, le coordonnateur (PU-PH), un adjoint (PH contractuel financé par le DRCD), une IDE en tant que Chef de projet, tous affectés au département de Santé Publique (Pôle II) ;

b) TPER permanent du DRCD (juillet 2013) : 8 personnes, dont 2 CdP, 1 informaticien data-manager, 2 biostatisticiens et 3 ARC ;

c) TPER non permanents du DRCD : plus de 20 personnes dont une data-manager, un biostatisticien, un médecin économiste de la Santé et bien sûr des ARC/TEC. En complément et en fonction des études, l'URC emploie des enquêteurs ayant une compétence spécialisée : psychologues, sociologues, assistantes sociales, kinésithérapeutes, infirmières ;

d) Personnels sur financement RAF exclusif : environ 5 personnes. La personne assurant la gestion de l'URC PIFO est financée selon cette modalité.

L'Antenne RPC nous permet d'assurer une présence permanente sur ce site très actif avec une équipe composée de 13 personnes dont deux CdP.

Enfin, l'URC gère deux postes de TEC EMRC (réseaux Yvelines-Nord et Yvelines-Sud).

(Suite à la conférence budgétaire DRCD-URC du début 2014, 2,6 ETP ont été rendus).

Moyens matériels :

L'URC compte environ 130 m^2 de bureaux à l'hôpital Ambroise Paré, répartis sur 3 emplacements distants. L'antenne sur le site R Poincaré compte environ 45 m^2.

Nous avons un serveur commun (Linux) pour les fonctionnalités suivantes : gestion de projet (application GestURC développée en PHP-MySQL), gestion documentaire et gestion financière. Il est accessible en Intranet AP-HP et sa sauvegarde comme sa maintenance sont gérées par le Service Informatique local (SIL) du GH.

Nous avons également un serveur (Linux, R) réservé uniquement aux données data-stat dont l'accès est plus restreint, et dont la sauvegarde et la maintenance sont également assurées par le SIL.

LE MOT DU RESPONSABLE DE L'URC

La recherche dans le GH

L'activité de recherche du GH HU Paris-Ile-de-France-Ouest tend à se restructurer autour de trois axes définis dans le cadre universitaire :

- Epidémiologie et cohortes : vieillissement (cohorte Constances), maladies cardio-vasculaires (PHRC Takogene, Trail-bio) métaboliques (projet Sociob) et rénales (cohorte CKD-Rein), pharmaco-épidémiologie et risque infectieux (cohorte I-share), santé des femmes (sur le site de Poissy) ;
- Biologie : inflammation et infection (projets Revecho, Inoplex, PHRC Aprocchs, PTC), biomarqueurs en Cancérologie (PHRC Melan-Cohorte, cohorte GIST) et en Onco-Hématologie (site de Versailles, PHRC Optim), pathologie génétique ;
- Handicap : neurologique et musculaire (PHRC Hemilocosticor, Folotox, Exerasi, Sexsifem, PHRIP Wii ou Polyhandivision), cognitif et psychique (PHRC TCS8, Rescuebrain), douleur (PHRC Transnep, CRC Hypnep).

L'activité de soutien de l'URC PIFO couvre en partie ce vaste périmètre qui ressortit également à la recherche fondamentale ou à la recherche technologique (en lien avec le CIC-IT).

Le développement du CRB et de la tumorothèque, parmi les premiers à l'AP-HP certifiés par l'AFNOR, contribue également au soutien de la recherche.

La participation de l'URC PIFO aux projets institutionnels

NSI Recherche : Ambroise Paré a été site pilote pour le déploiement de l'applicatif Orbis, base du nouveau système d'information (NSI) de l'AP-HP, avec A Beauchet (URC PIFO) comme référent médical. D'autre part, en raison du PHRC SU-Réa, nous avons acquis une certaine maîtrise de l'outil I2B2 (www.i2b2.org), solution d'entrepôt de données pour l'intégration de données biomédicales destinée à s'interfacer avec Orbis pour faciliter et sécuriser son exploitation.

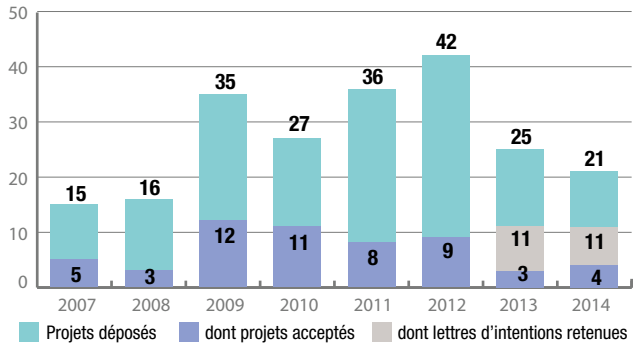
Plusieurs projets du type « Health Services Research » ont été déposés en 2014-2015 qui reposent sur les fonctionnalités d'entrepôts de données.

D'autre part, L'ARS Ile-de-France a passé convention avec l'URC PIFO pour l'exploitation et l'analyse de l'entrepôt de données collectant les passages aux urgences de l'ensemble des SAU de la région.

Au niveau national, l'URC PIFO maintient une activité d'expertise importante dans le cadre des appels à projets DGOS (PHRC, PREPS) ou INCA (SHSESP).

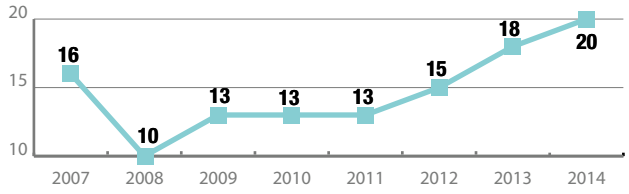
Chiffres clefs

Nombre de projets DGOS : PHRC régionaux, nationaux et cancer, PREPS, PHRIP

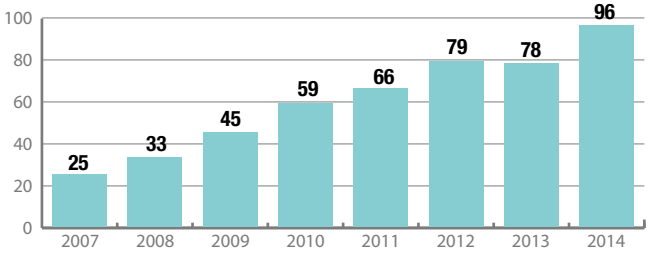


aap Idex Paris-Saclay : 2 déposés, 2 acceptés

Nombre d'études nouvelles dans l'année

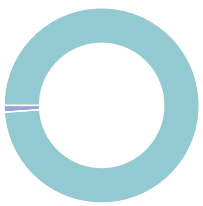


Evolution du nombre d'études suivies par l'URC, tous promoteurs confondus

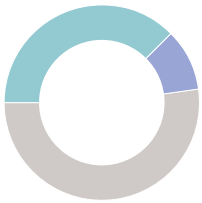


Nombre d'études suivies par l'URC en 2013, tous promoteurs confondus

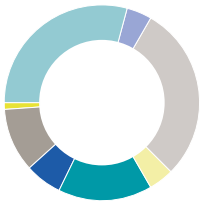
Etudes en cours en 2014 : **96,** dont
- promotion/gestion AP-HP **56**
- promotion/gestion académique **32**
- promotion/gestion industrielle **8**



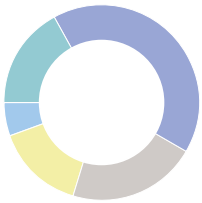
Etudes en cours en 2014 : **96,** dont
- dont phase I/II : **1**



Etudes en cours en 2014 : **96,** dont
- monocentrique **36**
- bi/tricentrique **10**
- multicentrique **50**
  dont internationale **1**

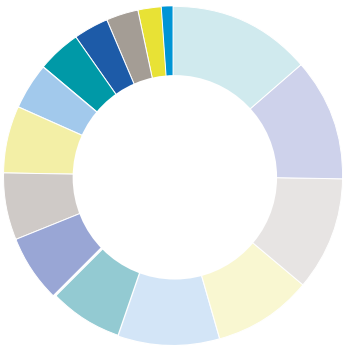


Etudes en cours en 2014 : **96,** dont
- recherches biomédicales (PDS) **28**
- recherches biomédicales (DM) **4**
- recherches biomédicales (HPS) **28**
- recherche en soins courants **4**
- recherches NI (patients) **15**
- recherche NI sur collection biologique **6**
- recherches NI sur données **10**
- structuration recherche gériatrie **1**



Etudes en cours en 2014 : **96,** dont
- en instruction **16**
- inclusion **39**
- suivi **20**
- analyse **14**
- arrêtées / terminées en 2014 **5**

Thématiques de recherche des études en cours en 2014



- Dermatologie **13**
- Réanimation **11**
- Médecine physique et réadaptation **10**
- Rhumatologie **9**
- Cancer VIH **9**
- Pneumologie **7**
- Maladies rares **6**
- Santé Publique Recherche / recherche **6**
- Douleurs - Soins palliatifs **6**
- Explorations fonctionnelles **4**
- Obstétrique **4**
- Infectiologie **3**
- Cardio-vasculaire **3**
- Gérontologie **2**
- Pédiatrie **1**

* NB : Une étude peut avoir trait à plusieurs thématiques, par exemple : dermatologie et cancer pour le mélanome

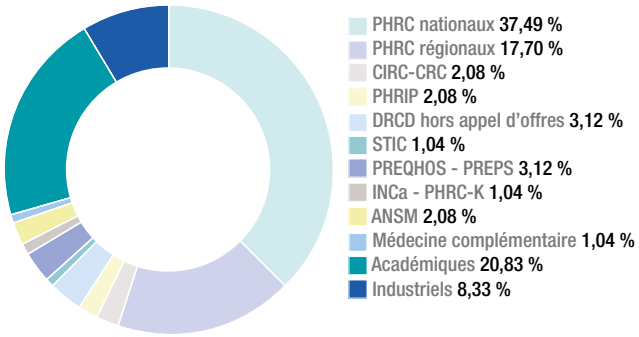
Nombre de centres recruteurs impliqués dans les études suivies par l'URC PIFO en 2014

- Centres ouverts à l'inclusion : **168**
- Centres ayant inclus : **83**

Nombre de patients inclus dans les études suivies par l'URC PIFO en 2014

933 institutionnelles + 428 (Cancer + industrielles) + 270 Académiques soit un total de 1631 inclusions.

Nombre de projets par type de financement en 2014



Recherches phares en 2014

PEPCI (Pr Rachel LEVY, Service Histologie Embryologie Cytogénétique CECOS Hôpital Jean Verdier, PHRC-14-0574)

L'infertilité, définie comme l'impossibilité à concevoir dans les 12 mois suivant le début des tentatives de conception, touche 1 couple sur 6. Cette étude va inclure 750 couples (750 hommes et 750 femmes) dans 5 centres français afin d'évaluer l'efficacité d'un programme intégré de soins sur l'obtention d'une grossesse, 6 semaines après la première mise en œuvre d'une procréation assistée ou dans les 12 mois en l'absence d'assistance médicale à la procréation. Le programme intégré consiste pour les deux parents en des consultations avec un psychiatre (et psychologue si nécessaire), un spécialiste de addictions, un endocrinologue, un diététicien (ainsi qu'un moniteur d'activités physique si nécessaire). Le programme sera réalisé en sus des soins courants reçus par les patients du groupe contrôle, comprenant l'évaluation clinico-biologique des causes de l'infertilité et l'élaboration multidisciplinaire de la stratégie conceptionnelle.

SELNAC (Pr Brigitte ESTOURNET, Service de Rééducation Neuro-Respiratoire Hôpital Raymond Poincaré – AP-HP, Dr Ana FERREIRO, INSERM, UMR 8251 Université Paris Diderot-CNRS, PHRC AOM10200)

Les résultats des travaux de l'équipe du Dr FERREIRO ont démontré que la sélénoprotéinopathie est une affection musculaire due à un stress oxydatif et à une défaillance du système de protection antioxydant.

Cette étude est un essai thérapeutique prospectif, monocentrique, contrôlé versus placebo, randomisé, en cross-over, en double insu, avec deux périodes de traitement séparées d'une période sans traitement de 2 mois. Il vise à déterminer si l'administration de N-acétylcystéine chez les patients souffrant de SEPN1-RM améliore le stress oxydant, dont l'homéostasie du glutathion. Dans cet objectif, l'étude va comparer la balance entre la forme réduite et oxydée du glutathion dans les érythrocytes du sang périphérique dans une première phase de traitement, actif ou placebo, de 6 mois, puis une seconde phase de traitement, actif ou placebo, de 6 mois.

Cette étude qui va inclure 24 patients et 24 volontaires sains va évaluer le premier traitement pharmacologique spécifique d'une maladie musculaire génétique actuellement sans traitement.

Trail-BIO (Pr Nicolas MANSENCAL, Service de cardiologie, Hôpital Ambroise Paré

Si les bienfaits cardiovasculaires de l'exercice modéré sont bien connus, les effets de l'exercice prolongé et intense ne sont pas clairement établis. Ainsi chez l'athlète, on observe fréquemment un retentissement cardiaque avec hypertrophie ventriculaire gauche appelée communément « cœur d'athlète » correspondant à un véritable remodelage cardiaque structurel induit par l'effort physique dont le caractère bénéfique ou délétère n'est pas connu. Or cette question se pose avec acuité compte tenu de l'engouement pour la course d'endurance, attestée par exemple par les 480 000 coureurs qui ont terminé un marathon en 2001 aux États-Unis.

Cette étude qui a inclus 20 adultes volontaires sains participant à « l'Ecotrail de Paris Île-de-France 2014© » vise à étudier les variations échocardiographiques et biologiques durant une épreuve d'ultra endurance (80 km) pendant l'effort et après l'effort.

Incidemment, l'instruction technico-réglementaire de cette étude focalisée sur une journée a également battu des records de vitesse grâce à une très bonne mobilisation du tandem DRCDURC-DRCD-Siège.

INOPLEX (Dr T. BAUER, Chirurgie orthopédique, Hôpital Ambroise Paré, APHP et Dr S MARMOR, Hôpital des Diaconesses Croix Saint-Simon)

Il existe à l'heure actuelle près de 10 millions de personnes porteuses de prothèses ostéo-articulaires dans le monde, et les infections bactériennes sur la prothèse représentent l'une des complications majeures de cette chirurgie, en raison de leur nombre et de la très forte morbidité associée. Cependant, leur diagnostic est difficile à établir en raison de la ressemblance des signes et symptômes avec ceux induits par un dysfonctionnement mécanique de la prothèse et du caractère non spécifique et quelquefois peu sensible des marqueurs inflammatoires.

Cette étude, portant sur 480 patients, non interventionnelle, prospective, multicentrique et réalisée en partenariat avec la société Diaxhonit, vise à évaluer les performances diagnostiques d'un kit de détection des anticorps pour le diagnostic sérologique des infections sur prothèses articulaires de la hanche, de l'épaule ou du genou, causées par des espèces de Staphylocoques (S. aureus, S. epidermidis et S. lugdunensis), de streptocoques, Propionibacterium (P. acnes) et de bactéries à Gram négatifs. La sensibilité et la spécificité seront établies par comparaison aux résultats des cultures bactériologiques réalisées sur des prélèvements effectués au moment de l'intervention chirurgicale.

SOCIOB (Pr Sébastien CZERNICHOW, Dr Claire CARETTE, Service de Nutrition, CHU Ambroise Paré, Dr Katia LURBE PUERTO (Sociologue), Unité de Recherche Clinique Paris Île-de-France Ouest CHU Ambroise Paré, Fond Français pour l'Alimentation et la Santé et Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, gestionnaire)

Il s'agit d'une étude multicentrique (CHU Ambroise Paré et GH La Pitié Salpêtrière), non interventionnelle, sans modification de la prise en charge habituelle des patients, qui allie les méthodes quantitatives de l'épidémiologie aux méthodes qualitatives des études socio-anthropologiques de la santé. Elle s'inscrit dans le contexte de l'augmentation de la fréquence de l'obésité que l'on observe ces dernières années. En effet, 15% des adultes sont aujourd'hui obèses en France et cette proportion est en nette augmentation depuis 1997. Dans ce contexte, la chirurgie de l'obésité connaît un essor considérable, avec plus de 30 000 personnes ayant eu recours à cette procédure en 2011. Cependant, peu de données fiables sont disponibles sur les changements de comportements alimentaires et de préférences alimentaires des patients opérés de chirurgie bariatrique et de leurs proches. De nombreuses questions restent à approfondir sur les représentations, les pratiques alimentaires (notamment le type d'aliments consommés, les raisons des nouveaux choix alimentaires, les formes de consommation, les pratiques de commensalité) et le rapport émotionnel avec les différents aliments, ainsi que sur la modification des habitudes par rapport à l'activité physique chez ces patients et leur famille proche.

Cette étude, financée par le Fond Français pour l'Alimentation et la Santé, vise à analyser, chez 100 patients et 200 membres de la famille proche, le comportement alimentaire à 3 mois, 6 mois et 1 an après une chirurgie de l'obésité, et son effet sur leur entourage familial sur les représentations et les comportements alimentaires et dans l'activité physique des personnes ayant eu recours à une chirurgie bariatrique et de leur famille proche.

POLYHANDIVISION (Soizic CHARBONNIER, Orthoptiste, Service d'Ophtalmologie Hôpital Pitié-Salpêtrière (Pr LE HOANG), PHRIP-14-0589)

Le polyhandicap (PLH) est une affection chronique définie par l'association d'une déficience mentale profonde et d'un déficit moteur grave entraînant une réduction extrême de l'autonomie et des possibilités de perception, d'expression et de relation. Chez ces patients le déficit visuel vient aggraver les limitations d'activité et restrictions de participation. Il est donc très important de pouvoir facilement détecter une altération des

compétences visuelles dans cette population de patients, mais il n'existe pas d'échelle d'évaluation de la vision chez les patients polyhandicapés, utilisable par les soignants pour diagnostiquer les patients ayant un déficit visuel.

L'étude vise donc à réaliser la validation diagnostique d'une échelle visio-comportementale des compétences visuelles chez 300 patients polyhandicapé dans 4 centres.

Chaque patient polyhandicapé inclus sera évalué indépendamment par un soignant avec l'échelle, un orthoptiste et un ophtalmologiste. Le critère de jugement principal est la concordance du classement obtenu par application de l'échelle avec le classement déterminé par le binôme orthoptiste-ophtalmo sur 1) l'évaluation clinique des différents aspects de la vision et 2) les données de l'examen ophtalmologique.

Faits marquants en 2014

Estimation du potentiel de recrutement dans les essais :

Le projet initié avec l'URC HEGP dans le cadre de l'appel à projets Cengeps « Lutter contre l'échec du recrutement dans les essais cliniques industriels » portant sur l'« Amélioration du recrutement dans les essais à promotion industrielle via le codage des critères de sélection et l'interrogation des bases PMSI : étude rétrospective de faisabilité au sein de la DIRC Île-de-France » a été retravaillé et recentré sur les études institutionnelles de type PHRC. Il a ainsi bénéficié d'un financement de l'appel à projets PREPS 2014.

Data-management :

L'outil DMURC automatisant les contrôles de cohérence, que nous avons développé (R, latex, MySQL) et présenté l'an dernier en réunion de référents e-crf, a été déployé sur 53 études (22 études CW-Connector, 30 études CW-web et 2 bases non Cleanweb). Ainsi, par exemple, concernant le PHRC MARFAN-SARTAN (AOM06056, Pr G JONDEAU), géré en partenariat avec l'URC Paris-Nord, deux bases de données ont été mobilisées conjointement (CW-connector et base 4D), plus de 24000 queries ont été générées par notre logiciel puis résolues par les ARCs de l'URC Paris-Nord avant gel de la base. Le retour des différents collaborateurs est plutôt positif et ce travail d'amont permet aux statisticiens de se concentrer sur l'analyse des données.

Reproducible Research :

L'équipe biostatistique sous la conduite de J ROPERS s'inscrit de plus en plus dans cette démarche qui vise à faire que la totalité du flux de traitement de données entre la base et le rapport statistique soit programmée et documentée. Nous privilégions l'usage d'outils open-source : R pour la récupération des données et leur analyse, knitr pour combiner analyses et présentations graphiques en un document unique, latex pour créer les rapports au format pdf.

Formation à la recherche :

1. Cycle de séminaires (P AEGERTER, J ROPERS) à l'intention des médecins du GH, des juniors et des soignants. Une vingtaine de personnes (dont plusieurs extra AP-HP) 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 d'offres. Les supports sont disponibles sur le site internet de l'URC PIFO.
2. Implication de Mme L MEAUDE, IDE et CdP, dans les formations en IFSI et dans les réunions de cadres soignants, afin de renforcer les projets PHRIP ou médecine complémentaire. Cours d'une semaine sur la méthodologie de la recherche clinique/épidémiologique dans l'école d'IADE de Poissy (P AEGERTER, P MARTEL-SAMB).
3. Participation aux ateliers DRCD
4. Cours (9 h, 10h de projet tutoré, Y DOMINGO) et accueil de stagiaires du M2 (UVSQ) CEDS « Coordinateur d'Etudes dans le Domaine de la Santé », du M2 (UVSQ) Méthodologie des Interventions en Santé Publique (P AEGERTER, P MARTEL-SAMB, UVSQ), du M2 (PXI) Recherche Clinique (P AEGERTER), du M2 (Evry) BioInfo-Data (Y DOMINGO), et de stagiaires ARC. Participation à l'UE recherche clinique pour les internes en pharmacie) (Y DOMINGO)
5. Formations auprès du réseau Cancer Yvelines-Nord (N DERRIDJ)
6. Développement d'un système interactif d'apprentissage de la biostatistique et de la méthodologie dont le financement a été obtenu dans le cadre de l'appel à projet de l'Idex Paris-Saclay « Former avec le numérique ».

Dossiers prioritaires en 2014

Notre dossier prioritaire reste le renforcement et la sécurisation de la fonction de **gestionnaire** de la recherche. Actuellement, celle-ci est assurée sur nos fonds propres, sans soutien de la CARC, malgré la convention de prestation inter-établissement qui lie le DRCD et le GH.

Actions/Projets orientés DIRC

La collaboration avec le CH Versailles (CHV) s'est maintenue, notamment sur le plan méthodologique (1 PHRC-I obtenu en 2013, 3 PHRIP déposés en 2014).

La convention qui nous lie au CHV a permis la mise à disposition d'un ETP biostatisticien avec encadrement URC PIFO. Nous participons également à l'évaluation méthodologique des projets déposés à l'appel à projets interne du CHV et du CHI de Poissy-St-Germain.

La DRCI du CMC Foch étant en restructuration, nous avons participé au montage du projet PREPS d'un investigateur de Foch.

L'activité EMRC de soutien aux essais « cancer » s'appuie sur un ETP TEC sur le réseau Yvelines-Nord Mantes-Meulan-Poissy () et un ETP TEC mis à disposition du CH Pontoise.

ETP : Equivalent Temps Plein

PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2014

Azouvi P, Vallat-Azouvi C, Millox V, Darnoux E, Ghout I, Azerad S, Ruet A, Bayen E, Pradat-Diehl P, Aegerter P, Weiss J, Jourdan C. Ecological validity of the Dysexecutive Questionnaire: Results from the PariS-TBI study. Neuropsychol Rehabil. 2014 Dec 18:1-15

Hammer HB, Iagnocco A, Mathiessen A, Filippucci E, Gandjbakhch F, Kortekaas MC, Möller I, Naredo E, Wakefield RJ, Aegerter P, D'Agostino MA.Global ultrasound assessment of structural lesions in osteoarthritis: a reliability study by the OMERACT ultrasonography group on scoring cartilage and osteophytes in finger joints.Ann Rheum Dis. 2014 Dec 17.

Bernard L, Dinh A, Ghout I, Simo D, Zeller V, Issartel B, Le Moing V, Belmatoug N, Lesprit P, Bru JP, Therby A, Bouhour D, Dénes E, Debard A, Chirouze C, Fèvre K, Dupon M, Aegerter P, Mulleman D; Duration of Treatment for Spondylodiscitis (DTS) study group. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. Lancet. 2015 Mar 7;385(9971):875-82.

de Stampa M, Bagaragaza E, Herr M, Aegerter P, Vedel I, Bergman H, Ankri J. [Use of social and health primary care services for older people with complex needs: Comparison of three types of gerontological coordination.] Rev Epidemiol Sante Publique. 2014 Oct 16;62(5):315-322.

Barbier F, Roux A, Canet E, Martel-Samb P, Aegerter P, Wolff M, Guidet B, Azoulay E. Temporal trends in critical events complicating HIV infection: 1999-2010 multicentre cohort study in France. Intensive Care Med. 2014 Dec;40(12):1906-15.

Aegerter P, Bendersky N, Tran TC, Ropers J, Tarıght N, Chatellier G. The use of DRG for identifyin7g clinical trials centers with high recruitment potential: a feasability study. Stud Health Technol Inform. 2014;205:783-7.

Bayen E, Jourdan C, Ghout I, Darnoux E, Azerad S, Vallat-Azouvi C, Weiss JJ, Aegerter P, Pradat-Diehl P, Joël ME, Azouvi P. Objective and Subjective Burden of Informal Caregivers 4 Years After a Severe Traumatic Brain Injury: Results From the PariS-TBI Study. J Head Trauma Rehabil. 2014 Jul 2

Vedel I, Ghadi V, Lapointe L, Routelous C, Aegerter P, Guirimand F. Patients', family caregivers', and professionals' perspectives on quality of palliative care: a qualitative study. Palliat Med. 2014 Oct;28(9):1128-38

Galbois A, Aegerter P, Martel-Samb P, Housset C, Thabut D, Offenstadt G, Ait-Oufella H, Maury E, Guidet B; Collège des Utilisateurs des Bases des données en Réanimation (CUB-Réa) Group. Improved prognosis of septic shock in patients with cirrhosis: a multicenter study*.

Herr M, Arvieu JJ, Aegerter P, Robine JM, Ankri J. Unmet health care needs of older people: prevalence and predictors in a French cross-sectional survey. Eur J Public Health. 2014 Oct;24(5):808-13.

Iagnocco A, Naredo E, Wakefield R, Bruyn GA, Collado P, Jousse-Joulin S, Finzel S, Ohrndorf S, Delle Sedie A, Backhaus M, Berner-Hammer H, Gandjbakhch F, Kaeley G, Loeuille D, Moller I, Terslev L, Aegerter P, Aydin S, Balint PV, Filippucci E, Mandl P, Pineda C, Roth J, Magni-Manzoni S, Tzaribachev N, Schmidt WA, Conaghan PG, D'Agostino MA.

J Rheumatol. Responsiveness in rheumatoid arthritis. a report from the OMERACT 11 ultrasound workshop. 2014 Feb;41(2):379-82.

Terslev L, Naredo E, Iagnocco A, Balint PV, Wakefield RJ, Aegerter P, Aydin SZ, Bachta A, Hammer HB, Bruyn GA, Filippucci E, Gandjbakhch F, Mandl P, Pineda C, Schmidt WA, D'Agostino MA; Outcome Measures in Rheumatology Ultrasound Task Force. Defining enthesitis in spondyloarthritis by ultrasound: results of a Delphi process and of a reliability reading exercise. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014 May;66(5):741-8.

Mouterde G, Aegerter P, Correas JM, Breban M, D'Agostino MA. Value of contrast-enhanced ultrasonography for the detection and quantification of enthesitis vascularization in patients with spondyloarthritis.

Arthritis Care Res (Hoboken). 2014 Jan;66(1):131-8.

Phan C, Sigal ML, Estève E, Reguiai Z, Barthélémy H, Beneton N, Maccari F, Lahfa M, Thomas-Beaulieu D, Le Guyadec T, Vermersch-Langlin A, Mery-Bossard L, Pallure V, Kemula M, Labeille B, Beauchet A, Mahé E; GEM RESOPSO. Psoriasis in the elderly: epidemiological and clinical aspects, and evaluation of patients with very late onset psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Nov 11.

Lourenço N, Hélias-Rodzewicz Z, Bachet JB, Brahimi-Adouane S, Jardin F, Tran van Nhieu J, Peschaud F, Martin E, Beauchet A, Chibon F, Emile JF. Copy-neutral loss of heterozygosity and chromosome gains and losses are frequent in gastrointestinal stromal tumors. Mol Cancer. 2014 Nov 6;13(1):246.

Mahé E, Beauchet A, Bodemer C, Phan A, Bursztejn AC, Boralevi F, Souillet AL, Chiaverini C, Bourrat E, Miquel J, Vabres P, Barbarot S, Bessis D, Eschard C, Hadj-Rabia S; Groupe de Recherche de la Société Française de Dermatologie Pédiatrique. Psoriasis and obesity in French children: a case-control, multicentre study. Br J Dermatol. 2014 Oct 31.

Moszkowicz D, Peschaud F, El Hajjam M, Julié C, Beauchet A, Penna C, Nordlinger B, Benoist S. Can we predict complete or major response after chemoradiotherapy for rectal cancer by noninvasive methods? Results of a prospective study on 61 patients. Am Surg. 2014 Nov;80(11):1136-45.

Thereaux J, Veyrie N, Barsamian C, Corigliano N, Beauchet A, Poitou C, Oppert JM, Czernichow S, Bouillot JL. Similar postoperative safety between primary and revisional gastric bypass for failed gastric banding. JAMA Surg. 2014 Aug;149(8):780-6.

Descamps V, Mahé E, Maccari F, Begon E, Barthelemy H, Reguiai Z, Bénéton N, Estève E, Chaby G, Ruer-Mulard M, Steiner HG, Thomas-Beaulieu D, Avenel-Audran M, Goujon-Henry C, Sigal ML, Ezzedine K, Beauchet A; Groupe d'Etudes Multicentriques RESOPSO. Severe androgenetic alopecia as a proxy of metabolic syndrome in male psoriatic patients older than 59 years. Eur J Dermatol. 2014 May-Jun;24(3):356-60.

Blivet S, Cobarzan D, Beauchet A, El Hajjam M, Lacombe P, Chinet T. Impact of pulmonary arteriovenous malformations on respiratory-related quality of life in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. PLoS One. 2014 Mar 6;9(3):e90937.

Marin C, Beauchet A, Capper D, Zimmermann U, Julié C, Ilie M, Saiag P, von Deimling A, Hofman P, Emile JF. Detection of BRAF p.V600E Mutations in Melanoma by Immunohistochemistry Has a Good Interobserver Reproducibility. Arch Pathol Lab Med. 2014 Jan;138(1):71-5.

Gatin L, Saleh-Mghir A, Tasse J, Ghout I, Laurent F, Crémieux AC. Ceftaroline-Fosamil efficacy against methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a rabbit prosthetic joint infection model.

Antimicrob Agents Chemother. 2014 Nov;58(11):6496-500.

Dinh A, Ghout I, Mulleman D, Marchou B, Dupon M, Groupe D, Bernard L. G-10: Traitement antibiotique des spondylodiscites à pyogène.

Med Mal Infect. 2014 Jun;44(6 Suppl):47.

Bernard L, Ghout I, Marchou B, Dupon M, Groupe D, Mulleman D, Dinh A. F-12: Spondylodiscites à pyogène et endocardites infectieuses. Med Mal Infect. 2014 Jun;44(6 Suppl):44.

Stheneur C, Sznajder M, Guyot C, Martin S, Nathanson S, Kerbourc'h S, Biscardi S, Delalande D, Chevallier B, Speranza M. [The emergency department: an appropriate place for identifying troubled teens]. Arch Pediatr. 2014 Jun;21(6):593-600. doi: 10.1016/j.arcped.2014.03.007.

Just J, Saint-Pierre P, Gouvis-Echraghi R, Laoudi Y, Roufai L, Momas I, Annesi Maesano I. Childhood allergic asthma is not a single phenotype. J Pediatr. 2014 Apr;164(4):815-20. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.11.037. Epub 2014 Jan 10.

DRCD-URC Hôpitaux universitaires Paris Ouest

Responsable : Pr. Gilles CHATELLIER
Adjointe : Dr Juliette DJADI-PRAT
Localisation : Hôpital européen Georges Pompidou

Hôpitaux AP-HP rattachés
> Hôpital européen Georges Pompidou (HEGP)
> Corentin Celton
> Vaugirard

Hôpitaux hors AP-HP rattachés
> Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph

PRÉSENTATION DE L'URC

Moyens humains

Le personnel de l'URC est resté stable pendant l'année 2014, constitué en moyenne de 39 personnes :

- Personnel médical : 1 PU-PH, 1 PH ; arrivée de Sandrine Katsahian, MCU-PH à partir du 01/09/2015
- Chef de projet : 4 ETP ;
- Coordonnateurs d'essais cliniques (CEC) : 1 ETP ;
- Attaché de recherche clinique (ARC) et Techniciens d'études cliniques (TEC) : 19 ETP ;
- Opératrices de saisie : 2,5 ETP ;
- Data-managers : 4 ETP puis 5 ETP en fin d'année ;
- Statisticiens : 3,5 ETP ;

Il est à noter que l'équipe des data managers a été totalement repensée. Au cours de l'année 2014, 3 data managers sur 4 ont été remplacés, et un cinquième data manager est arrivé en toute fin d'année 2014. Également, 2 statisticiens sur 4 ont été remplacés. Ces changements permettent une révision de nos procédures et de l'articulation entre ces métiers.

L'ensemble de ces changements fait suite à des démissions de personnels qui étaient en poste depuis 3 à 4 ans en moyenne.

Personnel administratif : 4, dont 1 poste de cadre, contre 3 l'année précédente. Plus de 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 le périmètre de l'URC : recherches à promoteur industriel, contrats, RAF, personnels non statutaires et hors URC et payés sur des fonds subventionnels.

Locaux

Les bureaux de l'URC sont modernes et bien aménagés mais toujours éclatés. Cependant, ces locaux justes suffisants pour l'activité actuelle et rendent difficiles le développement de nouvelles missions ou l'accueil de stagiaires.

LE MOT DU RESPONSABLE DE L'URC

Notre objectif est d'assurer une collaboration efficace entre URC, CIC, services de biostatistiques, d'informatique et l'Équipe INSERM 22 du Centre de Recherches des Cordeliers-UMRS 1138. Cette collaboration permet de mettre à disposition un outil particulièrement performant pour la mise en place de la recherche clinique au sein des hôpitaux du GH HUPO. L'arrivée du Dr Sandrine Katsahian dans le département ajoute une compétence méthodologique et permet de faire le lien entre les services hospitaliers et l'équipe INSERM. C'est dans ce contexte que l'année 2014 a été marquée par une nette augmentation du nombre de contrats.

L'équipe est par ailleurs toujours soudée autour d'objectifs simples concernant le démarrage rapide des projets, l'absence de perdus de vue et la valorisation scientifique à travers au moins une publication pour chaque étude.

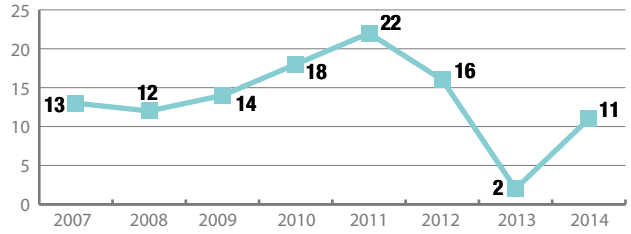
Chiffres clefs

Nombre de projets de recherche déposés et acceptés

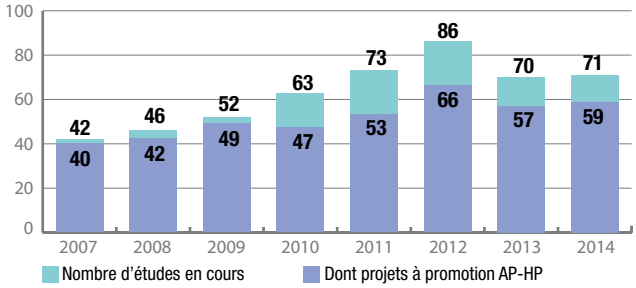
Types d'appel à projets de recherche	2010		2011		2012		2013		2014		Total 2009-2013	
	Déposés	Acceptés	Déposés	Acceptés	Déposés	Acceptés	Déposés	Acceptés	Déposés	Acceptés	Déposés	Acceptés
PHRC	17	7	23	9	20	5	17	0	18	3	95	24
PRME/STIC	2	0	1	1	0	0	2	0	3	0	8	1
PREPS-Preqhos	0	0	0	0	2	2	3	0	7	1	12	3
PRT	0	0	0	0	4	0	4	1	6	1	14	2
CRC (AP-HP)	5	2	14	4	6	1	0	0	6	0	31	7
autres	0	0	0	0	2	1	3	1	12	2	17	4
HAO	2	2	0	0	0	0	1	1	2	2	5	5
TOTAL	**26**	**11**	**38**	**14**	**34**	**9**	**30**	**3**	**54**	**9**	**182**	**46**
		42 %		**37 %**		**26 %**		**10 %**		**17 %**		**25 %**

L'année 2013 avait été particulièrement mauvaise en ce qui concerne les appels à projets (2 projets acceptés sur 32). L'année 2014 a permis la mise en place d'une stratégie basée sur la diversification des appels à projets, et la multiplication des projets soumis. Ainsi le nombre de projets soumis a considérablement augmenté (54 !), et a permis d'obtenir le financement de 9 nouveaux projets. Cette stratégie devrait permettre de compenser la diminution nationale de la proportion de projets financés.

Evolution du nombre de nouvelles études suivies par l'URC

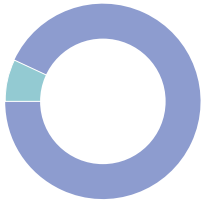


Evolution du nombre d'études suivies par l'URC, tous promoteurs confondus

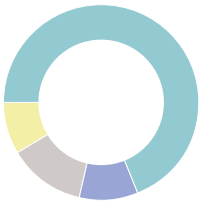


Nombre d'études suivies par l'URC en 2014, tous promoteurs confondus

Etudes en cours en 2014 : **71**
dont à promotion AP-HP : **59**

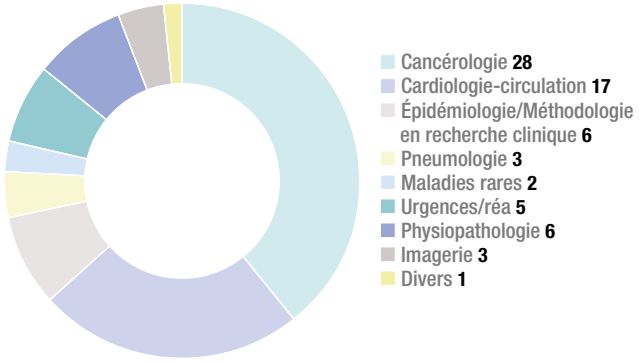


Etudes en cours en 2014 : **71**
dont phase I/II : **5**

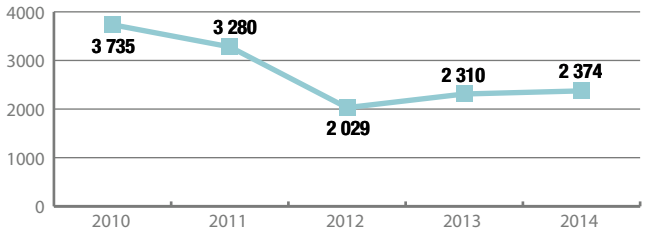


Etudes en cours en 2014 : **71**
dont recherches biomédicales : **49**
dont recherches en soins courants : **7**
dont recherches non interventionnelles : **9**
autres recherches (recherche sur données,…) : **6**

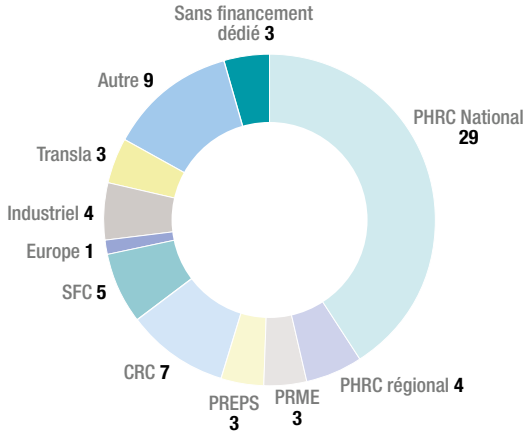
Nombre d'études en cours en 2014 par thématique de recherche



Evolution du nombre de patients inclus par l'URC



Nombre d'études en cours en 2014 par type de financement



Recherches phares en 2014

L'offre de soins de notre hôpital a mis en pointe les travaux liés à l'évaluation des dispositifs médicaux. L'étude DENER-HTN portant sur les indications de la dénervation rénale dans le domaine de l'hypertension artérielle a été un objectif majeur de notre URC avec une belle conclusion puisque nous avons publié les premiers résultats dans le Lancet en Janvier 2015. Ce succès a été possible grâce à la grande implication des acteurs de la recherche, et à un choix politique du responsable de l'URC en accord avec l'investigateur coordonnateur, de prioriser cette étude, au vu des enjeux scientifiques et de la concurrence internationale sur cette thématique. A la suite de cette publication l'investigateur principal (Pr AZIZI) et le méthodologiste (Pr CHATELLIER) ont participé à un consensus européen sur la technique, où nos résultats ont joué un rôle majeur, a été publié en Mars 2015 dans *l'European Heart Journal*. La méta-analyse incluant nos résultats est en cours de publication.

Nous espérons le même niveau de succès avec plusieurs études ayant terminé leurs inclusions. L'étude SARAH a pour objet de comparer chez des patients atteints de cancer du foie l'injection dans les artères hépatiques de microsphères de résine radioactives (radioembolisation) par rapport au traitement de référence (chimiothérapie par Sorafenib) et devrait être soumise début 2016. L'étude DIABOLO est en cours de soumission.

Faits marquants en 2014

Nous avons observé en 2014 l'apparition d'une pratique nouvelle chez les éditeurs de revue scientifique : certains investigateurs coordonnateurs sont directement contactés par les éditeurs de grands journaux suite à la mise en ligne de leur étude sur le site clinicaltrials.gov. Deux recherches d'envergure au sein de notre URC ont été concernées :

- LICoRN (Efficacité du pré-conditionnement par levosimendan avant chirurgie cardiaque chez des patients à haut risque (FE≤ 40%) : étude randomisée. multicentrique. en double insu contre placebo.), dont le coordonnateur est le Pr B CHOLLEY qui a été contacté par le JAMA.
- Close (Evaluation de la prévention des accidents ischémiques cérébraux par fermeture endovasculaire du foramen ovale perméable. dans les cadre d'une prise en charge associant des cardiologues et des

neurologues), dont le coordonnateur, le Pr Jean-Louis MAS a été contacté par le Lancet.

Cette nouvelle communication de la part des revues médicales modifie nos pratiques : elle permet une priorisation des études au sein de la structure, ainsi que la planification appropriée de la fin de la recherche : les consignes éditoriales de la revue sont d'emblée intégrées (si besoin : traduction du protocole dans ses différentes versions, du plan d'analyse statistique, préparation des annexes, organisation des données pour transmission à la revue…). Cette prise de contact auprès des investigateurs coordonnateurs est également une vraie source de motivation et permet une amélioration des inclusions, ou de la qualité du recueil des données par exemple.

L'expérience de l'année 2013 quant à l'obtention de financement de nouveaux projets nous a conduits à revoir notre stratégie de soumission aux appels à projets. Ainsi, comme le montre le tableau affichant l'évolution des soumissions aux appels à projets au cours du temps, nous avons multiplié le nombre de projets soumis, comme le nombre des appels à projets auxquels nous avons candidaté. Nous avons également recours plus fréquemment aux projets dits « hors appel d'offre » afin de favoriser les appuis financiers des industriels. Enfin, afin d'améliorer le taux de succès aux appels à projets, nous avons adapté notre procédure de montage des projets soumis : sous le pilotage du statisticien-méthodologiste, le projet est revue et écrit avec le porteur du projet. Lorsque les délais de soumission le permettent, un méthodologiste sénior est également sollicité pour les aspects scientifiques et de faisabilité. Les aspects technico-réglementaires et logistiques sont revus avec l'aide d'un coordonnateur d'étude et si besoin du responsable adjoint de la structure. En fin de parcours, le budget est établi par le cadre administratif de la recherche et des finances en présence du porteur de projet, du statisticien et du coordonnateur d'étude. Les résultats obtenus montrent une amélioration du taux de succès comparativement à l'année 2013 (17% vs 10%), se rapprochant ainsi des taux nationaux. Par ailleurs les budgets des projets obtenus sont plus proches de la réalité du terrain et sont conformes aux exigences de qualité actuelles.

Le développement de la qualité au sein de l'URC a été poursuivi en 2014. Dynamisé par le contexte d'audit d'une de nos études phares, l'accent a été mis en particulier sur les procédures portant sur le traitement des données. Ce travail a permis une formalisation des pratiques existantes, la discussion et la validation par l'ensemble des corps de métiers des procédures, et l'amélioration de certaines d'entre elles. Il se poursuivra en 2015.

L'année 2014 a été également marquée par l'arrivée de Sandrine KATSAHIAN, médecin méthodologiste et biostatisticien, MCU-PH, au sein du Département d'Informatique Hospitalière de l'HEGP, département auquel l'URC est adossée. Elle a l'expérience de 2 autres URC de l'AP-HP (Hôpital Saint-Louis et l'hôpital Henri Mondor). Elle a été d'emblée positionnée comme encadrante des biostatisticiens. Son activité universitaire permet la formation et la participation de stagiaire (M1, M2, école d'ingénieur, thésard) dont le travail bénéficiera en partie à l'URC comme l'apport d'une expertise statistique complémentaire.

Dossiers prioritaires en 2015

La politique diversifiée de soumission aux appels à projets sera poursuivie dans les années à venir. Le contexte financier actuel de la recherche clinique institutionnelle en général et du DRCD en particulier nécessitent d'assurer le financement des projets et du personnel de manière crucial. Pour répondre à ces enjeux, la multiplication des demandes de promotion par l'AP-HP sur des financements industriels sera accentuée. Cette possibilité devrait être facilitée par la modification de la procédure de soumission à l'AP-HP pour prise en charge de la promotion/gestion d'un projet au sein du DRCD rendant plus lisibles nos estimations budgétaires.

Suite au changement de chefferie du Département d'Informatique Hospitalière en 2013 avec l'arrivée d'Anita BURGUN, ainsi que l'arrivée de Sandrine KATSAHIAN, nous souhaitons poursuivre nos collaborations sur les thématiques en cours de développement autour des systèmes d'information. Dans cet axe, nous souhaitons favoriser l'exploitation de l'entrepôt de données existant sur l'HEGP, mais également favoriser les projets de recherche exploitant les bases de données médico-administratives (PMSI, EGB, SNIIRAM). Sans surprise l'URC se met à l'heure des big data. A titre d'illustration un projet accepté aux appels à projets ministériels de 2014 (IM-AGE) porte sur l'exploitation de l'entrepôt de données de l'HEGP d'une part, et sur l'exploitation de l'EGB d'autre part, afin d'évaluer l'application de guides de bonnes pratiques de prescription médicamenteuses chez le sujet âgé.

L'année 2015 verra enfin démarre 2 nouvelles études d'envergure : ARCADE, portée par le Pr Xavier JEUNEMAITRE, qui est un essai randomisé contrôlé en aveugle multicentrique portant sur l'évaluation de l'utilisation d'irbesartan chez les patients atteints de maladie d'Ehlers Danlos, et ANDORRA, porté par le Pr Michel AZIZI et portant sur l'angioplastie artérielle rénale avec pose de stent pour le traitement d'une hypertension artérielle résistante documentée avec une sténose de l'artère rénale.

PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2014

Ci-dessous, une sélection de publications particulièrement significatives :

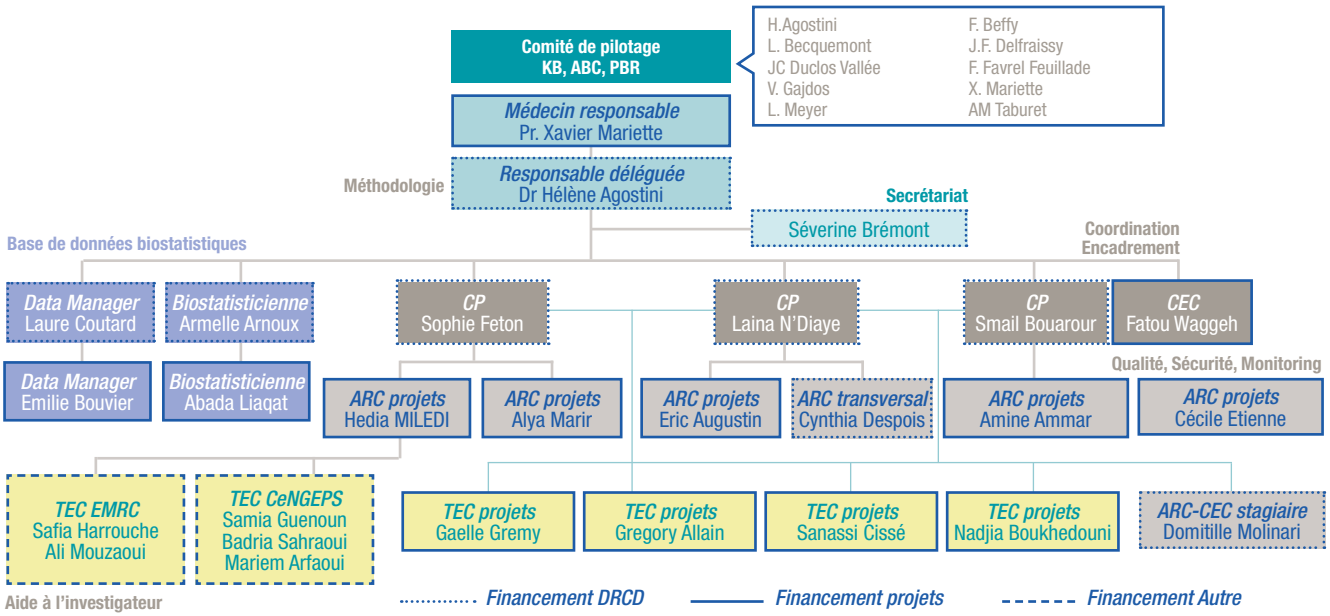
1. Vilgrain V, Abdel-Rehim M, Sibert A, Ronot M, Lebtahi R, Castéra L, Chatellier G; SARAH Trial Group. Radioembolisation with yttrium 90 microspheres versus sorafenib for treatment of advanced hepatocellular carcinoma (SARAH): study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 2014 Dec 3;15:474.
2. Grohs P, Podglajen I, Guerot E, Bellenfant F, Caumont-Prim A, Kac G, Tillecovidin B, Carbonnelle E, Chatellier G, Meyer G, Fagon JY, Gutmann L. Assessment of five screening strategies for optimal detection of carriers of third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae in intensive care units using daily sampling. Clin Microbiol Infect. 2014 Nov;20(11):O879-86.
3. Azizi M, Perdrix L, Bobrie G, Frank M, Chatellier G, Ménard J, Plouin PF. Greater efficacy of aldosterone blockade and diuretic reinforcement vs. dual renin-angiotensin blockade for left ventricular mass regression in patients with resistant hypertension. J Hypertens. 2014 Oct;32(10):2038-44; discussion 2044.
4. Guérin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B, Pontal D, Guégan M, Simonneau G, Meyer G, Sanchez O. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. Thromb Haemost. 2014 Sep 2;112(3):598-605.
5. Mas JL, Arquizan C, Calvet D, Viguier A, Albucher JF, Piquet P, Garnier P, Viader F, Giroud M, Hosseini H, Hinzelin G, Favrole P, Hénon H, Neau JP, Ducrocq X, Padovani R, Milandre L, Rouanet F, Wolff V, Saudeau D, Mahagne MH, Sablot D, Amarenco P, Larrue V, Beyssen B, Leys D, Moulin T, Lièvre M, Chatellier G; EVA-3S Investigators. Long-term follow-up study of endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis trial. Stroke. 2014 Sep;45(9):2750-6.
6. Darlington M, Gueret P, Laissy JP, Pierucci AF, Maoulida H, Quelen C, Niarra R, Chatellier G, Durand-Zaleski I. Cost-effectiveness of computed tomography coronary angiography versus conventional invasive coronary angiography. Eur J Health Econ. 2014 Jul 3.
7. Rahmi G, Samaha E, Vahedi K, Delvaux M, Gay G, Lamouliatte H, Filoche B, Saurin JC, Ponchon T, Rhun ML, Coumaros D, Bichard P, Manière T, Lenain E, Chatellier G, Cellier C. Long-term follow-up of patients undergoing capsule and double-balloon enteroscopy for identification and treatment of small-bowel vascular lesions: a prospective, multicenter study. Endoscopy. 2014 Jul;46(7):591-7.
8. Ismael S, Savalle M, Trivin C, Gillaizeau F, D'Auzac C, Faisy C. The consequences of sudden fluid shifts on body composition in critically ill patients. Crit Care. 2014 Mar 25;18(2):R49.
9. Quantin C, Chatellier G, Le Goaster C, Tarright N, Kohler F, Toussaint E, Bonnet F, Chevalier S. [Colloquium Adelf-Emois «Hospital information system and epidemiology». Paris, 3-4 April 2014. Foreword]. Rev Epidemiol Sante Publique. 2014 Mar;62 Suppl 3:S69.
10. Mauge L, Sabatier F, Boutouyrie P, D'Audigier C, Peyrard S, Bozec E, Blanchard A, Azizi M, Dizier B, Dignat-George F, Gaussem P, Smadja DM. Forearm ischemia decreases endothelial colony-forming cell angiogenic potential. Cytotherapy. 2014 Feb;16(2):213-24.
11. Calvet D, Mas JL, Algra A, Becquemin JP, Bonati LH, Dobson J, Fraedrich G, Jansen O, Mali WP, Ringleb PA, Chatellier G, Brown MM, Calvet D, Mas JL, Algra A, Becquemin JP, Bonati LH, Dobson J, Fraedrich G, Jansen O, Mali WP, Ringleb PA, Chatellier G, Brown MM, Algra A, Becquemin JP, Chatellier G, Mas JL, Fraedrich G, Ringleb PA, Jansen O, Brown MM; Carotid Stenting Trialists' Collaboration. Carotid stenting: is there an operator effect? A pooled analysis from the carotid stenting trialists' collaboration. Stroke. 2014 Feb;45(2):527-32.
12. Fron Chabouis H, Chabouis F, Gillaizeau F, Durieux P, Chatellier G, Ruse ND, Attal JP. Randomization in clinical trials: stratification or minimization? The HERMES free simulation software. Clin Oral Investig. 2014 Jan;18(1):25-34.
13. Picard FA, Gueret P, Laissy JP, Champagne S, Leclercq F, Carrié D, Juliard JM, Henry P, Niarra R, Chatellier G, Steg PG. Epicardial adipose tissue thickness correlates with the presence and severity of angiographic coronary artery disease in stable patients with chest pain. PLoS One. 2014 Oct 21;9(10):e110005.
14. Caruba T, Katsahian S, Schramm C, Charles Nelson A, Durieux P, Bégué D, Juillière Y, Dubourg O, Danchin N, Sabatier B. Treatment for stable coronary artery disease: a network meta-analysis of cost-effectiveness studies. PLoS One. 2014 Jun 4;9(6):e98371.

DRCD-URC Hôpitaux universitaires Paris Sud (URC Paris Sud)

Responsable : Pr. Xavier MARIETTE
Adjointe : Dr Hélène AGOSTINI
Localisation : Hôpital Bicêtre

Hôpitaux AP-HP rattachés	> Antoine Béclère > Paul Brousse > Bicêtre	**Hôpitaux hors AP-HP rattachés**	> Centre chirurgical de Marie Lannelongue > IMM > CH Sud Essone

PRÉSENTATION DE L'URC



Moyens humains : 1 médecin temps plein + 0,1 médecin coordinateur, 1 secrétaire, 4 Chefs de Projets /Coordinateurs(trices) d'Etudes Cliniques, 2 data manager, 1 ingénieur en biostatistique, 1 biostatisticien sénior, 5 ARC, 9 TEC.

Moyens matériels : 1 salle de réunion, 6 bureaux, 1 pièce de rangement.

Eléments financiers :

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
DRCD	662 000 €	1 666 855 €	1 348 000 €	1 963 611 €	1 457 539 €	1 598 300 €	1 612 434 €
Autres académiques	71 147 €	0 €	0 €	10 000 €	108 311 €	187 920 €	111 807 €
Industriels	284 000 €	180 000 €	190 000 €	274 965 €	495 577 €	322 856 €	0 €
Total annuel	**1 017 147 €**	**1 846 855 €**	**1 538 000 €**	**2 248 576 €**	**2 061 427 €**	**2 109 076 €**	**1 724 241 €**

LE MOT DU RESPONSABLE DE L'URC

Après les difficultés de 2012 et les efforts de réorganisation et de renforcement de l'équipe en 2013, **2014** s'est illustrée par

Malgré ces difficultés, les efforts de l'équipe ont néanmoins permis :

- **L'amélioration des délais de démarrage et de la durée des études :**
  - Le nombre d'études en phase d'instruction réelle reste maintenu à un niveau correct (N=6/19), la majorité des nouvelles études étant rapidement soumises ou autorisées (10/19).
  - sur 30 études en phase d'inclusion ou de suivi, plus de la moitié (18) ont été financées en 2011 ou après ; 4 seulement n'ont pas obtenu de financement après 2009, et 8 datent de 2010.
  - Parmi les 14 études en phase d'analyse statistiques, 6 étaient en cours d'analyse active, alors que 8 plus anciennes et en attente de publication, répondaient aux demandes complémentaires pour la rédaction de l'article, ou des réponses aux reviewers.

- 4 études ont été terminées ou archivées en 2014.

- **L'anticipation, possible pour les nouvelles études permet de raccourcir le délai de validation des données :**
  - Si le paramétrage de l'eCRF peut prendre un peu de temps en début d'étude, ce mode de saisie présente l'intérêt majeur de permettre l'anticipation des contrôles de données. Il est ainsi possible de réagir avant la fin des inclusions et du suivi. Avec une bonne synchronisation des différents acteurs-métiers le délai du gel de base peut alors être très court s'il est bien anticipé. Ceci nécessite un monitoring régulier des consentements, y compris pour les études à risque peu élevé.

- **Le renforcement de l'action qualité avec :**
  - La poursuite de la mise en place de documents type par métiers,
  - La participation de l'équipe à la phase Pilote de la GED,

- **La diversification des compétences**
  - notamment en terme d'études internationales grâce à l'instruction et au suivi de 3 études européennes
  - de réponse au PRTS

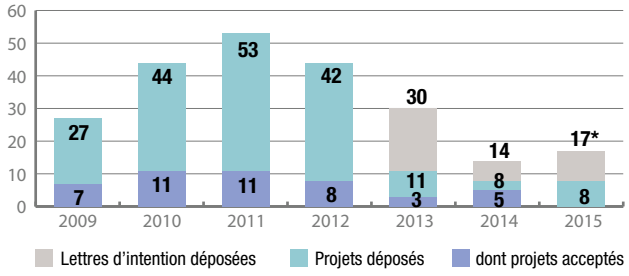
- **Le renforcement de l'aide aux investigateurs en partenariat avec la CeRI (cellule recherche et innovation de la direction des finances) :**
  - Le recrutement et l'encadrement de 2 TECs financés par le GH
  - La mutualisations des financements DGOS ou HAO avec ceux des services afin de maintenir des TEC spécialisés par service

- **Le renforcement des échanges entre l'URC et les autres structures de recherche du GH**
  - les deux DHU avec deux nouveaux PHRC: RACE avec TORINO, et TEOREM avec HEPATINOV
  - l'équipe du CRB et de la nouvelle plate forme maladies rares
  - les équipes d'épidémiologie et de santé publique

Hélène Agostini, responsable déléguée

Chiffres clefs

Nombre de projets à financement ministériel déposés et acceptés



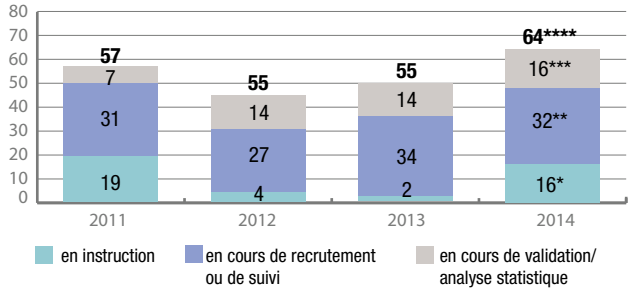
*17 dépôts sur 22 consultations

Nombre de PHRC et autres types de projets acceptés selon les années

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
PHRC National	2	6	5	5	2	2	3
PHRC Cancer					2	1	1
PHRC Interrégional	-	1	6	3	3	-	-
CIRC/CRC	2	0	0	1	1	2	2**
PHRIP	-	-	-	1	-	-	-
PREQHOS/PREPS	-	-	-	1	-	-	-
PRTS							1
Soins courants	1	-	-	-	-	-	-
Hors appel d'offre		1	3	2	3	4	9*
Collections biologiques	2	1	2	0	-	-	-
Partenariats industriels	1	-	-	-	-	-	-
TOTAL	**8**	**9**	**16**	**13**	**11**	**9**	**15***

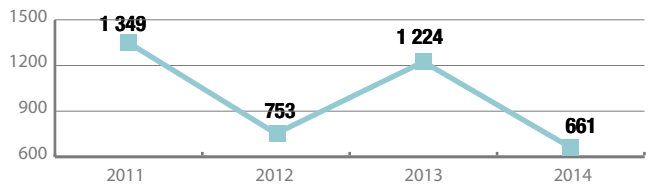
* dont 1 cofinancé par le PHRC 2014.
** Financements complémentaires

Evolution du nombre d'études suivies par l'URC, tous promoteurs confondus



* dont 3 à venir (acceptées au PHRC de l'année), 3 soumises en attente d'autorisation, et 7 autorisées en cours de mise en place .
** 26 en phase d'inclusion, la plus ancienne datant de 2009
*** 6 en phase d'analyse principale et 8 en rédaction de l'article et/ou réponses aux reviewers
**** 17 HAO

Evolution du nombre de patients inclus dans l'année (tous promoteurs confondus)



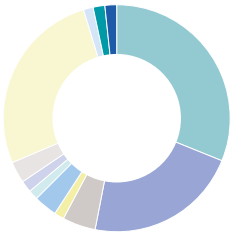
Nombre de centres recruteurs impliqués dans les études suivies par l'URC : **266**

Nombre d'études en cours en 2014 par thématique de recherche*

- Chirurgie digestive ou hépatique **5**
- Endocrinologie **6**
- Gynécologie - Médecine et biologie de la reproduction **4**
- Hématologie **4**
- Hépatologie - Gastro Entérologie **5**
- Néphrologie **3**
- Pneumologie **8**
- Neurologie - Psychiatrie **6**
- Pédiatrie **12**
- Radiologie **2**
- Rhumatologie **4**

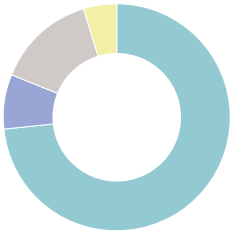
* Une étude peut avoir trait à plusieurs thématiques. Seule la thématique de l'investigateur coordonnateur est présentée ici.

Etudes en cours en 2014 selon leurs modes de financement



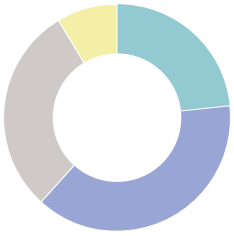
- PHRC National **20**
- PHRC Interrégional **14**
- PHRC Cancer **3**
- STIC **1**
- CRC **2**
- PREQHOS/PREPS **1**
- PHRIP **1**
- Optimisation des stratégies diagnostiques et thérapeutiques **2**
- Hors Appel d'Offre (promo/gestion AP) **17**
- ANR **1**
- IMI **1**
- Autre **1**

Etudes en cours en 2014 selon leur cadre réglementaire



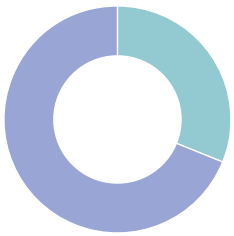
- Recherche biomédicale **47**
- Recherche en soin courant **5**
- Recherche non interventionnelle avec collection biologique **9**
- Recherche non interventionnelle **3**

Recherche biomédicale en cours en 2014 selon leur catégorie de risque



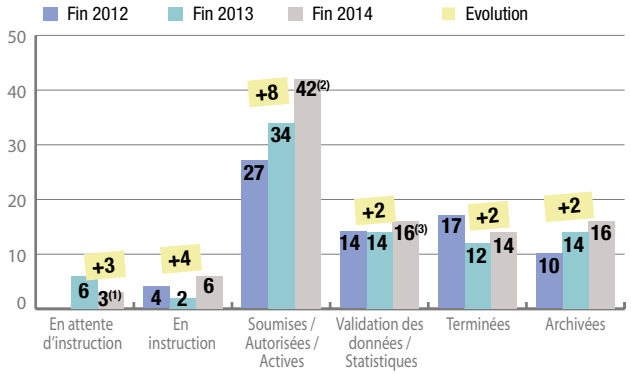
- Risque A : **11**
- Risque B : **18**
- Risque C : **14**
- Risque D : **4**

Etudes en cours d'inclusion ou de suivi en 2014 mono/multicentriques



- Monocentriques **20**
- Multicentriques **44**

Evolution de l'état des études répertoriées entre fin 2013 et fin 2014



1. 3 PHRC 2014 à instruire en 2015.
2. 3 soumises, 7 autorisées et 32 en phase d'inclusion ou de suivi
3. Noter que certaines études déjà en phase de validation ou analyse de la base de données sont encore actives bien que les inclusions/suivis soient terminés, les centres restant ouverts pour rapatriement d'échantillons, ou gel de base à venir.

Recherches phares en 2014

GUERANDE (Pr Vincent GAJDOS, Antoine Béclère, PHRC national 2011).

Essai randomisé contrôlé multicentrique en double insu dont l'objectif était 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 .

Effectif attendu : 800 enfants. 25 Centres d'urgences pédiatriques ont été ouverts, dont 14 en province.

Au terme de la deuxième saison d'épidémie de bronchiolites, et grâce à l'implication de tous, 778 enfants ont été inclus.

Premier patient inclus : 15 octobre 2012

Dernier suivi : 15 mai 2014

Gel de base : 24 septembre 2014

Analyse statistique en cours.

RESPIRADOM (Pr Pierre ESCOURROU, Antoine Béclère, HAO financée par la DGCIS 2011

« Evaluation médico-économique d'un système de télémonitorage au domicile de patients atteints d'un syndrome d'apnées du sommeil. »

Cette étude prospective randomisée sur 201 patients a été menée en collaboration avec l'URC ECO, et entrait dans le cadre d'un projet global multipartenaire coordonné par le réseau MORPHEE.

Premier patient inclus : 16 avril 2013

Dernier suivi : 30 septembre 2014

Gel de base : 4 octobre 2014

Rapport final : Fin avril 2015

Faits marquants en 2014

L'optimisation de l'utilisation de l'eCRF et de la coordination entre les différents métiers en fin de suivi permet de raccourcir de façon très sensible les délais entre le dernier suivi et le gel de base : 4 mois dont la période estivale pour GUERANDE, 4 jours pour RESPIRADOM !

Dossiers prioritaires en 2014

DÉVELOPPEMENT DES ÉTUDES INTERNATIONALES :

- Mise en place entre mai et juillet 2014 de l'étude **ABIRA** (Pr X. MARIETTE) dans une vingtaine de centres français, financée par IMI dans le cadre du projet ABIRISK : *« IMMunogénécité des Anti-TNF-alpha dans la Polyarthrite Rhumatoïde : Facteurs prédictifs et mécanismes (IMMAP) »*
- Instruction de deux essais thérapeutiques prospectifs à promotion AP-HP internationale, financés par le PHRC 2013 :

  KAWAKINRA : *« A phase IIa multicenter trial to assess the efficacy, and safety of Anakinra in patients with intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease »*, Pr I. KONE-PAUT

  TRANSMET : *« Curative potential of liver transplantation in patients with definitively unresectable colorectal liver metastases (CLM) treated by chemotherapy: a prospective multicentric randomized trial », Pr R. ADAM*

OBTENTION DE PROMOTION AP-HP HORS APPELS D'OFFRE

9 accords de promotion hors appel d'offre ont été obtenus en 2014, dont 4 études autorisées et 2 soumises en attente d'autorisation cette même année. Seules 3 études restaient en instruction. Pour exemple, 3 des plus avancées :

DRAP : *« Traitement des patients atteints de la maladie de Crigler-Najjar par photothérapie avec un nouveau dispositif de photothérapie associant des fibres optiques tissées et de la lumière bleue fournie par des LED : Preuve de Concept »*, Pr V. GAJDOS.

DEPOSA : *« Dépistage des aneuploïdies fœtales (21, 18 et 13) par analyse de l'ADN fœtal circulant : Etude pilote en population générale et dans une population de patientes enceintes après assistance médicale à la procréation »*, Pr A. BENACHI, en partenariat avec les laboratoires CERBA. L'inclusion de 1000 patientes est prévue.

MODHEP1 : *« Modulation pneumatique réversible du diamètre de la veine porte après hépatectomie majeure sur foie non cirrhotique chez l'homme. Etude de phase I / II »*, Dr E. VIBERT, Etude de première utilisation chez l'homme d'un anneau développé en partenariat avec le Dr VIBERT et la Société MID, ayant pour objectif de moduler la pression dans la veine porte.

PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2014

Ci-dessous, une sélection de publications particulièrement significatives :

AMC, AOM 10181
Mutations in CNTNAP1 and ADCY6 are responsible for severe arthrogryposis multiplex congenita with axoglial defects.
Laquérriere A1, Maluenda J, Camus A, Fontenas L, Dieterich K, Nolent F, Zhou J, Monnier N, Latour P, Gentil D, Héron D, Desguerres I, Landrieu P, Beneteau C, Delaporte B, Bellesme C, Baumann C, Capri Y, Goldenberg A, Lyonnet S, Bonneau D, Estournet B, Quijano-Roy S, Francannet C, Odent S, Saint-Frison MH,Sigaudy S, Figarella-Branger D, Gelot A, Mussini JM, Lacroix C, Drouin-Garraud V, Malinge MC, Attié-Bitach T, Bessieres B, Bonniere M, Encha-Razavi F,Beaufrère AM, Khung-Savatovsky S, Perez MJ, Vasiljevic A, Mercier S, Roume J, Trestard L, Saugier-Veber P, Cordier MP, Layet V, Legendre M, Vigouroux-Castera A, Lunardi J, Bayes M, Jouk PS, Rigonnot L, Granier M, Sternberg D, Warszawski J, Gut I, Gonzales M, Tawk M, **Melki J**.
Hum Mol Genet. 2014 May 1;23(9):2279-89.

AMC, AOM 10181
The neuronal endopeptidase ECEL1 is associated with a distinct form of recessive distalarthrogryposis.
Dieterich K, Quijano-Roy S, Monnier N, Zhou J, Fauré J, Smirnow DA, Carlier R, Laroche C, Marcorelles P, Mercier S, Mégarbané A, Odent S, Romero N, Sternberg D, Marty I, Estournet B, Jouk PS, **Melki J**, Lunardi J.
Hum Mol Genet. 2013 Apr 15;22(8):1483-92.

JOQUER, AOM 07065
Effects of Hydroxychloroquine on Symptomatic Improvement in Primary Sjögren Syndrome. The JOQUER Randomized Clinical Trial.
Gottenberg JE, Ravaud P, Puéchal X, Le Guern V, Sibilia J, Goeb V, Larroche C, Dubost JJ, Rist S, Saraux A, Devauchelle-Pensec V, Morel J, Hayem G, Hatron P, Perdriger A, Sene D, Zarnitsky C, **Batouche D**, Furlan V, Benessiano J, Perrodeau E, Seror R, Mariette X.
JAMA. 2014;312(3):249-258.

KPATH, CRC 08007
Complete nucleotide sequence of the first KPC-2- and SHV-12-encoding IncX plasmid, pKpS90, from Klebsiella pneumoniae.
Kassis-Chikhani N, Frangeul L, Drieux L, Sengelin C, Jarlier V, Brisse S, Arlet G, Decré D.
Antimicrob Agents Chemother. 2013 Jan;57(1):618-20.

METADAP, AOM 06022
Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and 6-month antidepressant remission in depressed Caucasian patients.
Colle R, Gressier F, Verstuyft C, Deflesselle E, Lépine JP, Ferreri F, Hardy P, Guilloux JP, Petit AC, Fève B, Falissard B, Becquemont L, **Corruble E**.
J Affect Disord. 2015 Apr 1;175:233-40.

METADAP, AOM 06022
Menopausal status could modulate the association between 5-HTTLPR and antidepressant efficacy in depressed women: a pilot study.
Gressier F, Verstuyft C, Hardy P, Becquemont L, **Corruble E.**
Arch Womens Ment Health. 2014 Dec;17(6):569-73.

PERCING, AOR 05039
[Using an ovarian drilling by hydrolaparoscopy or recombinant follicle stimulating hormone plus**metformin** to treat polycystic ovary syndrome: Why a randomized controlled trial fail?]
Fernandez H, Cedrin-Durnerin I, Gallot V, Rongieres C, Watrelot A, Mayenga-Mankezi JM, **Arnoux A**.
J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2015 Jan 21.

PROPILS, AOM 12
Interest of preoperative immunonutrition in liver resection for cancer: study protocol of the PROPILS trial, a multicenter randomized controlled phase IV trial.
Ciacio O, Voron T, Pittau G, Lewin M, Vibert E, Adam R, Sa Cunha A, Cherqui D, Schielke A, Soubrane O, Scatton O, Salloum C, Azoulay D, Benoist S, Goyer P, Vaillant JC, Hannoun L, Boleslawski E, **Agostini H**, Samuel D, **Castaing D**.
BMC Cancer. 2014 Dec 18;14:980.

RIHTA, AOR 05049
Alcohol withdrawal alleviates adipose tissue inflammation in patients with alcoholic liver disease.
Voican CS, Njiké-Nakseu M, Boujedidi H, Barri-Ova N, Bouchet-Delbos L, **Agostini H**, Maitre S, Prévot S, Cassard-Doulcier AM, Naveau S, **Perlemuter G.**
Liver Int. 2015 Mar;35(3):967-78.

Action DIRC/GIRCI
Impact of low preprocedural transvalvular gradient on cardiovascular mortality following TAVI: an analysis from the FRANCE 2 registry.
Amabile N, Agostini H, Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, Leprince P, Leguerrier A, Lievre M, Prat A, Teiger E, Laskar M, **Caussin C**.
EuroIntervention. 2014 Nov;10(7):842-9.

DRCD-URC Hôpital universitaire Robert Debré

Responsable : Pr Corinne ALBERTI
Adjointe : Dr Sophie GUILMIN-CREPON
Localisation : Hôpital Robert Debré

Hôpitaux AP-HP rattachés Hôpital Robert Debré

PRÉSENTATION DE L'URC

L'URC est composée d'une équipe de 27 personnes, dont :

- Equipe coordination / méthodologie : 4 ETP (1 PU-PH, 1 MCU-PH, 1 PH, 1 CCA, 1 ingénieur recherche) ;
- Equipe recherche : 1,6 ETP (1 anthropologue, 1 PH attaché) et 2 internes ;
- Equipe technico-réglementaire : 9 ETP (2 coordonnateurs d'études cliniques [CEC], 7 attachés de recherche clinique et techniciens d'études cliniques [ARC / TEC] mutualisés sur l'URC) ;
- Une Equipe biométrie : 7,9 ETP (1 bio-informaticien, 4 data manager, 3 biostatisticiens) ;
- Gestion / Secrétariat : 1 ETP.

Pr. C. ALBERTI

Coordination Méthodologie	S. GUILMIN-CREPON Praticien Hospitalier	R. BOULKEDID Q Ingénieur Recherche	S. GOTTOT MCU-PH C. AUPIAS CCA
Secrétariat Gestion	**Technico Réglementaire**	**Biométrie**	**Recherche**
A. CAZORLA F	CEC T. KOLTA CT A. YACOUBI S	Biostatisticiens P. BOIZEAU N D. MOHAMED J. SCHROEDT	Socio-anthropologues M. TEIXEIRA C. PICOT-NGO
Cellule administrative Groupe Hospitalier S. LUZHA V. CAVORY M. NOYON F. GOVINDIN Y.M. MAMAVI	ARC / TEC T. RILCY A S. ARGUES P C. GRAMONDI K. JACQUEZ J. JOUAN S. LAVAL M. YANAT	Bio informaticien E Designer Data managers H. LAOUAMRI B. ANDRISS C P. COSTE E. FELIOT J. HAIGNERE	Praticien Attaché H. MELLERIO Etudiants Interne Santé Publique Interne Pharmacie Thèses Masters

Référents : Qualité - Audit - PharmacoVigilance - Formation - Cleanweb - Clinical Trials - Nomming - Silex

LE MOT DU RESPONSABLE DE L'URC

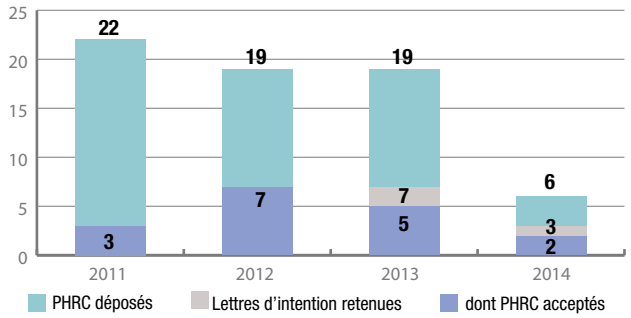
En 2014, l'URC a poursuivi la mise à disposition des moyens nécessaires aux investigateurs pour la conception, la mise en œuvre, l'analyse et la valorisation de leurs projets ainsi que la sensibilisation des acteurs de l'hôpital à la recherche clinique. Ceci par une présence auprès des cliniciens du GH, mais également en collaborant avec d'autres structures hospitalières participant notamment au GIRCI. De plus, l'URC de Robert Debré soutient activement la recherche clinique menée au sein du DHU PROTECT labellisé en 2012.

L'environnement méthodologique de l'URC est renforcé par la présence d'un CIC pédiatrique (CIC1426) avec deux composantes que sont le CIC-P plurithématique et le CIC-EC épidémiologie clinique, ainsi que d'une équipe de recherche orientée sur la méthodologie des recherches en populations vulnérables (ECEVE UMR 1123). Ceci permet d'avoir une réflexion méthodologique sur les spécificités de la recherche en pédiatrie avec des axes de recherche développés autour des questions réglementaires, des circuits pharmaceutiques, de l'évaluation qualitative socio-culturelle, de l'étude des pratiques pour un objectif d'amélioration de la qualité des soins.

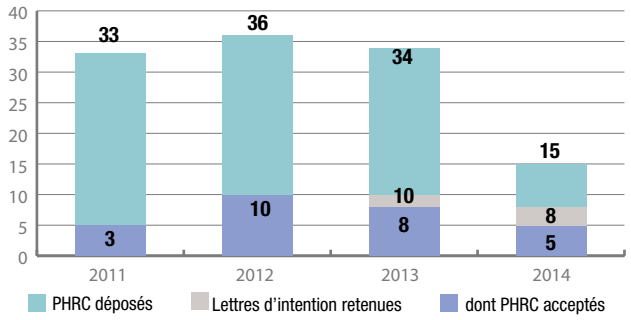
Riche de la diversité de ses membres, l'équipe relève les défis du soutien adapté aux investigateurs des équipes de pédiatrie, de la structuration et de la participation à l'enseignement auprès des étudiants et des cliniciens, de la valorisation de la recherche en pédiatrie et de la démarche active d'amélioration de la qualité de la recherche et des soins.

Chiffres clefs

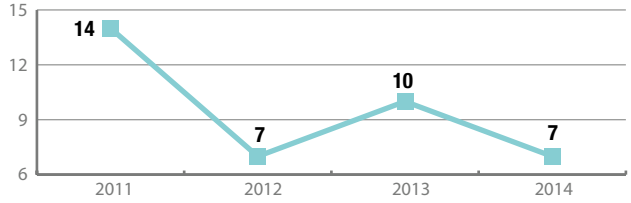
Evolution du nombre de PHRC déposés et acceptés



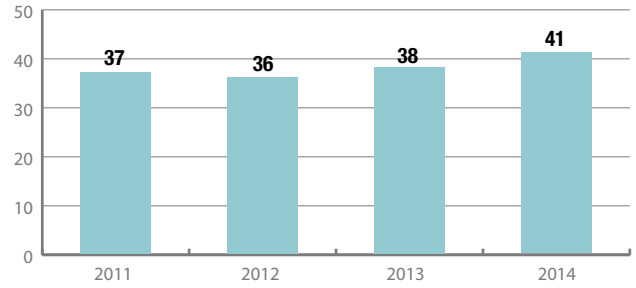
Nombre de projets déposés et acceptés (tout appels à projets confondus)



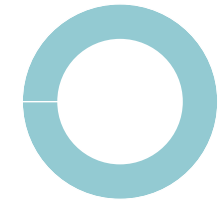
Nombre d'études nouvelles dans l'année



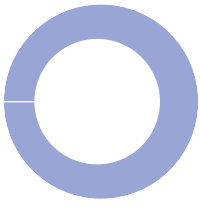
Evolution du nombre d'études en cours durant l'année



Nombre d'études suivies par l'URC, tous promoteurs confondus, en cours en 2014



Etudes en cours en 2014 : **41**
dont à promotion (ou gestion) AP-HP : **41**

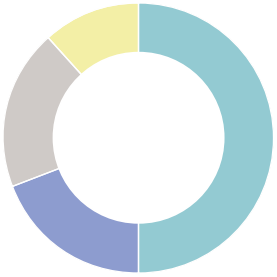


Etudes en cours en 2014 : **41**
dont phase I/II : **0**

Etudes en cours en 2014 : **41**
dont multicentriques : **22**

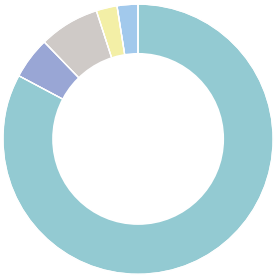
Etudes en cours en 2014 : **41**
dont recherches biomédicales : **26**
dont recherches en soins courants : **0**
dont recherches non interventionnelles : **15**

Etudes en cours en 2014 en recherche biomédicale (RBM)



Etudes RBM en cours en 2014 : **41**
dont risque A : **13**
dont risque B : **5**
dont risque C : **5**
dont risque D : **3**

Nombre d'études en cours en 2014 par thématique principale de recherche

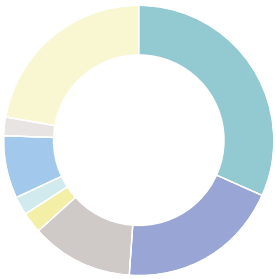


Pédiatrie **34**
Cancérologie / Hématologie **2**
Qualité des soins **3**
Microbiologie / infectieux **1**
Réanimation **1**

* 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 2014 : 329

Nombre de projets par type de financement



PHRC national **13**
PHRC régional **8**
CRC **5**
STIC **1**
PHRI **1**
PREPS **3**
APHP-Médecines complémentaires **1**
Hors appels d'offre (promotion AP-HP) **9**

Recherches phares en 2014

TRANSAD (PREPS 2013 – Dr S.GOTTOT) : Ce projet a pour objectif d'identifier les pratiques consensuelles et communes à différentes maladies chroniques choisies pour leur diversité sur le plan clinique, organisationnel et de leur représentation sociale, optimisant le passage selon les points de vue des patients, de leurs familles, des soignants. Il entre dans le cadre d'un des axes phare de l'unité, sur la transition de la pédiatrie à la médecine pour adultes chez les patients suivis pour pathologie chronique. La première phase consistant à l'analyse d'entretiens soignants et patient/parents est en cours de finalisation.

FORUM (PHRC K 2013 – Pr JH.DALLE) : Ce projet est une étude de phase III prospective, ouverte, randomisée, multicentrique, contrôlée pour le traitement et l'optimisation du traitement des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) avec une indication d'allogreffe de cellules souches hématopoïetiques (allo-CSH). Il associe la plupart des centres labellisés pour la pratique de la greffe de CSH en pédiatrie. La promotion, autrichienne, est assurée par l'AP-HP pour la France.

RECOGAMEA (PHRC Rég 2013 – Dr M.ASCH) : Essai randomisé contrôlé évaluant l'impact à moyen terme de la remédiation cognitive sur le retentissement clinique de flexibilité cognitive présentée par les jeunes patients anorexiques. Il s'agit de l'une des premières évaluation de ces pratiques dans le cadre de cette pathologie complexe.

D-FI (PHRC Rég 2012 – Dr F.ANGOULVANT) : Cette étude prend place dans un projet d'amélioration de l'éducation thérapeutique pour la diminution du recours aux urgences pédiatriques dans le cadre de la fièvre de l'enfant. L'objectif est la création puis la validation d'un questionnaire d'évaluation des connaissances, savoir-être, savoir faire des familles concernant la fièvre de l'enfant. La première phase, qualitative, centrée sur une évaluation anthropologique des perceptions de la fièvre par les famille a été réalisée cette année.

Faits marquants en 2014

- L'URC de Robert Debré poursuit son implication dans l'accompagnement des investigateurs dans les projets de recherche clinique qu'ils souhaitent mener. Ceci se fait grâce à une équipe consolidée et une collaboration active avec les autres unités rattachées à l'URC : le module épidémiologique du CIC 1426, l'équipe recherche ECEVE UMR 1123, la plateforme F-CRIN PARTNERS.
- Certains des axes de recherche spécifique à l'équipe ont été particulièrement développés cette année : la recherche orientée sur la thématique de la transition, en collaboration avec l'équipe transversale de médecine de l'adolescent de Robert Debré, Dr JACQUIN, par la conception et la mise en œuvre d'un projet multidisciplinaire impliquant méthodologie de recherche, validation d'outils et de questionnaires, sciences cliniques et sciences humaines et sociales ; la recherche orientée sur les parcours de soins et les indicateurs, avec la préparation de plusieurs projets dans le cadre du PREPS, dont la mise en œuvre est prévue en 2015.
- L'URC s'est associée à l'organisation de la journée de la recherche de l'hôpital Robert Debré en décembre 2014, en partenariat avec le DHU PROTECT, pour promouvoir les activités de recherches fondamentale et clinique au sein de l'établissement.
- Participation au déploiement des outils de gestion communs au DRCD Siège et URC, en tant qu'URC pilote pour la mise en œuvre de l'application de gestion documentaire.

Collaborations

DANS LE CADRE DU GIRCI :

- L'URC de Robert Debré a élaboré la méthodologie et encadre l'étude URGO (PREPS 2012) menée par le Pr A. FAUCONNIER, chef du service d'obstétrique de l'hôpital de Poissy-Saint Germain en Laye. Cette étude consiste en la définition et la validation d'indicateurs d'activité et de qualité des soins en vue de la création d'un réseau sentinelle pour les urgences gynécologiques. La première phase DELPHI pour sélection des indicateurs a été finalisée en 2014.

DANS LE CADRE DE F-CRIN :

- Développement d'un référentiel de gestion des risques en recherche clinique, en collaboration avec le réseau F-CRIN.

Dossiers prioritaires en 2015

PROJETS PHARES À VENIR :

Nous pouvons citer, parmi d'autres, quelques projets en cours d'instruction qui doivent démarrer en 2015 :

- PRECAPED (PREPS 2014 – Pr JC.CAREL) : Projet collaboratif entre les équipes de l'hôpital Robert Debré, cliniciens et URC, et de l'URC-ECO ; il vise à évaluer l'influence de la précarité sur l'efficience de la prise en charge hospitalière en pédiatrie.
- GANCIMVEAR (PHRC Reg 2014 – Dr N.TEISSIER) et METHACAN (PHRC Reg 2014 – Dr E.PEYRET) : Ayant pour objet l'évaluation de traitements médicamenteux dans de nouvelles indications en pédiatrie. Le premier projet concerne l'effet du Gancyclovir sur la perte auditive et la fonction vestibulaire chez des enfants ayant présenté une infection congénitale par le CMV ; le second projet concerne l'effet du méthylphénidate sur la consommation de cannabis chez des jeunes consommateurs et diagnostiqués hyperactifs.

SOUTIEN AUX CLINICIENS :

- Réunions méthodologiques d'équipe avec les cliniciens en amont des appels d'offres.
- Réunions régulières de pilotage des projets pour le suivi des inclusions et des EI-EIG.
- Animation de la formation à la recherche clinique sur le GH, par l'intermédiaire de séminaires trimestriels à l'attention des investigateurs.

DÉMARCHE QUALITÉ :

- Incrémentation et mise à jour des procédures, en particulier relatives à l'activité de biométrie.

Poursuite de la gestion des non conformités dans le cadre des recherches : utilisation du logiciel SolAQ en pratique courante. Poursuite de la participation aux projets de développement d'outils documentaires communs entre URC et Siège au sein du DRCD, utilisation de l'interface ennov en pratique courante.

GESTION D'ÉQUIPE :

- Poursuite de la professionnalisation de la gestion d'équipe par l'amélioration des outils de pilotage et le renforcement des procédures internes.
- Amélioration de la visibilité des actions de l'URC par la mise à jour du site internet.

FORMATION / ENSEIGNEMENT :

- Accueil de stagiaires validant des formations universitaires ou professionnalisantes (biométrie, ARC/TEC).

PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2014

Ci-dessous, une sélection de 10 publications particulièrement significatives de l'année 2014 : (en choisir 10, et en mettre 1 ou 2 en exergue)

1. **Munck A, Kheniche A, Alberti C, Hubert D, Martine RG, Nove-Josserand R, Pin I, Bremont F, Chiron R, Couderc L, Dalphin ML, Darviot E, Delaisi B, Dominique S, Durieu I, Fanton A, Fayon M, Gérardin M, Giniès JL, Giraut C, Grenet D, Guillot M, Huet F, Le Bourgeois M, Murris-Epin M, Ramel S, Sardet A, Sermet-Gaudelus I, Varaigne F, Wanin S, Weiss L, Hurtaud MF. Central venous thrombosis and thrombophilia in cystic fibrosis: A prospective study. J Cyst Fibros. 2015 Jan;14(1):97-103.**
2. **Kaguelidou F, Amiel P, Gaultier C, Alberti C. Improving recruitment in pediatric clinical research: a strategy to consider. J Clin Epidemiol. 2014 Jul;67(7):841-2.**
3. Alberti C, Boulkedid R. Describing ICU data with tables. Intensive Care Med. 2014 May;40(5):667-73.
4. Biran V, Phan Duy A, Decobert F, Bednarek N, Alberti C, Baud O. Is melatonin ready to be used in preterm infants as a neuroprotectant? Dev Med Child Neurol. 2014 Aug;56(8):717-23.
5. Le Jeannic A, Quelen C, Alberti C, Durand-Zaleski I; CompaRec Investigators. Comparison of two data collection processes in clinical studies: electronic and paper case report forms. BMC Med Res Methodol. 2014 Jan 17;14:7.
6. Sartor A, Arthurs O, Alberti C, Belarbi N, Tilea B, Boizeau P, Oury JF, Elmaleh-Berges M, Gressens P, Sebag G, Alison M. Apparent diffusion coefficient measurements of the fetal brain during the third trimester of pregnancy: how reliable are they in clinical practice? Prenat Diagn. 2014 Apr;34(4):357-66.
7. Mellerio H, Alberti C, Labèguerie M, Andriss B, Savoye E, Lassalle M, Jacquelinet C, Loirat C; French Working Group on the Long-Term Outcome of Transplanted Children. Adult social and professional outcomes of pediatric renal transplant recipients. Transplantation. 2014 Jan 27;97(2):196-205.
8. Guéry B, Alberti C, Servais A, Harrami E, Bererhi L, Zins B, Touam M, Joly D. Hemodialysis without systemic anticoagulation: a prospective randomized trial to evaluate 3 strategies in patients at risk of bleeding. PLoS One. 2014 May 13;9(5):e97187.

DRCD-URC Hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis

Responsable : Pr Vincent Lévy
Adjointe : Dr Coralie BLOCH-QUEYRAT
Localisation : Hôpital Avicenne

Hôpitaux AP-HP rattachés
> Avicenne
> Jean Verdier
> René Muret

PRÉSENTATION DE L'URC

La Structuration de l'URC du Groupe hospitalier (GH) se poursuit. De nouveaux locaux ont été attribués, situés à l'entrée de l'hôpital, dans le bâtiment de l'EFS. Ces locaux, plus vastes, sont encore transitoires et devaient s'agrandir courant 2015, avec l'accueil de personnel ARCs/TECs disséminés dans les services du Groupe Hospitalier.

Moyens humains

L'équipe de l'URC est à présent constituée. Le recrutement principal a été celui de Mme Sabine Helfen, Coordinatrice d'Etudes Cliniques, venant de l'URC Necker/Cochin. Les moyens humains actuels sont les suivants :

Personnel Médical :
- 1 PU-PH, coordonnateur : Pr. Vincent LEVY ;
- 1 PH : Dr Coralie BLOCH-QUEYRAT

Personnels non médicaux :
- 1 Coordinatrice d'Etude Clinique, Mme Sabine Helfen (Chef de projet en 2015)
- 1 Data Manager, M. Didier ANDRE ;
- 1 Biostatisticien, M. Marouane BOUBAYA ;
- 1 Coordinatrice d'études cliniques, Mme Nacira DHARGAL , recrutée au 1er mars 2012 ;
- 1 secrétaire, Mme Bénédicte PATIER ;
- 1 ARC sur financement PHRC
- 1 ARC sur financement CRC

Par ailleurs, 4 stagiaires infirmiers anesthésistes en formation ont été encadrés en collaboration avec le CRC, ainsi qu'une stagiaire biostatisticienne.

Organisation

L'URC est en 2014 une structure de taille réduite, dans laquelle les interactions directes entre les différents membres sont aisées et rendues possibles par l'unicité de lieu.

Une réunion bi-mensuelle est organisée à laquelle participe l'ensemble des membres et au cours de laquelle sont définis les priorités, les comptes rendus et l'organisation des réunions de travail avec les investigateurs, les industriels et les enseignants chercheurs.

Afin de faciliter les interactions, ces réunions sont maintenant communes avec le Centre de recherche clinique (CRC) depuis son ouverture en décembre 2014.

Eléments financiers

En collaboration avec la direction du GH, un circuit permettant l'affectation des financements d'ARC et de TEC des essais cliniques industriels à l'URC a été mis en place et est opérationnel. Cette organisation permet déjà le recrutement de personnel de recherche clinique et la mutualisation des moyens.

Activités

Création/ gestion de base 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).

Par ailleurs, le serveur NAS est désormais opérationnel et permet la mise en commun des données de l'URC de façon sécurisée (base projets, documentation).Le serveur est localisé dans les locaux du service informatique de l'hôpital.

Analyses Statistiques

Les projets couvrent un très large spectre de disciplines médicales et scientifiques, allant de l'hématologie à la psychiatrie. XXX études ont bénéficié d'une analyse statistique de l'URC en 2013, et XXX projets ont été encadrés sur le plan biostatistique (calcul d'effectifs en particulier).

Soutien méthodologique

L'activité de soutien méthodologique a bénéficié à la très grande majorité des services de l'hôpital.

L'hématologie, la gastro-entérologie et les maladies infectieuses, la cancérologie, l'ophtalmologie, la médecine interne, la gériatrie, la pneumologie, l'hépatologie, la rhumatologie, la radiologie, et en fin d'année la cardiologie.

Une ARC sur financement CRC est par ailleurs encadré par l'URC et supervise 14 études en Hématologie et 3 en Oncologie

A ce jour 30 études sont prises en charge par l'URC, dont une dizaine dans le domaine des hémopathies malignes. Les autres principales thématiques sont l'ophtalmologie, la gastro-entérologie, et les maladies infectieuses.

Chiffres clefs

Evolution du nombre de PHRC déposés et retenus :

	2011	2012	2013	2013
Déposés	-	3	13	13
Acceptés	-	1	1	4

PHRC déposés en 2014

13 PHRC ont été déposés dans le cadre de l'appel à projets 2014
- 4 au PHRC National
- 4 au PHRC Cancer dont 1 PHRC Translationnel
- 5 au PHRC Inter-régional

4 projets ont été acceptés

Autres projets

- Participation au dépôt dans le cadre de l'appel d'offre H2020 du projet « Multi integrative models in sarcoid granulomatosis », avec la participation du service de pneumologie (Pr VALEYRE)
- Dépôt dans le cadre de l'appel à projet « constitution de cohorte » de RaDiCO (cohorte maladie rare) par le Dr C. BLOCH QUEYRAT sur le thème « Le syndrome Hémophagocytaire LymphoHistiocytaire sporadique de l'adulte et de certaines formes secondaires de l'enfant (HLHs): constitution d'un observatoire de patients et caractérisation physiopathologique et génétique »

Faits marquants en 2014

En terme de personnel, le fait marquant de l'année 2014 a été le recrutement de Mme Sabine HELFEN en février 2014, initialement en tant que Coordinatrice d'Etudes Cliniques, puis nommée chef de projet en 2015.

COLLABORATIONS

Les collaborations avec les services du Groupe Hospitalier se poursuit, tant sur Avicenne que sur Jean Verdier. La collaboration avec le service de Gériatrie a également débuté. Des collaborations extérieures sont également actives avec d'autres investigateurs (Hôpital La Pitié-Salpêtrière par exemple).

La collaboration reste toujours étroite avec l'unité INSERM du Pr. Sylvie CHEVRET (U 1153, Equipe ECSTRA, Hôpital Saint Louis) sur le plan biostatistique.

Le Dr BLOCH QUEYRAT poursuit une collaboration en tant qu'investigatrice principale avec l'institut Imagine (Necker) dans le cadre de la finalisation d'un PHRC portant sur le Syndrome d'activation macrophagique.

DÉMARCHE QUALITÉ

La démarche qualité a débuté en 2014 sous l'impulsion de Mme Sabine HELFEN, avec la participation de l'ensemble des acteurs de l'URC. L'ensemble des procédures devraient être finalisées en 2015 et une aide méthodologique importante a été fournie au CRC pour la mise en place de la démarche qualité de la structure.

FINANCEMENT

Le fléchage du financement des essais industriels a été mis au point en collaboration avec la direction de l'hôpital, avec la mise en place de de RAF opérationnelles. Ce fléchage permet aux investigateurs d'utiliser l'enveloppe « honoraires investigateurs » dans le cadre de la recherche clinique du site.

EN TERMES MÉTHODOLOGIQUE

L'URC s'implique de façon majeure dans la partie méthodologique des essais thérapeutiques portant sur les hémopathies malignes en particulier la LLC (création de base de données, aide à la méthodologie d'essais nationaux).

En dehors de l'aide méthodologique apportée aux Investigateurs du GH, l'URC a débuté une collaboration avec l'unité INSERM U 978 du Dr Nadine VARIN (adaptateurs de signalisation en hématologie), afin d'apporter une expertise dans l'analyses de données biologiques complexes.

FORMATION

l'URC poursuit sa politique de recrutement de stagiaires en 2014, 2 stagiaires ARC et un stagiaire biostatisticien ont été recrutés encadrés. Dans le cadre de la formation à la recherche des élèves infirmiers anesthésistes, 6 stagiaires ont été encadrés en collaboration avec le CRC sur une durée de 4 semaines chacun.

Dossiers prioritaires en 2014

POURSUITE DE LA CONSOLIDATION DE L'URC

L'activité de recherche clinique et le dépôt de plus nombreux projets de recherche devraient permettre l'obtention de budgets pour le recrutement d'ARC/TEC. Une action prioritaire est engagée dans le domaine de la cancérologie afin de soutenir au mieux le développement de la recherche clinique dans ce domaine.

L'obtention de la titularisation de notre data manager est un objectif central dans la structuration de notre équipe.

EXTENSION DES LOCAUX

L'augmentation de l'activité de recherche clinique de l'URC nécessite une extension des locaux de l'URC. De nouveaux travaux devraient débuter en 2015 et permettre l'accueil de personnels supplémentaires, ainsi qu'une amélioration des conditions de travail.

L'obtention, par le responsable de l'URC, de la dotation « Centre de Recherche Clinique » (appel d'offre DGOS 2011) a permis l'ouverture mi avril 2014 du CRC. Il s'agit d'un hôpital de jour de recherche clinique d'une surface de 160 m^2, disposant de 3 lits d'hôpital de jour.

Certaines activités comportant des intervenants des 2 structures URC et CRC sont ainsi mutualisées, des essais cliniques étant par exemple pris en charge pour toute la partie montage de projet et suivi par l'URC, la réalisation clinique étant fait au CRC.

STRUCTURATION DE LA RECHERCHE CLINIQUE EN GERIATRIE

L'hôpital René Muret a obtenu la labellisation et le financement d'une Unité de coordination en oncogériatrie par l'INCa (Dr G. SEBBANE). Plusieurs études en collaboration avec les médecins gériatres ont débutées (Dr SEBBANE, Dr PAMOUDJIAN).

AUTRES ACTIONS PREVUES

- Mise en place du contrat unique en collaboration avec la direction du Groupe Hospitalier.
- Mise en place de séminaires de formations internes pour les personnels de l'URC.
- Mise en place d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) et formation à l'EPP.

CRÉATION D'UNE BASE PROJET

La base projet de l'URC est en cours de création sous la responsabilité du data manager (M. Didier ANDRE).

PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2014

Cornet E, Delmer A, Feugier P, Garnache-Ottou F, Ghez D, Leblond V, Levy V, Maloisel F, Re D, Zini JM, Troussard X; French Society of Haematology. Recommendations of the SFH (French Society of Haematology) for the diagnosis, treatment and follow-up of hairy cell leukaemia. Ann Hematol. 2014 Dec;93(12):1977-83.

Baillard C, Depret F, Levy V, Boubaya M, Beloucif S. Incidence and prediction of inadequate preoxygenation before induction of anaesthesia. Ann Fr Anesth Reanim. 2014 Apr;33(4).

de Boysson H, Zuber M, Naggara O, Neau JP, Gray F, Bousser MG, Crassard I, Touzé E, Couraud PO, Kerschen P, Oppenheim C, Detante O, Faivre A, Gaillard N, Arquizan C, Bienvenu B, Néel A, Guillevin L, Pagnoux C; French Vasculitis Study Group and the French NeuroVascular Society. Primary angiitis of the central nervous system: description of the first fifty-two adults enrolled in the French cohort of patients with primary vasculitis of the central nervous system. Arthritis Rheumatol. 2014 May;66(5):1315-26

Soussan M, Orlhac F, Boubaya M, Zelek L, Ziol M, Eder V, Buvat I. Relationship between tumor heterogeneity measured on FDG-PET/CT and pathological prognostic factors in invasive breast cancer. PLoS One. 2014 Apr 10;9(4)

Aparicio T, Schischmanoff O, Poupardin C, Mary F, Soufir N, Barrat C, Bellaiche G, Boubaya M, Choudat L, Cucherousset J, DesGuetz G, Wind P, Benamouzig R. High prevalence of deficient mismatch repair phenotype and the V600E BRAF mutation in elderly patients with colorectal cancer. J Geriatr Oncol. 2014 Oct 1;5(4):384-8.

Saidenberg-Kermanac'h N, Semerano L, Nunes H, Sadoun D, Guillot X, Boubaya M, Naggara N, Valeyre D, Boissier MC. Bone fragility in sarcoidosis and relationships with calcium metabolism disorders: a cross sectional study on 142 patients. Arthritis Res Ther. 2014 Mar 24;16(2)

Bouchoucha M, Hejnar M, Devroede G, Boubaya M, Bon C, Benamouzig R. Patients with irritable bowel syndrome and constipation are more depressed than patients with functional constipation. Dig Liver Dis. 2014 Mar;46(3):213-8.

DRCD-URC URC en économie de la santé (URC Eco)

Responsable : Pr. Isabelle DURAND-ZALESKI
Adjointe : Dr Karine CHEVREUL
Localisation : Hôtel Dieu, 1 place du parvis de Notre Dame, 75004 Paris

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
- > Les Centres de lutte contre le cancer (CLCC)
- > CHS Sainte-Anne
- > Hospices Civils de Lyon (HCL)
- > CHU de Bordeaux
- > CHU de Lille
- > CHU de Nantes
- > CHU de Rennes
- > CHU de Nice
- > CHU de Poitiers
- > CHU de Clermont Ferrand
- > CHU de Brest
- > CHU de Reims
- > CHU de Strasbourg

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, PRME, 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 DE L'URC

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, deux responsables (Pr. DURAND-ZALESKI et Dr Karine CHEVREUL), un corps administratif, 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.

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).

LE MOT DU RESPONSABLE DE L'URC

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.

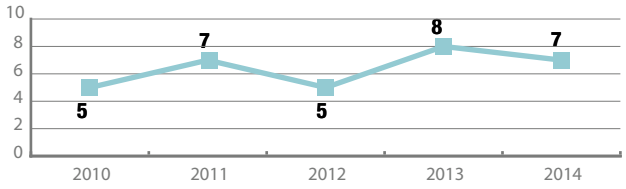
Le travail de l'URC ne se termine pas nécessairement à la fin d'un essai clinique, car les enjeux politiques de la tarification, du remboursement et de la diffusion d'une technologie sont également des sujets de recherche. Cet aspect du travail sur l'offre de soins a conduit l'URC à développer des collaborations internationales, en particulier avec la *London School of Economics*, la *Rand corporation* et l'Observatoire européen des systèmes et des politiques de santé.

En 2013, l'équipe s'est organisée autour de thématiques cliniques (santé mentale, cancer et évaluation des plateformes NGS, maladies chroniques) et transversales (télémédecine, recherche en services de santé, méthodes en évaluation économique). L'URC Eco a participé aux réponses aux appels d'offres nationaux et internationaux.

Chiffres clefs

Evolution du nombre de projets de recherche ministériels retenus (2010-2014)

	2010	2011	2012	2013	2014
PHRC	3	3	3	3	NA
PSTIC - PRME	2	4	2	2	5
PREPS - PHRIP	-	-	-	3	2
Total	**5**	**7**	**5**	**8**	**7**



Nombres de projets déposés et acceptés aux appels d'offres ministériels en 2014

	Lettres d'intention déposées	Lettres d'intention retenues	Projets acceptés
PRME-K	1	1	0
PREPS – PHRIP-PREPS	12	12	7
Total	**13**	**13**	**7**

Projets financés par l'Union européenne :

H2020= projet ENSAT

Faits marquants en 2014

Collaboration avec l'ARS Ile-de-France pour évaluer les projets pilotes de télémédecine financés dans la Région (17 projets).

Collaboration avec l'ARS Limousin pour évaluer le programme d'assistance à domicile des personnes âgées par télémédecine.

Réponses aux appels à projets ministériels PRME, et développement des collaborations avec les établissements hors AP-HP.

L'URC Eco est National Lead Institution de l'Observatoire européen de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), c'est-à-dire référence pour l'analyse du système de soins français.

L'URC Eco collabore avec trois Départements hospitalo-universitaires (DHU) de l'AP-HP : UNITY, PEPSY et A-TVB, ainsi que Labex BioPsy.

Dossiers prioritaires en 2015

Poursuivre les réponses aux appels d'offre PRME, PHRC (avec le retour de l'évaluation économique dans les PHRC) et les appels à projets européens.

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'européen et poursuivent leurs travaux de recherche sur l'utilisation des services de santé dans le domaine de la santé mentale.

PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2014

David U. Himmelstein, Miraya Jun, Reinhard Busse, **Karine Chevreul**, Alexander Geissler, Patrick Jeurissen, Sarah Thomson, **Marie-Amélie Vinet**, Steffie Woolhandler A comparison of hospital administrative costs in eigth Nations : US costs exceed all others by far*Health Affairs*. 2014 September. Vol.33 n°9. 1586-1594

Darlington M, Gueret P, Laissy JP, **Pierucci AF, Maoulida H, Quelen C,** Niarra R, Chatellier G, **Durand-Zaleski I**. *Cost-effectiveness of computed tomography coronary angiography versus conventional invasive coronary angiography.* Eur J Health Econ. 2014 Jul 3.

Chevreul K, Haour G, Lucier S, Harvard S, Laroche ML, Mariette X, Saraux A, **Durand-Zaleski I**, Guillemin F, Fautrel B. *Evolution of direct costs in the first years of rheumatoid arthritis: impact of early versus late biologic initiation--an economic analysis based on the ESPOIR cohort.* PLoS One. 2014 May 8;9(5):e97077.

Chevreul K, Brunn M, Cadier B, Nolte E, **Durand-Zaleski I**. Evaluating structured care for diabetes: can calibration on margins help to avoid overestimation of the benefits? An illustration from French diabetes provider networks using data from the ENTRED Survey. Diabetes Care. 2014 Jul;37(7):1892-9.

Le Jeannic A, Quelen C, Alberti C, **Durand-Zaleski I**; CompaRec Investigators.*Comparison of two data collection processes in clinical studies: electronic and paper case report forms.* BMC Med Res Methodol. 2014 Jan 17;14:7.

Prigent A, Simon S, **Durand-Zaleski I**, Leboyer M, **Chevreul K**.*Quality of life instruments used in mental health research: properties and utilization.* Psychiatry Res. 2014 Jan 30;215(1):1-8.

Chevreul K, Brigham KB, Gandré C, Mouthon L, The Burqol-Rd Research Network. *The economic burden and health-related quality of life associated with systemic sclerosis in France.* Scand J Rheumatol. 2014 Dec 18:1-9.

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 URC et le DRCD-Siège ainsi qu'avec les pharmacies à usage intérieur (PUI) des centres investigateurs et les industriels partenaires ou prestataires.

PRÉSENTATION DE L'URC

Afin d'optimiser la fonctionnalité du département, deux secteurs ont été définis :

- un premier dédié à l'instruction et au suivi des projets
- un second réalisant la gestion technique et logistique des produits expérimentaux pour les recherches en cours de réalisation.

Secteur « instruction et suivi » des projets de recherche :

1. Intervention en amont de la promotion AP-HP

Dans le cadre de l'appel à projet PHRC (national, cancer et interrégional), mais aussi, plus ponctuellement, pour la préparation d'autres appels d'offres (ANR, européens…), dès la rédaction des lettres d'intention, puis pour tous les projets présélectionnés, les 12 URC demandent une évaluation (approximative à ce stade) de la faisabilité et des coûts prévisionnels pharmaceutiques. Cette activité mobilise l'ensemble des personnels du secteur sur près de 2 mois.

Selon une logique similaire, le DEC contribue, sur demande du DRCD, à l'évaluation

> de projets soumis à promotion « hors appel d'offre »,

> de projets soumis à l'appel d'offre institutionnel CRC.

Ainsi, pour l'année 2014 :

> **75** projets ont été évalués dans le cadre de l'AO PHRC (National, INCA et inter régional) et CRC.

> **18** projets ont fait l'objet d'une analyse dans le cadre d'une demande de promotion Hors Appel d'offre

2. Prise en charge des projets promus par l'AP-HP :

Pour chacun des projets soumis par le DRCD, un pharmacien référent est désigné pour mettre en œuvre, avec l'appui d'un chef de projet ou d'un ARC sénior, les étapes suivantes :

> analyse pharmaceutique du protocole : étude de la faisabilité, qualification des produits, définition des besoins qualitatifs et quantitatifs, 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 contrats 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) : 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,

> conception et/ ou validation des documents associés à ce circuit (ordonnances, notices, demandes d'approvisionnements, documents de traçabilité des préparations, dispensations…) en lien avec les acteurs URCs et DRCD,

> organisation de la gestion informatisée des unités de traitement (CleanWeb : CTMS = IWRS) : définition des besoins, analyse des risques et participation aux tests de validation ;

> organisation des interfaces avec les PUI des centres investigateurs.

L'instruction de chaque projet intègre le choix d'une logistique externalisée (sous-traitance) par rapport à une prise en charge interne (médecine de ville, essais internationaux, essais de gros volumes). Le suivi en termes de production / contrôle qualité / approvisionnements des essais gérés en sous-traitance ou directement par un partenaire industriel est assuré par le DEC. En cas de gestion en interne, suivi et coordination sont également les éléments clé permettant de garantir la pérennité des approvisionnements tout au long des essais et d'adapter leur gestion aux évolutions des besoins.

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 :

> commandes, réceptions / conditionnement +/- mise en insu, étiquetage des unités thérapeutiques destinées aux patients ;

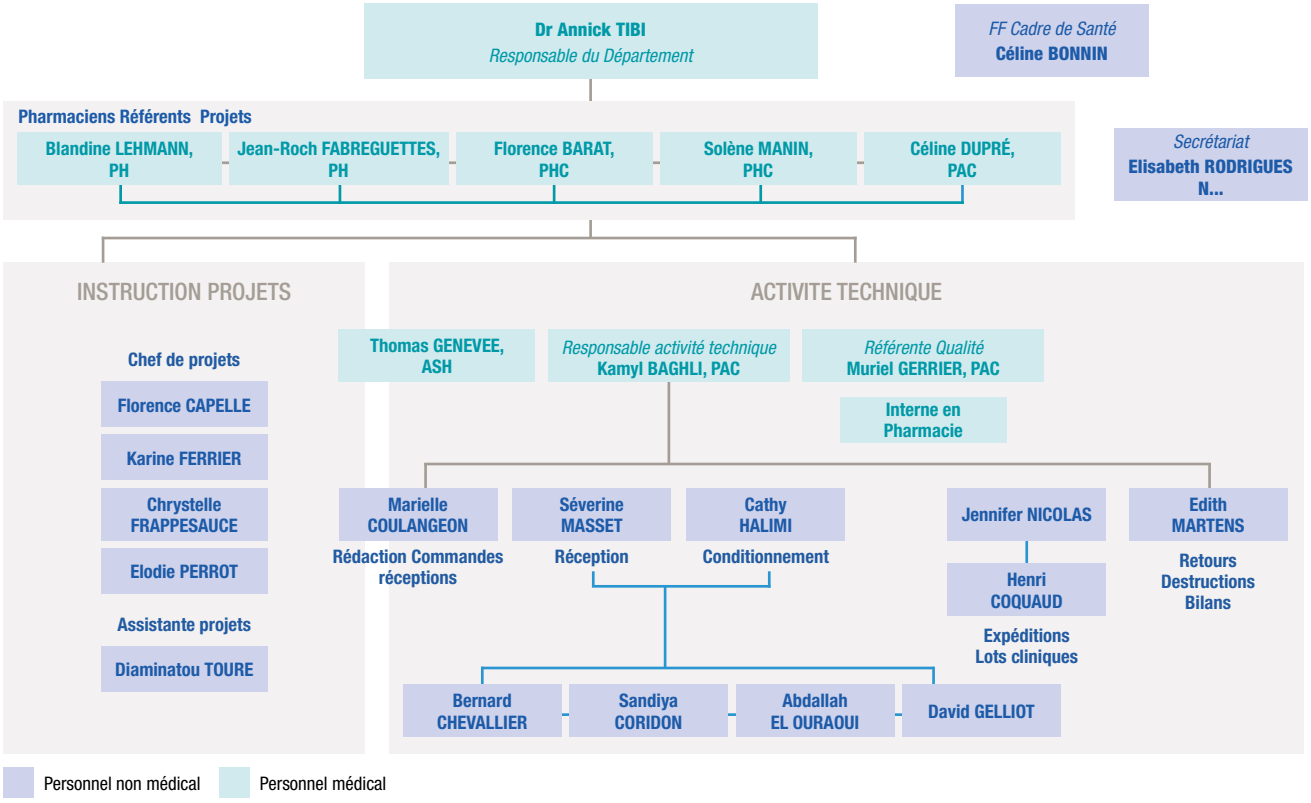
> expédition des unités thérapeutiques, selon les modalités définies pour chaque recherche, vers les hôpitaux de l'AP-HP mais aussi vers les autres établissements de santé participant à ces recherches sur l'ensemble du territoire national ;

> 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.

L'organisation de ce secteur 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 du nombre et/ou de la complexité des projets pris en charge alerte sur les limites atteintes structurellement depuis plusieurs années pour certaines activités techniques, en particulier au regard des contraintes imposées par le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication.



LE MOT DE LA RESPONSABLE DU DEC

Le DEC, du fait de sa mission transversale, n'a aucune maîtrise de la nature, ni du volume de son activité et doit adapter ses objectifs prioritaires à la stratégie globale déclinée par l'institution en matière de recherche clinique. Les enjeux des recherches mais aussi leurs modalités de financement imposent une réactivité et une adaptabilité maximale, alors même que l'activité est complexe et que les référentiels opposables sont de plus en plus rigides et contraignants.

Face à cette situation, des axes de progrès, dans des domaines très variés, nous paraissent essentiels à rappeler :

- sensibilisation des porteurs de projet à la nécessité d'une anticipation accrue : la préparation des appels à projets relève encore, le plus souvent, de l'urgence,
- fluidification des liens contractuels avec les industriels du médicament et du dispositif médical, intégrant la déclinaison des responsabilités pharmaceutiques : l'existence de contrats types reste exceptionnelle,
- gain en souplesse dans la formalisation des procédures d'achat,
- prise en considération des conséquences majeures des prolongations de durée d'inclusion sur les organisations et les coûts pharmaceutiques,
- travaux autour de la qualité et la gestion des risques associés à nos processus, avec une vigilance particulière sur les interfaces fonctionnelles.

Sur le plan des perspectives, nous considérons comme prioritaire :

- la fluidification de la prise en charge des **projets de dimension internationale** : le positionnement de l'AP-HP dans ces projets est très variable et l'étape initiale de contractualisation avec les autres partenaires est fondamentale,
- le renforcement des **liens avec les pharmaciens de PUI en charge des essais cliniques**, dont l'implication est indispensable pour de nombreux essais, en particulier pour des préparations / mises en insu extemporanées,
- l'accompagnement de l'institution dans les évolutions réglementaires en cours par exemple sur le financement des médicaments expérimentaux disponibles commercialement, les médicaments de thérapie innovante…

Chiffres clefs

Les tendances pour 2014 peuvent être résumées de la façon suivante :

- augmentation notable du nombre de nouveaux projets reçus
  - des URC, dans le cadre de la préparation des appels d'offre,
  - du DRCD pour prise en charge,
- importance du nombre de recherches achevées ou arrêtées au cours de l'année,
- une légère diminution du nombre de nouveaux projets débutés,mais de complexité plus grande

avec pour conséquences :

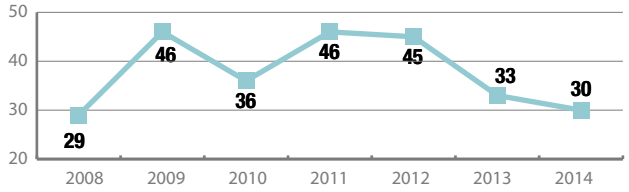
> une importance persistante du nombre d'essais en cours d'instruction,

> une activité technique toujours en progression sur certains paramètres, malgré un recours accru à la sous-traitance.

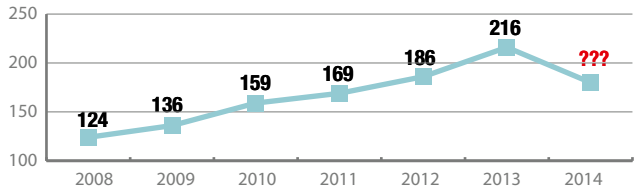
75 nouveaux projets de recherche ont été reçus du DRCD (dont 65 impliquant une participation effective du DEC) et **30** nouveaux essais cliniques impliquant le DEC ont débuté.

Fin 2014, **176** essais sont en cours de réalisation.

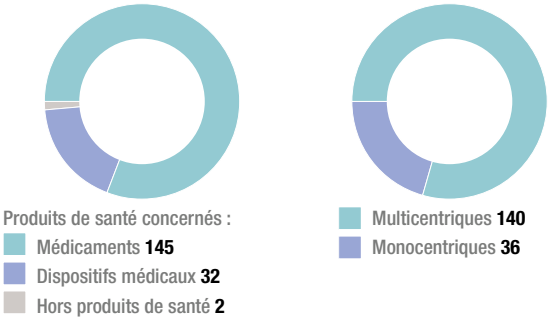
Evolution du nombre d'essais débutés (2008-2014)



Evolution du nombre de projets en cours de réalisation (2008-2014)



Caractérisation des essais en cours de réalisation fin 2014



En termes de contractualisation, ces projets ont fait l'objet, pour l'organisation des approvisionnements, de :

> **21** nouveaux contrats de dons (médicaments ou DMS) et/ou de prêts (équipements) ;

> **15** marchés publics d'achat spécifiques (ou avenants) ;

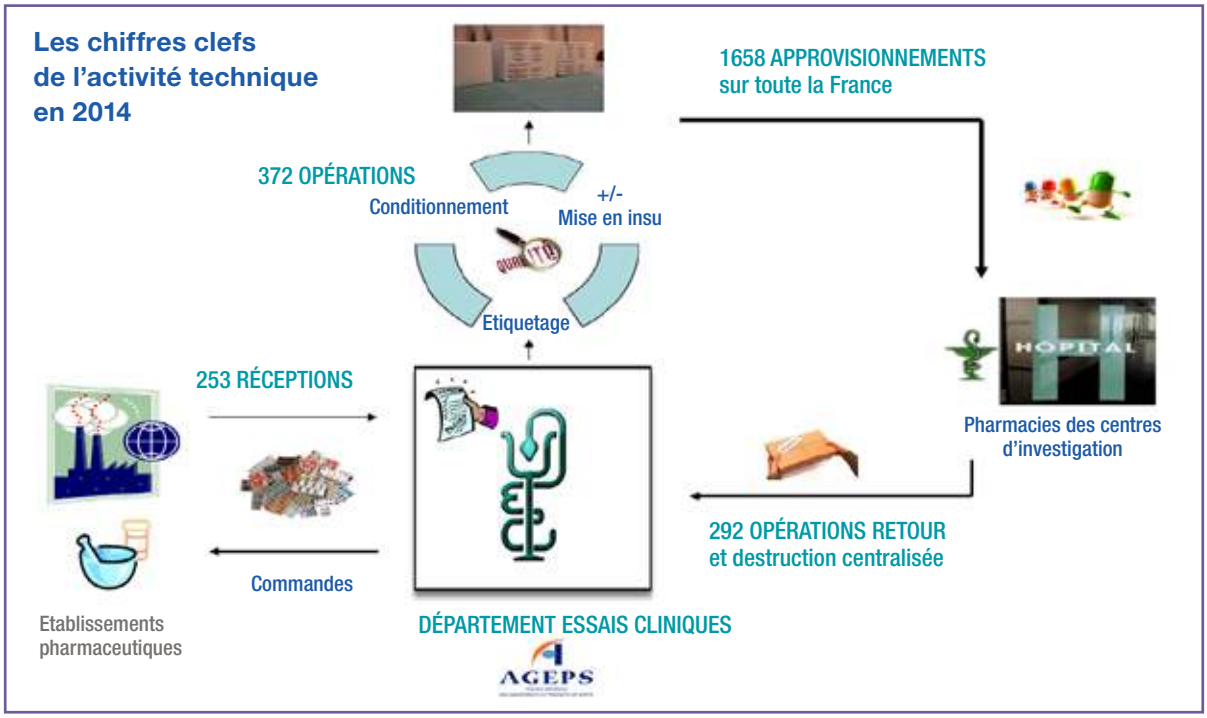
> **9** marchés de sous-traitance (ou avenants).

Parallèlement, **50** « circuits des produits de santé » (auxquels s'ajoutent des documents de traçabilité et bon usage) ont été conçus et validés au cours de l'année.

La prise en charge technique, en interne au DEC, des essais en cours de réalisation a généré une activité encore croissante sur certains secteurs :

- **253** opérations de commandes et réceptions ;
- **372** opérations de conditionnement / étiquetage des produits expérimentaux (mise en aveugle, coffrets patients adaptés...)
- **1658** opérations d'approvisionnement des centres d'investigation sur le territoire national ;
- **292** opérations de récupération des produits non utilisés en fin d'étude et destruction centralisée.

Commande / Réception		Conditionnement		Expédition	Retour	Destruction
nb d'UT	nb d'opération	nb d'UT	nb d'opération	nb d'opération	nb d'opération	nb d'UT
290 315	253	18 906	372	1 658	292	1 049 625



Recherches phares en 2014

Depuis 2012, le département accompagne l'équipe du Pr. D. Klatzmann dans son travail de recherche sur l'utilisation de l'**IL-2 à faible dose dans le traitement de pathologies auto-immunes**. Cet effort s'est poursuivi en 2014, puisque fin décembre 2014, deux essais multicentriques sont en cours de réalisation (**TRANSREG et DFIL2-CHILD**) et deux autres en instruction. L'essai européen **DIABIL-2**, qui devrait débuter au premier semestre 2015, correspond à un challenge particulièrement important, avec des facteurs de complexité à plusieurs niveaux :

- forme d'IL-2 adaptée à l'administration faible dose, développée, spécifiquement pour cet essai, par une start-up n'ayant pas le statut d'établissement pharmaceutique,
- Complexité de l'élaboration du circuit pharmaceutique, non seulement liée à la prise en compte des spécificités des différents états participant, mais également à la méthodologie de l'essai (en double insu, portant sur plusieurs groupes de patients (enfants/adolescents et adultes, 2 régimes de traitement, adaptation de dose en fonction de la surface corporelle…), à une utilisation en ambulatoire, malgré les contraintes de la chaîne du froid, impliquant des « flying nurses » formés à la recherche…

Un nouvel essai en médecine générale de ville, **BECOMEG**, a été lancé au cours de l'année 2014. Retenu au PHRC 2013, il vise à évaluer, en double aveugle contre placebo, l'efficacité et la tolérance d'une corticothérapie orale pour la prise en charge des exacerbations aiguës de BPCO. Les expériences antérieures (BIVIR, BACLOVILLE) nous ont permis de proposer une prise en charge optimisée dans des délais courts, malgré un nombre de patients (1043) et de centres (300) importants.

L' essai **PREMELIP**, ciblant la neuroprotection du grand prématuré en prépartum, en double insu contre placebo, a nécessité le développement et la fabrication d'une solution injectable de mélatonine faiblement dosée. Son instruction est achevée fin 2014 sur les aspects pharmaceutiques et il devrait pouvoir débuter au premier trimestre 2015.

Certains projets, débutés ou poursuivis en 2014, 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…) :

- **ALLOZITHRO :** essai multicentrique en double insu contre placebo, visant à évaluer l'efficacité d'un traitement de deux ans par azithromycine dans la prévention du syndrome de bronchiolite oblitérante au décours de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez 460 patients : l'activité de conditionnement « à façon » de coffrets pré-randomisés correspond à un volume d'activité technique majeur.
- **LORACLOFT :** essai en double insu contre placebo en SAMU/SMUR, trois bras de traitement intégrant quatre médicaments expérimentaux injectables, et des dispositifs médicaux spécifiques. L'un des médicaments est importé et fait l'objet de ruptures de stock récurrentes, un autre a une péremption extrêmement courte ; l'essai a été interrompu en juillet 2014 pour des motifs d'impossibilité d'approvisionnement.
- **LIPS :** essai visant à évaluer, en double insu contre placebo, l'effet du lanréotide sur le ralentissement du déclin de la fonction rénale chez les patients atteints de polykystose rénale autosomique dominante. Ce projet complexe et ambitieux a débuté en 2014 et fait l'objet d'une gestion particulièrement tendue.

Mais aussi **HYFACO** dont le rythme d'inclusion très rapide impose un investissement technique majoré sur une courte période, **FOLOTOX** et **TRANSPHIL** dont les circuits sont complexes, les supports nombreux, la présentation des UT très particulière…

Des recherches portant sur des médicaments radiopharmaceutiques sans AMM, pour examen TEP (**MLAPOCHI, AVILL,…**) ont vu leur instruction s'achever en 2014 et les inclusions devraient pouvoir débuter au premier trimestre 2015.

De façon très positive, l'année 2014 a été celle de la fin des inclusions pour plusieurs essais particulièrement lourds et/ou complexes à accompagner au plan pharmaceutique **(STERNOCAT, EPO-TBI, ASTER, MYACOR,…**).

A l'inverse, nous faut rappeler que des recherches débutées depuis plusieurs années et présentant des lenteurs d'inclusion **(PENTOCLO, NEBIDYS, ANASILPRA, BEZURSO, MUCOCRAV , ANTARCTIC, OREX, STAVAS …)** impactent l'activité pharmaceutique. En effet, toute prolongation significative des durées d'étude impose de revoir non seulement les processus d'approvisionnement (avenants aux contrats / marchés en cours, dans des conditions de négociation difficile) mais aussi de reproduire toutes les opérations de fabrication et/ou mise en forme pour assurer les échanges de stocks sur site en évitant tout risque de rupture de traitement de patients et/ou d'interruption des inclusions dans les recherches concernées.

Les réflexions sur les **Médicaments de thérapies innovantes** ont été denses, et permettent aujourd'hui à l'institution de disposer de trames de conventions à proposer de façon spécifique à chacun des types de structures productrices. Les essais **CSM Ssc, PRISME et Paste ES** restent en cours d'instruction fin 2014

Autres faits marquants en 2014

a) Sur le versant Qualité et gestion des risques : la déclinaison des objectifs qualités 2014 du DEC a conduit à la mise en œuvre d'un certain nombre de mesures :

- Renforcement des actions de **formation aux BPF du personnel technique :**
  - par un organisme extérieur (QUALIBAB)
  - en interne (atelier thématique)
  - un premier CREX
- Création/mises à jour de 8 procédures, 14 documents techniques, 11 fiches emplois
- Rédaction et transmission au DRCD pour aval d'un rapport d'analyse des risques associés aux modalités de transport des médicaments expérimentaux (Température ambiante / chaine du froid)
- **Sous-traitances** pharmaceutiques :
  - réalisation de **3 audits** au niveau de structures de production / contrôle qualité / logistique.
  - Formalisation d'une procédure d'organisation et de suivi des audits intégrant la mise en œuvre d'un suivi annuel des actions correctives

L'inspection réalisée par l'ANSM du 17 au 20 septembre 2013 a mis en évidence des écarts, essentiellement en lien avec un manque de formalisation de certains liens avec le « Promoteur AP-HP». **Fin 2014, ces écarts sont clôturés.**

b) En 2014, 8 essais en double insu nécessitant l'utilisation d'un module de **Gestion informatisée des Unités de Traitement (CTMS)** ont été « mis en production » informatiquement suite à une période de tests et de validation. Ces tests, toujours plus nombreux compte tenu du nombre croissant d'essais nécessitant une gestion informatisé du circuit des unités de traitement, participent à l'augmentation d'activité de notre équipe sur ce périmètre. Parallèlement une optimisation de l'utilisation des e-CRF est en cours.

c) **Au plan des enseignements**, le DEC reste très impliqué dans le développement **de formation aux aspects pharmaceutiques de la recherche clinique :**

> **Formation initiale** (Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques - Université Paris Descartes) :

- 5ème année filière « industrie » : initiation aux aspects éthiques, réglementaires et organisationnels de la recherche clinique ; plan de développement des médicaments.
- Internat - DES de pharmacie hospitalière :
  - « 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 :

- Encadrement pédagogique du DU « analyse et gestion des risques en Santé » (Université Paris Descartes).
- 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 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 URC pour les personnels de recherche de l'institution (séminaires d'accueil des nouveaux arrivants, ateliers du DRCD).
- Première formation des personnels de recherche aux aspects pharmaceutiques des RBM (URC paris Nord, Hôpital Sainte Anne)

Dossiers prioritaires en 2015

PROJETS DE RECHERCHES PARTICULIERS :

Pour l'année 2015 plusieurs projets d'envergure nécessiteront impérativement la participation des PUI pour la mise en insu des médicaments expérimentaux injectables (**EXAFIP, ESBAM, REOVAS, ….**).

D'autres projets retenus au PHRC 2014 seront d'impact majeur sur l'activité du DEC en 2015

METFOVIR : essai en double aveugle contre placebo, visant à évaluer l'efficacité préventive d'un traitement de longue durée par metformine sur la survenue d'un cancer hépatique sur cirrhose VHC. Son volume est hors norme au regard de l'activité du DEC.

SELNAC : essai pilote portent sur un faible nombre de patients mais ayant nécessité la mise en œuvre d'un marché d'importation, le développement d'une formule de placebo dispersible et aromatisée.

SUBNIGAV : essai en double insu versus placebo évaluant la substitution nicotinique en garde à vue sur 1000 sujets, nécessitant, au-delà des contraintes liées à la mise à disposition de patch placebo, une organisation des circuits intégrant des lieux inhabituels (commissariats…).

MORPHAPAIN : essai en double insu versus placebo avec double placebo, réalisé en services d'urgences pédiatriques, nécessitant notamment le développement et la fabrication de deux formes placebo buvables d'antalgiques, la réalisation de documents de bon usage ainsi que la mise en forme en coffrets pré-randomisés, à façon.

COLIVAP : essai en double insu avec double placebo portant sur l'évaluation de la colimycine injectable versus colimycine inhalée chez des patients en réanimation. Il nécessitera des conditionnements en coffrets pré-randomisés complexes et nombreux.

GRAALL-2014 : essai international en oncologie pour lequel la contractualisation est difficile avec plusieurs industriels, et qui nécessite l'organisation de la prise en charge logistique sur l'Europe ainsi que l'anticipation de difficultés liées au non financement par le promoteur de médicaments expérimentaux utilisés dans les conditions ouvrant droit à leur remboursement (traça alternative..).

L'instruction du projet **SHEN**, portant sur un médicament issu de la médecine traditionnelle chinoise et devant se dérouler sur le territoire chinois reste en cours en 2014. Une première visite, en Chine, des structures pharmaceutiques impliquées a eu lieu au premier trimestre 2014. De façon réciproque, le département a accueilli une délégation de médecins et d'industriels chinois sur son site.

Cependant, il faut admettre que notre visibilité sur les projets « phares » de l'année à venir reste assez faible du fait du calendrier des résultats des appels à projets 2014 d'une part, et du nombre non négligeable de promotions « Hors Appel d'offres » d'autre part.

Les délais de mise en œuvre sont parfois terriblement longs pour des motifs indépendants du processus institutionnel d'instruction et quelques exemples méritent d'être présentés :

- Contractualisation difficile pour l'obtention d'un médicament expérimental retiré du marché, puis questionnements de l'ANSM autour des pré-requis à son utilisation pédiatrique (C-HLC)
- Usage pédiatrique d'un médicament récent ayant fait l'objet d'une « exemption » à l'obligation de développement pédiatrique lors de son enregistrement : refus par l'ANSM des modalités d'administration proposées (HANDI-PTH)
- Retard du dépôt pour cause de modification du protocole pour l'essai KEFI du fait de la publication de données imposant une modification de l'hypothèse évaluée.

DÉMARCHES TRANSVERSALES :

- Nous poursuivrons en 2015 notre contribution à la démarche qualité déployée par le DRCD tant sur son versant documentaire (intégration des documents contributifs à la GED) que sur ses aspects plus organisationnels en lien avec le déploiement d'un système d'information partagé.
- Nous finaliserons les travaux initiés en 2014 sur les spécificités de prise en charge pharmaceutique des essais portant sur des dispositifs médicaux, des essais portant sur des produits frontière (ADDFMS, compléments alimentaires…)

FONCTIONNEMENT DE LA PLATEFORME PARTNERS LABÉLISÉE PAR E-CRIN

L'année 2015 devrait voir le lancement des premiers projets instruits. Parallèlement, un groupe de travail, constitué en 2014, poursuivra ses travaux visant à formaliser le processus de prise en charge de ces projets internationaux particuliers.

PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2014

FABREGUETTES J.R. est co-auteur des 3 publications suivantes :

- Comprehensive determination of the cyclic FEE peptide chemical stability in solution. J Pharm Biomed Anal. Vol 89, 15 Feb 2014, 50–55
- Doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2014 Feb;13(2):150-8. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70307-7. Epub 2014 Jan 8.
- Towards a clinical use of human embryonic stem cell-derived cardiac progenitors: a translational experience. Eur Heart J. 2015 Mar 21;36(12):743-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehu192. Epub 2014 May 16.

Communications affichées

- CISSE A, MANIN S, KOLSKI M, BAGHLI K, EMPANA BARAT F, TIBI A. Respect de la chaine du froid lors du transport de médicaments expérimentaux: "qualification de caisses isothermes". HOPIPHARM 2014, 13 au 16 mai 2014
- K BAGHLI, M GUERRIER, S MANIN, A TIBI. Preliminary risk analysis applied to pharmaceutical management in clinical trials: experimental drugs reception. 43th ESCP Symposium on Clinical Pharmacy - Copenhagen, Denmark, 22-24 October 2014

Communications orales

- A. TIBI. De la pré-clinique à la première administration à l'Homme. Journée Recherche & Santé « Biologie cellulaire, développement, recherche clinique et translationnelle » AVIESAN – ITMO Santé Publique – 23 janvier 2014, Paris
- R. TANG, A. TIBI. Questions propres à l'étude de la pharmacopée chinoise : le point de vue d'un industriel chinois et de l'AGEPS . Colloque Médecines complémentaires, Médecine chinoise - Pour une pratique basée sur les preuves, 15 mai 2014, Paris
- B. GRAZ, J. HU, L. GAMBOTTI, A. BAUMELOU, A. TIBI. Comment aller vers des recommanda¬tions méthodologiques communes ? Vers l'élaboration en commun d'un guide de bonnes pratiques Colloque Médecines complémentaires, Médecine chinoise - Pour une pratique basée sur les preuves, 15 mai 2014, Paris
- JH TROUVIN, F. LEMARRE, I. MADELAINE, A. TIBI. Médicaments de thérapie innovante (thérapie génique, thérapie cellulaire, ingénierie tissulaire) – essais cliniques, circuit du médicament hospitalier, Journée FMC - APHP - 26 novembre 2014, Paris

TROISIÈME PARTIE

Autres structures dans le périmètre du DRCD

Centre Cochrane Français

Directeur : Pr. Philippe RAVAUD

PRÉSENTATION

Cochrane France 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, kinésithérapeute, méthodologistes, statisticiens, chargé de communication…).

Faits marquants en 2014

Les objectifs du centre Cochrane Français en 2014 étaient axés sur l'amélioration du système de traduction automatique, le développement de la communication, le renforcement de la formation et l'expansion du rôle de la France au sein de la Collaboration Cochrane.

> Pour renforcer la diffusion des informations de la Cochrane et faciliter l'accès aux contenus des revues Cochrane pour les professionnels de santé et les malades, nous avons poursuivi la traduction française des abstracts scientifiques et simplifiés (destinés au grand public) des revues systématiques Cochrane. Ce travail est cofinancé le ministère Français de la Santé et par le Canada (Instituts de recherche en santé du Canada.

> Fin 2014, **4400 résumés simplifiés et 4400 résumés scientifiques** étaient gratuitement disponibles sur le site Cochrane Summaries (aujourd'hui, ces résumés sont en ligne sur le site cochrane.org).

> En 2014, nous avons amélioré notre système de **traduction automatique** mis en place en 2013 grâce à une collaboration active avec le Laboratoire d'Informatique pour la Mécanique et les Sciences de l'Ingénieur (LIMSI, Université Paris XI). Nous travaillons désormais avec une doctorante en linguistique appliquée. Cela nous permet d'améliorer le travail de post-édition et d'enrichir le logiciel de traduction automatique par la correction régulière des erreurs les plus fréquentes.

> Des nombreux séminaires de formation ont été réalisés concernant la méthodologie de réalisation des revues systématiques pour former de futurs auteurs de revues.

> Les lettres d'information ont vu leurs nombres d'abonnés fortement augmenter

> Le français est la 3ème langue utilisée sur le site cochrane.org après l'anglais et l'espagnol **(130 000 pages vues en français par mois**).

Dossiers prioritaires en 2015

> En 2015, nous allons continuer de travailler sur la traduction automatique des résumés Cochrane afin de renforcer et pérenniser ce système.

Nous allons travailler avec l'équipe web de la Cochrane Collaboration afin d'améliorer le système de relecture en ligne des résumés. A terme, cela nous permettra un gain de temps important et réduira le délai de publication des résumés.

> Nous allons continuer la **formation** de nouveaux auteurs de revues Cochrane. Nous allons également mettre en place ou concevoir d'autres formations :

- Recherche documentaire et extraction des données (une formation est prévue à la fin de l'année avec la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation)
- Formation / Information des étudiants en médecine
- Formations aux méta-analyses

> Notre site internet va être refait. Nous allons migrer vers la plateforme cochrane.org. Cela nous permettra d'économiser des frais d'hébergement et de maintenance. Le site sera maintenu par l'équipe web ce qui nous fera économiser du temps de travail. Le nouveau site sera mieux ordonné et permettra aux personnes le visitant de trouver plus facilement l'information cherchée. Nous allons mettre en avant les possibilités d'engagement auprès de Cochrane France (auteurs de revue, relecture, …).

> Fin 2013, nous avons fait une campagne d'information auprès des sociétés savantes afin de faire connaître le travail de Cochrane France. En 2015, nous allons proposer une collaboration active entre ces sociétés savantes et Cochrane France. Nous espérons ainsi développer de nouvelles lettres d'information par spécialités (cardiologie par exemple).

PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2014

1. Boutron I,Altman DG,Hopewell S,Vera-Badillo F,Tannock I,Ravaud P. Impact of spin in the abstracts of articles reporting results of randomized controlled trials in the field of cancer: the SPIIN randomized controlled trial.. J. Clin. Oncol.2014324120-6doi:10.1200/JCO.2014.56.7503
2. Yavchitz A,Ravaud P,Hopewell S,Baron G,Boutron I. Impact of adding a limitations section to abstracts of systematic reviews on readers' interpretation: a randomized controlled trial.. BMC Med Res Methodol201414123doi:10.1186/1471-2288-14-123
3. Trinquart L,Ioannidis JP,Chatellier G,Ravaud P. A test for reporting bias in trial networks: simulation and case studies.. BMC Med Res Methodol201414112doi:10.1186/1471-2288-14-112
4. Le Cleach L,Trinquart L,Do G,Maruani A,Lebrun-Vignes B,Ravaud P,Chosidow O. Oral antiviral therapy for prevention of genital herpes outbreaks in immunocompetent and nonpregnant patients.. Cochrane Database Syst Rev20148CD009036doi:10.1002/14651858.CD009036.pub2
5. Dechartres A,Altman DG,Trinquart L,Boutron I,Ravaud P. Association between analytic strategy and estimates of treatment outcomes in meta-analyses.. JAMA2014312623-30doi:10.1001/jama.2014.8166
6. Buffel du Vaure C,Boutron I,Perrodeau E,Ravaud P. Reporting funding source or conflict of interest in abstracts of randomized controlled trials, no evidence of a large impact on general practitioners' confidence in conclusions, a three-arm randomized controlled trial.. BMC Med20141269doi:10.1186/1741-7015-12-69
7. Bafeta A,Trinquart L,Seror R,Ravaud P. Reporting of results from network meta-analyses: methodological systematic review.. BMJ2014348g1741doi:bmj.g1741
8. Lonjon G,Boutron I,Trinquart L,Ahmad N,Aim F,Nizard R,Ravaud P. Comparison of treatment effect estimates from prospective nonrandomized studies with propensity score analysis and randomized controlled trials of surgical procedures.. Ann. Surg.201425918-25doi:10.1097/SLA.0000000000000256

CEDM

Centre d'évaluation du dispositif médical

Responsable : Pr. Eric VICAUT
Localisation : Hôpital Fernand Widal - Lariboisière

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 depuis 2010. 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 Europeen ECRIN « Methodology for Evaluation of medical devices ».*

Le responsable du CEDM est aussi co-directeur de la plateforme nationale de recherche clinique FCRIN-PARTNERS qui a affiché l'évaluation clinique des DM dans son champ spécifique d'activité. Ce lien sera évidemment très utile pour le développement d'essais cliniques multicentriques et/ou internationaux portant sur le DM.

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 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, **près de 200 consultations** CEDM ont déjà été faites permettant de répondre à des questions posées par une centaine de 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.

Les projets en cours au CEDM concernent de nombreuses spécialités. Le CEDM apporte son aide à différents niveaux : conseil méthodologique, soumission aux instances règlementaires, dossier de remboursement, rédaction de protocole.

Il faut rappeler que l'activité du CEDM ne se limite pas aux établissements de santé et aux industriels localisés en Île-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 pré-requis 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 à nouveau cette année avec la participation du CEDM aux Séminaires de Paris – Descartes et de la Chaire Biomatériaux – Université Cergy Pontoise « Les dispositifs médicaux de demain : comment concilier surveillance et innovation ? ».

PARTICIPER À LA RÉFLEXION AVEC L'AP-HP CONCERNANT LES DISPOSITIFS MÉDICAUX

Le responsable du CEDM participe également au groupe **« Cellule Qualité, sécurité des soins »** créé suite à la Mission d'enquête médico-administrative sur les implants de la société Ceraver demandée par Madame Mireille FAUGERE et Monsieur Loïc CAPRON en mai 2013 dont les objectifs ont été les suivants : conduire une enquête médico-administrative et vérifier l'application des dispositions complémentaires dans plusieurs domaines : 1) la traçabilité dans le dossier médical du type de tige posée sur les patients ayant reçu la tige CERAFIT RMIS R recouverte de PNASS et d'une façon plus générale, le respect de la procédure du circuit d'approvisionnement et de traçabilité des dispositifs médicaux implantables ; 2) le respect des droits du patient pour ce qui a trait à son information sur le traitement proposé et sur les dispositifs médicaux stériles qui vont être implantés ; 3) le respect des procédures et protocoles de la recherche clinique relatifs à l'implantation de dispositifs médico-stériles et notamment l'utilisation de dispositifs avec marquage CE.

Le responsable du CEDM participe également aux réunions du **Groupe de travail et de réflexion relatif aux achats de produits innovants à l'AP-HP** programmées dans le cadre d'une mission confiée par la directrice de la Direction économique, financière, de l'investissement et du patrimoine (DEFIP). Cette demande porte sur la prise en charge de l'innovation dans la politique d'achats de produits de santé de l'AP-HP. Dans le cadre de cette demande, l'AGEPS a été chargée de rédiger une note et de mettre en place un groupe de travail et de réflexion sur la prise en compte de l'innovation dans le cadre de la politique d'achats de produits de santé de l'AP-HP. La mission consiste à proposer la mise en place d'un dispositif adapté visant à clarifier la « chaine décisionnelle » de traitement des demandes d'achats de produits innovants en particulier lorsque celles-ci émanent des GH. Un certain nombre de structures participe à ce groupe, telles que le CEDIT, COMEDIMS, DRCD, DEFIP, AGEPS,…

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 Commission Senatoriale d'enquête.* du 27 mars 2012, en tant que président du groupe de travail dispositifs médicaux des assises du médicament.

En 2012, le CEDM avait 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).

Le responsable du CEDM s'est vu confier en 2013, à la demande de la Direction générale de la santé (DGS), une mission sur le **Renforcement de l'évaluation et de la surveillance des dispositifs médicaux.** A la suite de cette mission, plus de 16 propositions pratiques ont été présentées dans un rapport intitulé «Dispositifs médicaux : Pour une régulation et une traçabilité à la hauteur des enjeux ».

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 : Pr. Hervé LE LOUËT et Pr. Florence TUBACH
Coordinatrice : Sylvie GUILLO
Localisation : Hôpital Bichat - Claude Bernard

PRÉSENTATION

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

Le centre de pharmaco-épidémiologie de l'AP-HP (Cephepi), créé en septembre 2010, associe les compétences de pharmacologie et de pharmacovigilance du Département de pharmacovigilance de l'hôpital Henri Mondor (Pr LE LOUËT) et d'épidémiologie et recherche clinique du Centre d'investigation clinique - Epidémiologie clinique (INSERM CIC-EC 1425) 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'EMA).

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. En particulier, ce centre a l'expertise de l'analyse des données médico-administratives de l'assurance maladie (SNIIR-AM) et du PMSI.

Il est à la disposition de l'ensemble des chercheurs académiques de la région Île-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.

Faits marquants en 2014

- Développement de la thématique « cancérologie » (étude CHIMIORAL évaluant l'impact d'une prise en charge coordonnée par des réseaux territoriaux impliqués en cancérologie sur le recours à l'hôpital dans les 6 mois suivant l'initiation d'une chimiothérapie orale, étude ASPIK évaluant l'effet préventif de l'aspirine au long cours à dose anti-agrégante sur le risque de cancer, étude FUJI décrivant l'utilisation et l'efficacité en vie réelle du cabazitaxel).
- Initiation d'une collaboration avec la CNAMTS afin de réaliser des études utilisant les données du SNIIRAM (DCIR/PMSI) sur des thématiques d'intérêt communes.
- Le professeur Tubach est nommée coordinatrice adjointe du réseau thématique de Recherche en Epidemiologie Clinique et en santé Publique (RECaP) de l'INSERM, réseau comprenant une thématique en pharmacoépidémiologie.
- Deux projets ont été financés dans le cadre d'appels à projets ANSM, 1 étude au PHRC national, et 1 étude au PHRC K . Par ailleurs, le Cephepi a été mandaté par la CNAMTS, suite à un appel d'offre public, pour réaliser l'évaluation médico-économique de son programme d'accompagnement des patients asthmatiques adultes(Sophia Asthme), en utilisant les données du SNIIR-AM.
- De nombreux projets ont été soumis aux différents appels à projets (résultats en attente) : 4 ANSM, 3 IRESP, 1 PHRC-K, 1 PHRIP, 2 PHRC-Interrégional, 1 PREPS.

Recherches phares initiées en 2014

- Le réseau PRESAGE (Pharmacovigilance REgionale pour les Sujets AGEs), réseau francilien de médecins généralistes de ville et pharmaciens d'officine initié grâce à un financement de l'ARS Ile de France , a pour objectifs 1) de décrire les modalités d'utilisation de certains médicaments chez les personnes âgées 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. Une première étude, PRESAGE-ACO, a été lancée, avec pour objectif principal de comparer chez les patients âgés de 80 ans et plus initiant un traitement anticoagulant oral pour une fibrillation auriculaire non valvulaire, le bénéfice clinique net des anticoagulants oraux directs par comparaison aux AVK. L'inclusion de 2193 patients suivis pendant 2 ans permettra de répondre à cet objectif. Soixante-quinze investigateurs ont été formés à l'étude en 2014 dans le cadre d'un programme de formation d'une journée développé dans le cadre du développement professionnel continu et les premières inclusions démarrent.
- L'étude SAFIR (SAFety of IMDs in Rheumatology) a pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité des immunomodulateurs utilisés en rhumatologie, incluant les biosimilaires, dans le cadre d'une utilisation à grande échelle en vie réelle, en mettant en place un réseau pharmaco-épidémiologique proactif et dynamique centré sur un recueil des données par les patients eux-mêmes (e-cohorte), en complément du système de pharmacovigilance classique et en collaboration avec celui-ci.
- Création d'un réseau Européen dédié à l'hépatotoxicité médicamenteuse en vue de réaliser un portail d'information et d'aide à la décision et la création d'une biobanque qui permettra d'identifier des marqueurs et de mieux comprendre les mécanismes d'hépatotoxicité médicamenteuse.

Chiffres clefs 2014

Quarante-trois études ont généré de l'activité au sein du centre en 2014 dont 3 européennes et 1 internationale.

Parmi ces études, 4 sont financées dans le cadre d'appels à projets 2014, et 6 sont réalisées à partir des données du SNIIRAM ou de bases médico-administratives européennes.

Dossiers prioritaires 2015

ETUDES PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIQUES

- Finalisation des analyses et communication des résultats de l'étude QUARIS évaluant 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.
- Fin de la période d'inclusion pour les 4 premières biothérapies dans l'étude PSOBIOTEQ, ce qui permettra de décrire la cohorte. Cette étude évalue la tolérance et l'efficacité des biothérapies chez les patients psoriasiques dans une cohorte française multicentrique. 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. Mille trois cent vingt-cinq patients ont été inclus fin 2014.
- Démarrage des inclusions dans l'étude Présage ACO (voir ci-dessus) au premier semestre 2015

  Initiation de l'étude ASPIK (étude de l'association entre l'exposition chronique à l'aspirine et la survenue de cancer) sur les données de l'Echantillon généraliste des bénéficiaires du SNIIR-AM et demande d'extraction du DCIR pour conduire une partie de l'étude sur l'ensemble de la population française
- Evaluation médico-économique du programme CNAMTS d'accompagnement des patients asthmatiques adultes (Sophia Asthme) à partir des données du SNIIRAM (SNIIR-AM DCIR/PMSI) et d'enquêtes réalisées auprès des patients adhérents au programme.

RECHERCHE SUR LES MÉTHODES EN PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOLOGIE

- Quatre thèses d'université sont en cours en lien avec le Cephepi, où ont par ailleurs été accueillis en 2014 des stagiaires de santé publique (étudiants en médecine, pharmaciens) travaillant sur des sujets de pharmaco-épidémiologie.
- Etude ACID (Adverse event and Chronic Disease) : Développements méthodologiques pour l'évaluation de la causalité des événements indésirables survenant au cours de la prise en charge d'une maladie chronique ayant nécessité plusieurs changements de traitement

Rayonnement et collaborations

Le Pr Hervé Le Louet est

- Président de l'International Society of Pharmacovigilance (ISOP) depuis octobre 2012 ;
- Membre du Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), co-opté par la commission Européenne, depuis Juillet 2012 ;
- Vice-Président du Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS).

Le Pr Florence Tubach participe aux groupes de travail européens des registres de biothérapie en rhumatologie d'une part (réseau RODS dans le cadre de l'EUropean League Against Rheumatism ; EULAR) et dermatologie d'autre part (réseau Psonet) ;

Elle participe par ailleurs au groupe de travail de l'ITMO Santé Publique de l'INSERM qui met en place l'interface CépiDS (Centre d'épidémiologie et d'expertise sur les données de santé), interface ayant pour objectif la mise à disposition des bases de données medico-administratives et sociales pour la recherche en santé publique, en tenant compte des aspects juridiques et éthiques (protection de l'anonymat, accès, appariement de données), de système d'information (sécurité et hébergement, analyses sans extraction des données), et sur les données (méthodes d'exploitation, usages possibles, algorithmes diagnostiques).

Le Cephepi participe à un groupe de réflexion dans le domaine de la pharmaco-épidémiologie « think-tank pharmaco-épidémiologie ». Ce groupe réunit les principaux acteurs du domaine en France (experts académiques, institutionnels et industriels). Les objectifs sont de nourrir la réflexion autour de cette thématique, initier ou poursuivre des actions et travaux collaboratifs, des recommandations ou guidelines et organiser des colloques ou congrès scientifiques (forum de pharmaco-épidémiologie notamment). Dans ce cadre, le Pr Florence Tubach participe au groupe de travail « Statistiques / Méthodologie » et est membre du conseil scientifique du 7ème colloque de pharmaco-épidémiologie.

Le Cephepi est la structure référente pour la pharmaco-épidémiologie pour 2 structures labellisées par F-CRIN : la plateforme multifonctionnelles de services en recherche clinique PARTNERs portée par les Pr E Vicaut et C Alberti (Paris), et le Réseau thématique d'excellence (Investigation network initiative) IMIDIATE (Immune Mediated Inflammatory Disease Alliance for Translational and clinical rEsearch) porté par les Pr B Fautrel (rhumatologie, La Pitié, Paris) et E Hachulla (médecine interne, Lille).

Développement de collaborations avec 5 industriels du médicament. La mission du Cephepi consiste à assurer un conseil méthodologique dans le cadre des études post-autorisation demandées par les autorités de santé (Comité d'évaluation des produits de santé HAS, Plans de gestion de risque européens), en respectant les règles de bonne conduite de l'ENCePP quant à l'indépendance et la transparence.

Conférences et enseignement

- Le Pr Florence Tubach a présenté une communication relative à l'apport des registres dans la sécurité au long cours des biothérapies dans le cadre d'une conférence invitée à la 8ème journée scientifique annuelle du groupe de recherche sur le psoriasis.

Une communication orale portant sur le risque des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde exposés à des biothérapies de développer un mélanome a été présentée au congrès de l'American College of Rheumatology.

- Création d'une unité d'enseignement en pharmaco-épidémiologie dont les cours sont assurés par les membres du Cephepi, dans le cadre du Master 2 « Méthodes en évaluation thérapeutique » (Universités Paris Descartes et Paris Diderot).
- Encadrement de 2 stages de master 2, l'un ayant donné lieu à une communication orale au prochain congrès EPICLIN.
- Le Pr Hervé le Louët est intervenu dans le cadre de nombreuses formations ou conférences invitées sur la pharmacovigilance et la gestion du risque, parmi lesquelles on peut notamment citer :

  ISOP :

  - Taipei (24-25 avril). Meeting National Taiwan University Hospital. *Introduction of International Society of Pharmacovigilance (ISoP): Why do we need a learning society?*
  - Philippines Uppsala Monitoring Centre (5-7 juin 2014).The 1st ISoP-UMC Training Course "Ensuring Safe Medicines:How harmonization underpins international Pharmacovigilance".
  - Inde (1-3 décembre 2014). 14th Annual Conference of Society of Pharmacovigilance (SOPICON -2014). "From Pharmacovigilance to Risk Management".

  Autres :

  - Istanbul (5-6 mars 2014). Intercontinental Beyond Quality Forum *"Pharmacovigilance and Risk Management Plan".*
  - Zagreb (3-4 avril 2014). "Proactive Pharmacovigilance,Risk Management and Pharmacovigilance in the Era of Personalised Medecine-Training Course.
  - Franckfort (10 avril 2014). Pharmacovigilance with Biosimilars. *"From Pharmacovigilance to Risk Management".*
  - Israel Tel Aviv University (29 juin-3 juillet 2014): Course on Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance: "Vaccines and Therapeutics. Principles of Pharmacovigilance. From reporting and analysis of adverse drug events to risk management and communication."
  - Singapour (25-26 novembre 2014). 5th Annual Pharmacovigilance Asia Summit, "From Pharmacovigilance to Risk Management: how to build a System".

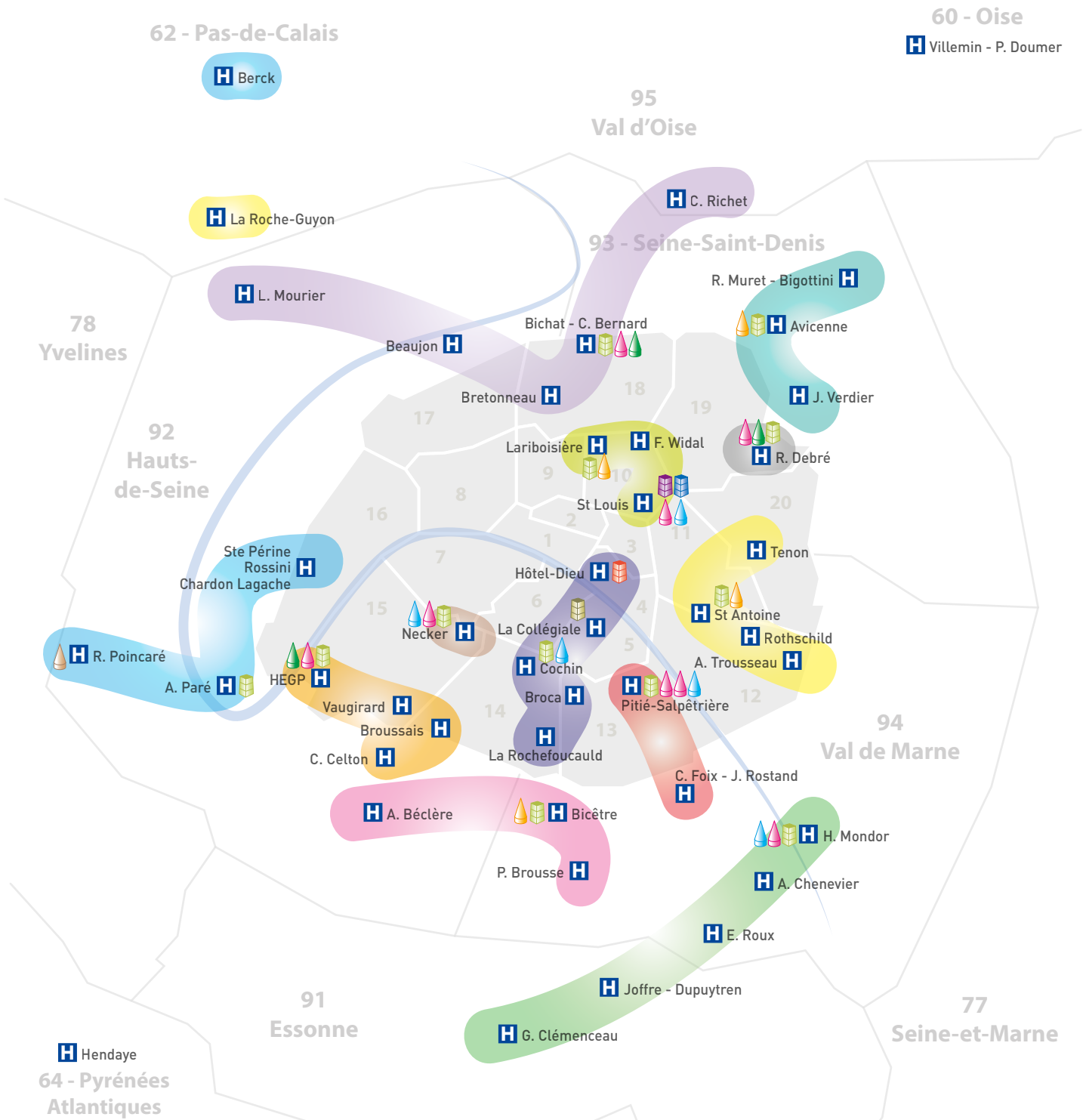
PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2014

- De Montmollin E, Bouadma L, Gault N, Mourvillier B, Mariotte E, Chemam S, Massias L, Papy E, Tubach F, Wolff M, Sonneville R. Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen. *Intensive Care Medicine*. Jul 2014;40(7):998-1005.
- Fauvelle F, Kabirian F, Bernard A, Bonnet-Zamponi D, Esposito-Farese M, Tubach F, Gault N. Medical Treatment of the Elderly in Residential Care: a Multicenter Cross-sectional Study. *Therapie*. Sep-Oct 2014;69(5):419-426.
- Fauvelle F, Kabirian F, Domingues A, Tubach F, Gault N, Abbas R. Impact of geriatric drug guidelines on the quality requirement of elderly patients. Impact d'un livret thérapeutique sur la qualité des prescriptions médicamenteuses des résidents d'EHPAD. *Therapie*. In press.
- Gardette A, Ottaviani S, Tubach F, Roy C, Nicaise-Roland P, Palazzo E, Gill G, Meyer O, Dieude P. High anti-CCP antibody titres predict good response to rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. Oct 2014;81(5):416-420.
- Halcox JP, Roy C, Tubach F, Banegas JR, Dallongeville J, De Backer G, Guallar E, Sazova O, Medina J, Perk J, Steg PG, Rodriguez-Artalejo F, Borghi C. C-reactive protein levels in patients at cardiovascular risk: EURIKA study. *BMC cardiovascular disorders*. 2014;14:25.
- Halcox JP, Tubach F, Sazova O, Sweet S, Medina J. Reclassification of European patients' cardiovascular risk using the updated Systematic Coronary Risk Evaluation algorithm. *European journal of preventive cardiology*. Oct 3 in press.
- Halcox JP, Tubach F, Lopez-Garcia E, De Backer G, Borghi C, Dallongeville J, Guallar E, Medina J, Perk J, Sazova O, Sweet S, Roy C, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. Low Rates of Both Lipid-Lowering Therapy Use and Achievement of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Targets in Individuals at High-Risk for Cardiovascular Disease across Europe. *PLoS One*. 2015;10(2):e0115270. In Press.
- Lansac E, Bouchot O, Arnaud Crozat E, Hacini R, Doguet F, Demaria R, Leguerrier A, Jouan J, Chatel D, Lopez S, Folliguet T, Acar C, Leprince P, Langanay T, Jegaden O, Bessou JP, Albat B, Latremouille C, Fabiani JN, Fayad G, Fleury JP, Pasquet B, Debauchez M, Di Centa I, Tubach F. Standardized approach to valve repair using an expansible aortic ring versus mechanical Bentall: Early outcomes of the CAVIAAR multicentric prospective cohort study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. Feb 2015;149(2 Suppl):S37-45.
- Lesprit P, de Pontfarcy A, Esposito-Farese M, Ferrand H, Mainardi JL, Lafaurie M, Parize P, Rioux C, Tubach F, Lucet JC. Postprescription review improves in-hospital antibiotic use: A multicenter randomized controlled trial. *Clinical Microbiology and Infection*. Feb 2015;21(2):180 e181-187.
- M'Barek R B, Dupre T, Tubach F, Dieude P, Palazzo E, Hayem G, Dawidowicz K, Ottaviani S, Alfaiate T, Lecon-Malais V, Boutten A, Meyer O. 25-Hydroxyvitamin D status does not affect the clinical rituximab response in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. Jun 21 2014;81:96-97.
- Sbidian E, Eftekahri P, Viguier M, Laroche L, Chosidow O, Gosselin P, Trouche F, Bonnet N, Arfi C, Tubach F, Bachelez H. National Survey of Psoriasis Flares after 2009 Monovalent H1N1/Seasonal Vaccines. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2014;229(2):130-135.
- Viguier M, Rist S, Aubin F, Leccia MT, Richard MA, Esposito-Farèse M, Gaudin P, Pham T, Richette P, Wendling D, Tubach F. Online training on slin cancer diagnosing in rheumatologists: results form a nationwide randomized web-based survey. *Plos One*. In press.

QUATRIÈME PARTIE

Annexes

Structures de soutien à la recherche clinique de l'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

CLRBS

Comités locaux de la recherche biomédicale et en santé

Périmètre hospitalo-universitaire constitué des établissements de santé associés à l'Université Pierre et Marie Curie

PRÉSIDENT : PR. SERGE AMSELEM (HÔPITAL TROUSSEAU)

- Pr. Bruno FEVE (Hôpital Saint Antoine)
- Pr. Pierre RONCO (Hôpital Tenon)
- M. Christophe COMBADIERE (GH Pitié-Salpêtrière)
- Pr. Stéphane HATEM (GH Pitié-Salpêtrière)
- Pr. Alexis BRICE (GH Pitié-Salpêtrière)
- M. Alain CHEDOTAL (Institut de la Vision)
- M. Pascal FERRE (Cordeliers)
- Mme Gisèle BONNE (GH Pitié-Salpêtrière)
- Pr. Tabassome SIMON – Responsable URC Hôpitaux universitaires Est Parisien
- Pr. Annick CLEMENT (Hôpital Trousseau)
- Pr. Emile DARAI (Hôpital Tenon)

Périmètre hospitalo-universitaire constitué des établissements de santé associés à l'Université Paris Diderot

PRÉSIDENT : PR. PHILIPPE GABRIEL STEG

Représentants des établissements de santé

- Pr. Corinne ALBERTI - Responsable CIC-EC et URC Hôpital universitaire Robert Debré
- Pr. Stéphane CULINE - Service d'Oncologie médicale (Hôpital Saint-Louis)
- Pr. Abdellatif TAZI - Service de Pneumologie (Hôpital Saint-Louis)
- Pr. Alain SAUVANET – Service de Chirurgie hépato-pancréato-biliaire (Hôpital Beaujon)

Représentants de l'Université

- Pr. Jean Damien RICARD – Service de Réanimation médico-chirurgicale (Hôpital Louis Mourier)
- Pr. François SIGAUX – Institut Universitaire d'Hématologie (IUH) (Hôpital Saint-Louis)
- Pr. Philippe Gabriel STEG – Département de Cardiologie (Hôpital Bichat)
- Pr. Elisabeth TOURNIER–LASSERVE – Service de Génétique moléculaire neurovasculaire (Hôpital Lariboisière)

Représentants des organismes de recherche

- Pr. Martine COHEN SOLAL – U 606 et Service de Rhumatologie (Hôpital Lariboisière)
- Pr. Pierre GRESSENS – UMR S 676
- Pr. Didier HANNOUCHE - Service de Chirurgie orthopédique et traumatologique (Hôpital Lariboisière)
- M. Richard MOREAU – Centre de Recherche Biomédicale Bichat-Beaujon – UMR S 773

Périmètre hospitalo-universitaire constitué des établissements de santé associés à l'Université Paris Sud

PRÉSIDENT : PR. JEAN-FRANÇOIS DELFRAISSY (HÔPITAL BICÊTRE)

Représentants des établissements de santé

- Pr. Xavier MARIETTE - Responsable URC Hôpitaux universitaires Paris Sud
- Dr Vincent GADJOS - Service de Pédiatrie générale (Hôpital Antoine Béclère)
- Pr. Pierre BOUGNERES - Service Endocrinologie - diabétologie pédiatrique (Hôpital Bicêtre)
- Pr. Ali TURHAN - Service Hématologie biologique (Hôpital Bicêtre)

Représentants de l'université

- Pr. Jacques YOUNG - Service Endocrinologie (Hôpital Bicêtre)
- Dr Stéphane de BOTTON - Institut Gustave Roussy
- Pr. Jean-Charles DUCLOS-VALLEE - Pôle Foie Cancer - CHB (Hôpital Paul Brousse)
- Pr. Patrice THEROND - Service Biochimie (Hôpital Bicêtre)

Représentants des organismes de recherche

- Pr. Anne-Lise BENNACEUR - Service Hématologie biologique (Hôpital Paul Brousse)
- Pr. Jean-François DELFRAISSY - Consultant Recherche (Hôpital Bicêtre)
- M. Jean BOUYER - Responsable équipe – U 1018
- M. Georges UZAN - Directeur U 972 «Les cellules souches: de leurs niches à leurs applications thérapeutiques»

Invités permanents

- Pr. Serge BOBIN - Doyen de la Faculté de Médecine Paris Sud
- Pr. Laurent BECQUEMONT - Responsable du CRC Paris Sud
- Dr Hélène AGOSTINI - Responsable déléguée de l'URC Hôpitaux universitaires Paris Sud
- Mme Christine WELTY - Directrice du GH BCT - PBR - ABC
- Mme Florence FAVREL FEUILLADE - Directrice des finances, du Contrôle de gestion et de la Recherche clinique
- Mme Laurence PARMENTIER - Déléguée Régionale Inserm Paris 11
- Mme Fabienne BEFFY - Responsable de la CeRI

Périmètre hospitalo-universitaire constitué des établissements de santé associés à l'Université Paris Est Créteil

PRÉSIDENT : PR. PIERRE WOLKENSTEIN

Représentants des établissements de santé

- Pr. Sylvie BASTUJI-GARIN - Responsable URC Hôpitaux universitaires Henri Mondor
- Pr. Thibaud DAMY - Fédération de Cardiologie (Hôpital Henri Mondor)
- Pr. Marie-Hélène DELFAU LARUE - Département d'Hématologie et d'immunologie biologiques (Hôpital Henri Mondor)
- Pr. Stéphane PALFI - Neurochirurgie (Hôpital Henri Mondor)

Représentants de l'université

- Mme Patricia ALBANESE - CEVU, CRRET (Croissance, Réparation et Régénération Tissulaires)
- Pr. Anne-Catherine BACHOUD-LEVI - DHU PEPSY – IMRB (Institut Mondor de Recherche Biomédicale)
- M. Jorge BOCZKOWSKI - Assesseur CEVU – DHU A-TVB – IMRB
- Pr. Pierre WOLKENSTEIN - DHU VIC

Représentants des organismes de recherche

- Pr. Geneviève DERUMEAUX - Responsable DHU A-TVS
- Pr. Marion LEBOYER - Responsable DHU PEPSY
- Pr. Jean-Michel PAWLOTSKY - Responsable du DHU VIC
- Pr. Serge ADNOT - Responsable de l'équipe « Physiopathologie et thérapeutique expérimentale de l'hypertension artérielle pulmonaire et des agressions vasculaires pulmonaires aiguës »

Invités permanents

- Mme Martine ORIO - Directrice du GH
- Pr. Jean-Luc DUBOIS-RANDE – Doyen de la Faculté de Médecine
- Mme Ariane MALLAT - Présidente de la CMEL
- Pr. Jean-Luc HITTINGER - Siège en Commission centrale
- Mme Marie-Pascale MARTEL - Déléguée Régionale Inserm Paris 12
- Pr. Georges GUELLAEN - Inserm
- M. Joël ALEXANDRE - Adjoint à la Directrice du GH

Périmètre hospitalo-universitaire constitué des établissements de santé associés à l'Université Paris 13

PRÉSIDENT : ELECTION LORS DE LA RÉUNION DU 04 FÉVRIER 2014 (EN ATTENTE, PAS DE RETOUR À CE JOUR)

Représentants des établissements de santé

- Pr. Thomas APARICIO – Service de Gastro-entérologie (Hôpital Avicenne)
- Pr. Emmanuel COSSON – Service d'Endocrinologie – Diabétologie – Nutrition (Hôpital Jean Verdier)
- Pr. Vincent LEVY – Responsable de l'URC Hôpitaux universitaires Paris-Seine-Saint-Denis
- Pr. Loïc de PONTUAL – Service de Pédiatrie (Hôpital Jean Verdier)

Représentants de l'université

- Pr. Nathalie CHARNAUX – Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire (Hôpital Avicenne)
- Pr. Pierre LOMBRAIL – Laboratoire de Pédagogie de la santé – EA 3412 (Université Paris 13)
- Pr. Carole PLANES – Service Physiologie, explorations fonctionnelles et médecine du sport (Hôpital Avicenne)
- Pr. Jean-Claude TRINCHET – Service Hépato-gastro-entérologie (Hôpital Jean Verdier)

Représentants des organismes de recherche

- Pr. Marie-Christophe BOISSIER – Service Rhumatologie (Hôpital Avicenne)
- Pr. Florence CYMBALISTA – U 978 et Service Hématologie biologique (Hôpital Avicenne)
- Pr. Serge HERCBERG – Directeur de l'U 557
- Mme Nadine VARIN-BLANK – Directeur de l'U 978

Périmètre hospitalo-universitaire constitué des établissements de santé associés à l'Université Versailles-Saint Quentin en Yvelines

PRÉSIDENT : (EN ATTENTE, PAS DE RETOUR À CE JOUR)

Représentants des établissements de santé

- Pr. Philippe AEGERTER - Responsable de l'URC Hôpitaux universitaires Paris Ile-de-France Ouest
- Pr. Pierre DENYS – Unité de Neuro-urologie (Hôpital Raymond Poincaré)
- Pr. Sébastien CZERNICHOW – Unité de Nutrition, métabolisme et obésité (Hôpital Ambroise Paré)
- Pr. David ORLIKOWSKI – Unité de ventilation à domicile – Service de réanimation – CIC-IT (Hôpital Raymond Poincaré)

Représentants de l'université

- Pr. Joël ANKRI – Représentant du Secteur Santé publique - Centre de Gérontologie (Hôpital Sainte Périne)
- Pr. Jean-Louis GAILLARD – Représentant du Secteur Biologie - Service de Microbiologie – Hygiène (Hôpital Ambroise Paré)
- Pr. François GIULIANO – Unité de Neuro-urologie (Hôpital Raymond Poincaré)
- Pr. Frédéric LOFASO – Président du Comité Scientifique de l'UFR des sciences de la Santé - Service de Physiologie – Explorations fonctionnelles (Hôpital Raymond Poincaré)

Représentants des organismes de recherche

- Pr. Didier BOUHASSIRA – Inserm U 987 - Centre d'évaluation et de traitement de la douleur (Hôpital Ambroise Paré)
- Pr. Maxime BREBAN – U 1016 Institut Cochin - Service de Rhumatologie (Hôpital Ambroise Paré)
- Pr. Didier GUILLEMOT – EA 4499 - Département Epidémiologie/santé publique (Hôpital Raymond Poincaré)
- Pr. Ziad MASSY – U 1088 - Service de Néphrologie (Hôpital Ambroise Paré)

Périmètre hospitalo-universitaire constitué des établissements de santé associés à l'Université Paris Descartes

(EN ATTENTE, PAS DE RETOUR À CE JOUR)

Représentants des établissements de santé

Représentants de l'université

Représentants des organismes de recherche

DHU

Départements Hospitalo-Universitaires

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 ;
- i***2B : 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 developping 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 LEBOYER – GH Hôpitaux universitaires Henri Mondor – Université Paris Est Créteil, Université Pierre et Marie Curie ;
- ***UNITY : Adressing Unmet Needs for Innovation in HepaTology and GastroenterologY*** – Dominique VALLA – GH Hôpitaux universitaires Paris Nord Val de Seine, Université Paris Diderot.

Composition du Comité de la Recherche en Matière Biomédicale et de Santé Publique du centre hospitalier et universitaire d'Ile-de-France

LISTE DES MEMBRES DU CRMBSP D'ILE-DE-FRANCE :

> Représentants désignés par le Directeur Général et le Président de la Commission Médicale d'Etablissement de l'AP-HP :

- **M. le Pr. Bertrand FONTAINE**
  Président du CRMBSP
  Vice-président « Recherche » du Directoire de l'AP-HP
  Directeur de l'IHU A-ICM
- **Mme le Pr. Sylvie BASTUJI-GARIN**
  Responsable de l'unité de recherche clinique (URC) - GH Hôpitaux universitaires Henri Mondor
- **M. le Pr. Jean-Charles DUCLOS-VALLEE**
  Service « centre hépato-biliaire » -
  Hôpital Paul Brousse – GH Hôpitaux universitaires Paris Sud
  Responsable du DHU « HEPATINOV »
- **M. le Pr. Jérôme LARGHERO**
  Responsable du Département de Biothérapie cellulaire et tissulaire – Coordonnateur du Centre d'Investigation Clinique intégré en biothérapies (CIC-BT) - GH Hôpitaux universitaires Saint Louis / Lariboisière / Fernand Widal

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

- **Mme le Pr. Annelise BENNACEUR-GRISCELLI**
  Université Paris Sud – Paris 11
- **M. le Pr. Marie-Christophe BOISSIER**
  Université Paris 13 Nord
- **M. le Pr. Didier GUILLEMOT**
  Université de Versailles Saint-Quentin en Yvelines (UVSQ)
  Président du CLRBS du périmètre hospitalo-universitaire associé à l'UVSQ
- **M. le Pr. Stefano MARULLO**
  Vice-président du Conseil Scientifique - Université Paris Descartes

> Représentants désignés par le Président - Directeur Général de l'Inserm :

- **Mme le Pr. Dominique COSTAGLIOLA**
  Directrice, Unité Inserm U 1136, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de santé publique – GH Hôpitaux universitaires Pitié Salpêtrière / Charles Foix
- **Mme le Pr. Geneviève DERUMEAUX**
  Service « Physiologie explorations fonctionnelles » – GH Hôpitaux universitaires Henri Mondor
  Co-responsable du DHU « Impact du vieillissement sur les pathologies cardio-vasculaires, respiratoires et du globule rouge - A-TVB »
- **M. le Pr. Philippe RAVAUD**
  Unité de recherche U 1153 – Epidémiologie et Statistique
  Directeur du centre « Cochrane – Français » - Hôpital Hôtel Dieu – GH Paris Centre
- **M. le Pr. Yazdan YAZDANPANAH**
  Unité Inserm U 1137 - Infection, Antimicrobiens, Modélisation, Evolution
  Chef de service « Maladies infectieuses et tropicales » - Hôpital Bichat - GH Hôpitaux universitaires Paris Nord Val-de-Seine

MEMBRES DU COMITÉ SIÉGEANT À TITRE CONSULTATIF :

> Représentants des universités :

- **Mme le Pr. Martine BAGOT**
  Université Paris Diderot
- **M. le Pr. Pierre WOLKENSTEIN**
  Université Paris Est Créteil
  Président du CLRBS du périmètre hospitalo-universitaire associé à l'université Paris Est Créteil

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

- **M. le Pr. Serge AMSELEM**
  Président du CLRBS du périmètre hospitalo-universitaire associé à l'université Pierre et Marie Curie
- **M. le Pr. Jean-François DELFRAISSY**
  Président du CLRBS du périmètre hospitalo-universitaire associé à l'université Paris Sud
- **M. le Pr. Gabriel STEG**
  Président du CLRBS du périmètre hospitalo-universitaire associé à l'université Paris Diderot
- **M. le Pr. Jean-Marc TRELUYER**
  Président du CLRBS du périmètre hospitalo-universitaire associé à l'université Paris Descartes
- **Mme Nadine VARIN-BLANK**
  Présidente du CLRBS du périmètre hospitalo-universitaire associé à l'université Paris 13 Nord

> Membres de la sous-commission « recherche » de la CME de l'AP-HP :

- **M. le Pr. Philippe RUSNIEWSKI**
  Président de la sous-commission « recherche » de la CME
- **M. le Pr. Marc DELPECH**
  Vice-président de la sous-commission « recherche » de la CME
  Ancien président du CRMBSP (2008 - 2010)

Abréviations

ABC	Antoine Béclère
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 equipements 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	Coordonnateurs d'études cliniques
CEDIT	Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques
CeNGEPS	Centre national de gestion des 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
CNEDiMTS	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
CRMBSP	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
DOMU	Direction de l'organisation médicale et des relations avec les universités
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 etudes en santé publique
EMA	European Medicines Agency
EMRC	Equipes mobiles de recherche clinique
EPRD	Etat des prévisions de recettes et de dépenses
EPST	Etablissement publique 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 fédératif de recherche
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
PRME	Programme de recherche médico-économique
PRT	Programme de recherches translationnelles
PSL	Pitié-Salpêtrière
PUI	Pharmacie à usage interieur
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	Villemin - Paul Doumer

Coordonnées des URC

Etablissements rattachés	Responsable / Adjoint	Secrétariat	Adresses
URC GH HÔPITAUX UNIVERSITAIRES PARIS NORD VAL-DE-SEINE			
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
URC GH HÔPITAUX UNIVERSITAIRES SAINT-LOUIS – LARIBOISIÈRE – FERNAND WIDAL			
Lariboisière - Fernand Widal Saint-Louis	Resp : Pr. Eric VICAUT eric.vicaut@lrb.aphp.fr Adjoint : Dr Béatrice MIQUEL beatrice.miquel@lrb.aphp.fr	Michèle AGOR Tél : 01 40 05 49 73 sec.urc@lrb.aphp.fr	Hôpital Fernand Widal Bâtiment François Rabelais 200 rue du Faubourg Saint-Denis 75010 PARIS
	Pr. Sylvie CHEVRET sylvie.chevret@univ-paris-diderot.fr	Sabrina DUBIEF Tél : 01 42 49 97 42 sec.dbim@paris7.jussieu.fr	Hôpital Saint-Louis – Pavillon Lailler Service du DBIM secteur bleu - porte 4 1 avenue Claude Vellefaux 75475 PARIS Cedex 10
URC HÔPITAUX UNIVERSITAIRES PARIS SUD			
Bicêtre Paul Brousse Antoine Béclère Centre Chirurgical Marie Lannelongue (hors AP-HP)	Resp : Pr. Xavier MARIETTE xavier.mariette@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
URC GH HÔPITAUX UNIVERSITAIRES HENRI MONDOR			
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 Pierre-André NATELLA pierre-andre.natella@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
URC GH HÔPITAUX UNIVERSITAIRES PARIS OUEST			
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	Tél : 01 56 09 20 00	Hôpital Européen Georges Pompidou 20-40 rue Leblanc 75908 PARIS Cedex 15
URC GH HÔPITAUX UNIVERSITAIRES PARIS ILE-DE-FRANCE OUEST			
Raymond Poincaré – Berck Ambroise Paré Hendaye - San Salvadour 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 Jacques ROPERS jacques.ropers@apr.aphp.fr	Tél : 01 49 09 56 68	Hôpital Ambroise Paré 9 avenue Charles de Gaulle 92100 BOULOGNE
URC GH HÔPITAL UNIVERSITAIRE NECKER - ENFANTS MALADES			
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
URC GH HÔPITAUX UNIVERSITAIRES PARIS CENTRE			
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 Hendy ABDOUL hendy.abdoul@cch.aphp.fr	Astrid ICHAI Tél : 01 58 41 28 84 secretariat.urc@cch.aphp.fr	Hôpital Cochin Port-Royal Site Tarnier 89 rue d'Assas 75006 PARIS
URC GH HÔPITAUX UNIVERSITAIRES EST PARISIEN			
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 Laurence BERARD laurence.berard@sat.aphp.fr Responsable financier et administratif : Valérie ROLLO valerie.rollo@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
URC GROUPE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE LA PITIÉ-SALPÊTRIÈRE – CHARLES FOIX			
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	Tél : 01 42 16 05 05	Hôpital de La Pitié-Salpêtrière Pavillon Mazarin 47-83 boulevard de l'hôpital 75013 PARIS
URC GH HÔPITAUX UNIVERSITAIRES PARIS-SEINE-SAINT-DENIS			
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
URC GH HÔPITAL UNIVERSITAIRE ROBERT DEBRÉ			
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

UNITES TRANSVERSALES THEMATIQUES S'ADRESSANT A L'ENSEMBLE DES INVESTIGATEURS D'ILE-DE-FRANCE

URC ECO – UNITE DE RECHERCHE CLINIQUE EN ECONOMIE DE LA SANTE		
Resp : Pr. Isabelle DURAND-ZALESKI isabelle.durand-zaleski@hmn.aphp.fr Adjoint : Dr Karine CHEVREUL karine.chevreul@urc-eco.fr	Marie GUNULLU Tél : 01 40 27 41 40 marie.gunullu@urc-eco.fr	Hôtel-Dieu Galerie B1 - 3ème étage 1 place du Parvis Notre-Dame 75004 PARIS
DEC DE L'AGEPS – DEPARTEMENT DES ESSAIS CLINIQUES		
Resp : Dr Annick TIBI annick.tibi@eps.aphp.fr Adjoint : Dr 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

Chiffres clefs

Leader de la promotion d'essais cliniques 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

- **928 projets** en cours en 2014, dont :
  - 603 recherches biomédicales
  - **101 projets de recherche internationaux**
- **168 nouveaux projets** démarrés en 2014
- **24 604 patients inclus** dans les projets de recherche interventionnelle promus ou gérés par l'AP-HP [1]

2. PROJETS DE RECHERCHE À PROMOTION INDUSTRIELLE

- **1 436 projets** actifs en 2014
  dont 465 phases I/II
- **346 nouveaux projets** démarrés en 2014
  dont 134 phases I/II
- **352 promoteurs** industriels différents
- **2 286 centres** investigateurs actifs en 2014

3. PROJETS DE RECHERCHE À PROMOTION ACADÉMIQUE [2]

- **669 projets** répertoriés comme actifs [3] par SIGREC en 2013
- **65 projets à promotion Inserm**
- **43 recherches à promotion ANRS**
- **60 promoteurs** académiques
- **1 652 centres** investigateurs actifs en 2014

> Soit plus de 3 033 projets de recherche, tous promoteurs confondus, en cours en 2014 au sein de l'AP-HP

4. RESSOURCES DU DRCD

- **Personnels**
  - **876 ETP** moyens annuels, dont :
    - **225** ETP moyens annuels, positionnés sur la structure pérenne du DRCD (97 ETP rattachés au DRCD-Siège et 128 ETP au DRCD-URC) ;
    - **573 ETP** moyens annuels, positionnés sur la structure non pérenne. Les professionnels non permanents sont principalement affectés, au sein des URC, à la réalisation des projets de recherche ;
    - **78 ETP** moyens annuels, **personnels médicaux**.
- **Budget**
  - 52 millions d'euros, dont plus de 21 millions d'euros pour les projets de recherche ;
  - DNA : 6,3 millions d'euros.

5. ENVIRONNEMENT « RECHERCHE » DE L'AP-HP

- 7 Universités associées
  - 7 Facultés de médecine
  - 2 Facultés de pharmacie
  - 2 Facultés d'odontologie
- 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) [4] :
- 12 centres de ressources biologiques (CRB) [5]
- 14 tumorothèques labellisées DGOS - INCA [6]
- 4 centres/réseaux thématique de recherche et de soins (CTRS/RTRS)
- 90 UMR tous organismes de recherche confondus (Inserm, CNRS, CEA, INRA)
- des plateformes techniques de recherche exceptionnelles (HEGP, Tenon, Cochin…)
- 18 contrats d'interface chercheurs (CICH et CHRT)

6. QUELQUES RÉSULTATS

Appels à projets 2014 :

- PHRC-N (programme hospitalier de recherche clinique national) : **31 projets retenus**, soit 35 % des projets retenus nationalement
- PHRC-I (interrégional) : **20 projets retenus**
- PHRC-K (cancer) : **10 projets retenus**, soit 23 % des projets retenus nationalement
- PREPS (programme de recherche sur la performance du système de soins) : **9 projets retenus**, soit 23 % des projets retenus nationalement
- PHRIP (programme hospitalier de recherche infirmière et paramédicale) : **9 projets retenus,** soit 32 % des projets retenus nationalement
- PRTS (programme de recherche translationnelle en santé [DGOS/ANR]) : **7 projets retenus,**
- PRT-K (programme de recherche translationnelle en cancérologie [DGOS/INCA]) : **7 projets retenus,**
- contrat de recherche clinique : 194 lettres d'intentions soumises, 21 lettres d'intentions retenues (délibérations en juillet 2014)

Appels à candidatures :

- postes d'accueil (AP-HP, Institut Pasteur, Ecole Polytechnique, CNRS, CEA, Ecole Nationale Supérieure Des Arts et Métiers (ENSAM), Université de Technologie de Compiègne (UTC), Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielle de la ville de Paris (ESPCI), Labex Biopsy) : **17 lauréats**
- doctorat « recherche infirmière » : **6 lauréats**
- doctorat « recherche sage-femme » : **3 lauréats**

Programmes de la Commission européenne :

8 nouveaux projets ont été signés dans le cadre du 7ème PCRD, dont 1 projet pour lequel l'AP-HP est coordinateur européen et 7 projets pour lesquels l'AP-HP est partenaire.

3 nouveaux projets ont été signés dans le cadre du programme IMI (Innovative Medicines Initiative) pour lesquels l'AP-HP est partenaire.

En 2014, ce sont donc 14 nouveaux projets qui ont donc été signés, pour un budget alloué par la commission européenne de plus de 3,2 millions d'euros.

Publications scientifiques

Plus de 9 300 publications scientifiques en 2014

Plus de 40% des publications hospitalières françaises, dont **48,3% de rang A ou B**

Plus de 33 886 publications scientifiques en 4 ans (2009-2012) [7]

940 collections biologiques dont 200 en recherches biomédicales et 540 à des fins scientifiques

Valorisation

- **790 portefeuilles internationaux de brevets actifs** en 2014, détenus en pleine ou copropriété avec les partenaires académiques ou industriels de l'AP-HP
- **81 molécules** issues de la R&D de l'établissement pharmaceutique de L'AP-HP (AGEPS) valorisables en tant que médicament orphelin ou à destination pédiatrique
- 153 savoir-faire et 99 logiciels protégés, 28 marques et 20 modèles
- 1 338 collaborations de recherche et partenariats et contrats d'accès à des résultats d'essais cliniques et des bases de données, dont 236 ouverts en 2014
- **218 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 26 licences signées en 2014
- **61 entreprises créées**, dont 1 en 2014, sur la base d'innovations issues des activités hospitalières et de recherche médicale de **l'ap-hp** et de ses partenaires académiques
- 485 nouvelles demandes de valorisation en 2014, dont 36 nouvelles demandes de brevets déposées, 236 nouveaux projets de partenariat de R&D, 11 nouveaux logiciels et savoir-faire protégés.

7. MERRI 2014

739,3 M€ alloués à l'AP-HP (25,5 % de l'enveloppe nationale) [8] :

- **Part fixe : 50,5 M€** (19,6 % de l'enveloppe nationale)
- **Part variable : 328,4 M€** (26,5 % de l'enveloppe nationale)
- **Part modulable : 360,4 M€** (25,8 % de l'enveloppe nationale), dont :
  - Publications scientifiques : 257,62 M€ (30,8 % de l'enveloppe nationale)
  - Enseignement : 72,49 M€ (19,9 % de l'enveloppe nationale)
  - Recherche clinique : 30,28 M€ (15,4 % de l'enveloppe nationale)

1. Patients inclus dans les projets de recherches biomédicales ou de recherches en soins courants (donc hors recherches non interventionnelles).
2. Projets à promotion CHR, CH, EPSM, ESPIC, CLCC, ANRS, INCa
3. Projets de recherche interventionnelle ayant inclus au moins un patient dans l'année.
4. 1 référent « recherche » et 1 référent « innovation » au sein des 12 pôles hospitalo-universitaires de biologie de l'AP-HP.
5. Dont 9 certifiés AFNOR norme NF S 96-900.
6. Dont 6 certifiées AFNOR norme N FS 96-900.
7. Publications scientifiques selon les critères DGOS-SIGAPS : Journal article, editorial review, publiés entre 2009 et 2012, export SIGAPS en 2013, pour l'allocation du financement MERRI 2014, part modulable, indicateur « publications scientifiques ».
8. Source : DGOS, 4ème circulaire tarifaire 2014.

Aux côtés des universités et des organismes de recherche, l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris doit se donner pour ambition de contribuer au développement d'une recherche de niveau international, en facilitant la création de passerelles avec le monde industriel.
Pour relever ce défi, 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'AP-HP 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 2013, 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 huit nouveaux Départements Hospitalo-universitaires (DHU) en début d'année. Parallèlement, il aura consolidé nos liens avec les établissements de santé de la région en soutenant l'action 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 accélérant la mise en place des essais 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. Dans une période où pèsent fortement les contraintes budgétaires, il est particulièrement important de préserver la capacité de recherche et d'innovation de notre institution : c'est tout l'enjeu du prochain plan stratégique.

Martin HIRSCH
Directeur Général

Les groupements inter-régionaux de recherche clinique et d'innovations (GIRCI), créés en 2012, se sont avérés extrêmement utiles et pertinents pour la réalisation de missions scientifiques pour lesquelles la mutualisation des moyens, en constituant une masse critique attractive et compétitive, permet d'offrir des compétences que peu de sites hospitaliers peuvent seuls développer.
Le GIRCI Ile-de-France a permis à de nombreux investigateurs et établissements franciliens, en fonction de leurs besoins, d'accéder à des compétences de méthodologistes, d'épidémio-généticiens, d'économistes de la santé, de qualiticiens, de personnels rompus à la pharmacovigilance et de juristes, issues de l'AP-HP, mais aussi d'autres établissements plus récemment dotés d'une délégation à la recherche clinique et à l'innovation (les Instituts Gustave Roussy et Curie, les CH Sainte-Anne et Versailles, ainsi que le CMC Foch). Ainsi le GIRCI participe activement au maintien de l'égalité des chances entre acteurs de santé dans le domaine de la recherche clinique et de la valorisation.
De multiples réseaux de collaboration et de groupes de travail opérationnels ont permis non seulement à des équipes émergentes de se former et de mettre en œuvre leurs projets, mais aussi à des projets franciliens d'envergure internationale de pouvoir terminer leurs inclusions, grâce à des compléments de financement.
L'intérêt partagé du GIRCI avec l'Agence Régionale de Santé (ARS) de donner une visibilité des travaux de recherche clinique ainsi qu'à la coordination francilienne a conduit à des domaines de coopération ciblés sur l'épidémiologie et la santé publique, l'évaluation médico-économique des stratégies thérapeutiques et l'évaluation des politiques de santé. Ce partenariat sera mis en œuvre à partir d'une convention entre le GIRCI et l'ARS.
Le GIRCI Ile-de-France a pour ambition de devenir « la maison francilienne de la recherche hospitalière » où chaque établissement pourra trouver les ressources techniques nécessaires à la mise en œuvre de ses projets.

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

La recherche constitue une mission de service public des établissements de santé[1].

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 prochain plan stratégique 2015 – 2019 de l'AP-HP.

Le Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD), rattaché à la Direction de l'Organisation Médicale et des relations avec les Universités (DOMU), est chargé de piloter les projets de recherche mis en oeuvre par l'AP-HP et de suivre l'ensemble des activités de recherche se déroulant au sein de l'institution :

- plus de 3 000 projets de recherche en cours, tous promoteurs confondus ;
- plus de 900 projets de recherche conduits par l'AP-HP, qui en assure la promotion et la gestion ;
- plus de 24 000 patients inclus dans les projets de recherche interventionnelle dont l'AP-HP est promoteur.

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 9 000 publications scientifiques en 2013, l'AP-HP représente plus de 40% des publications de l'ensemble des établissements hospitalo-universitaires de France.

Le DRCD assure par ailleurs le fonctionnement du Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation (GIRCI) d'Ile-de-France, et reçoit la mission d'animer 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.

L'action du DRCD a ainsi 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 Interrégionale de Recherche Clinique et d'Innovation d'Ile-de-France

Direction de l'Organisation Médicale et des relations avec les Universités
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

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

Appels à candidatures :
- postes d'accueil (AP-HP, Institut Pasteur, Ecole Polytechnique, CNRS, CEA, Ecole Nationale Supérieure Des Arts et Métiers (ENSAM), Université de Technologie de Compiègne (UTC), Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielle de la ville de Paris (ESPCI), Labex Biopsy) : **17 lauréats**
- doctorat « recherche infirmière » : **6 lauréats**
- doctorat « recherche sage-femme » : **3 lauréats**

Programmes de la Commission européenne :
8 nouveaux projets ont été signés dans le cadre du 7ème PCRD, dont 1 projet pour lequel l'AP-HP est coordinateur européen et 7 projets pour lesquels l'AP-HP est partenaire.

3 nouveaux projets ont été signés dans le cadre du programme IMI (Innovative Medicines Initiative) pour lesquels l'AP-HP est partenaire.

En 2014, ce sont donc 14 nouveaux projets qui ont donc été signés, pour un budget alloué par la commission européenne de plus de 3,2 millions d'euros.

Publications scientifiques

Plus de 9 300 publications scientifiques en 2014

Plus de 40% des publications hospitalières françaises, dont **48,3% de rang A ou B**

Plus de 33 886 publications scientifiques en 4 ans (2009-2012) [7]

940 collections biologiques dont 200 en recherches biomédicales et 540 à des fins scientifiques

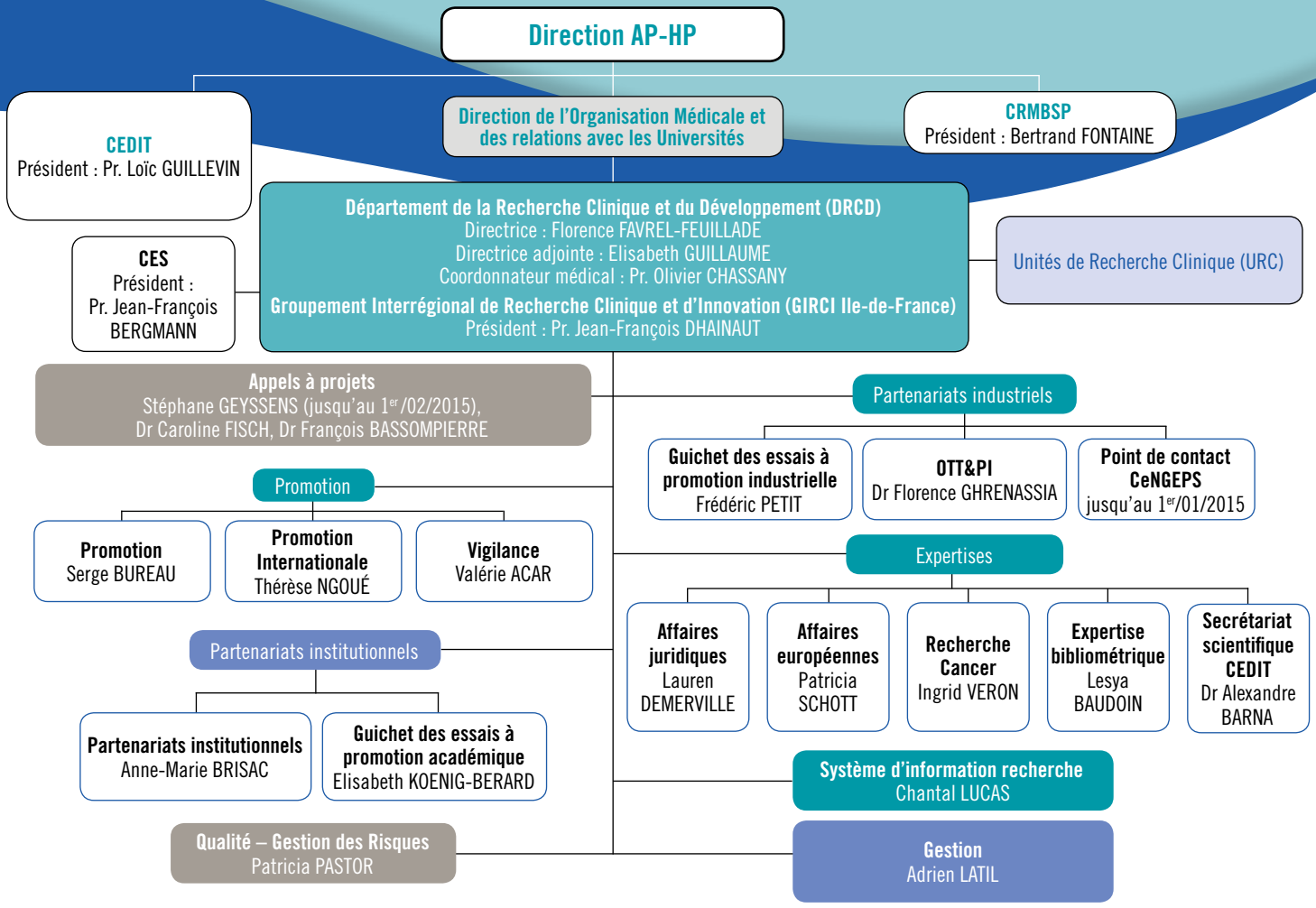
Valorisation
- **790 portefeuilles internationaux de brevets actifs** en 2014, détenus en pleine ou copropriété avec les partenaires académiques ou industriels de l'AP-HP
- **81 molécules** issues de la R&D de l'établissement pharmaceutique de L'AP-HP (AGEPS) valorisables en tant que médicament orphelin ou à destination pédiatrique
- 153 savoir-faire et 99 logiciels protégés, 28 marques et 20 modèles
- 1 338 collaborations de recherche et partenariats et contrats d'accès à des résultats d'essais cliniques et des bases de données, dont 236 ouverts en 2014
- **218 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 26 licences signées en 2014
- **61 entreprises créées**, dont 1 en 2014, sur la base d'innovations issues des activités hospitalières et de recherche médicale de **l'ap-hp** et de ses partenaires académiques
- 485 nouvelles demandes de valorisation en 2014, dont 36 nouvelles demandes de brevets déposées, 236 nouveaux projets de partenariat de R&D, 11 nouveaux logiciels et savoir-faire protégés.

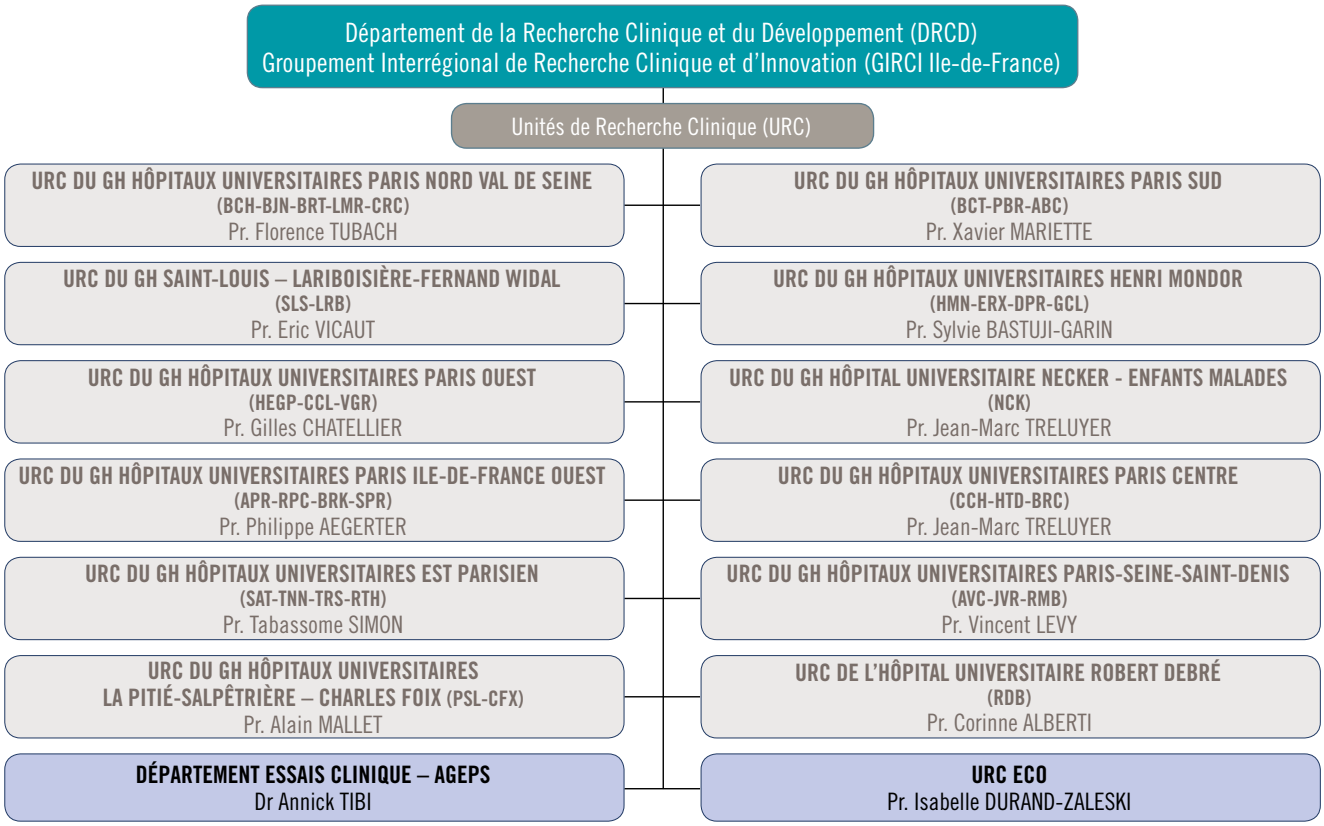
7. MERRI 2014

739,3 M€ alloués à l'AP-HP (25,5 % de l'enveloppe nationale) [8] :
- **Part fixe : 50,5 M€** (19,6 % de l'enveloppe nationale)
- **Part variable : 328,4 M€** (26,5 % de l'enveloppe nationale)
- **Part modulable : 360,4 M€** (25,8 % de l'enveloppe nationale), dont :
  - Publications scientifiques : 257,62 M€ (30,8 % de l'enveloppe nationale)
  - Enseignement : 72,49 M€ (19,9 % de l'enveloppe nationale)
  - Recherche clinique : 30,28 M€ (15,4 % de l'enveloppe nationale)

1. Patients inclus dans les projets de recherches biomédicales ou de recherches en soins courants (donc hors recherches non interventionnelles).
2. Projets à promotion CHR, CH, EPSM, ESPIC, CLCC, ANRS, INCa
3. Projets de recherche interventionnelle ayant inclus au moins un patient dans l'année.
4. 1 référent « recherche » et 1 référent « innovation » au sein des 12 pôles hospitalo-universitaires de biologie de l'AP-HP.
5. Dont 9 certifiés AFNOR norme NF S 96-900.
6. Dont 6 certifiées AFNOR norme N FS 96-900.
7. Publications scientifiques selon les critères DGOS-SIGAPS : Journal article, editorial review, publiés entre 2009 et 2012, export SIGAPS en 2013, pour l'allocation du financement MERRI 2014, part modulable, indicateur « publications scientifiques ».
8. Source : DGOS, 4ème circulaire tarifaire 2014.

Organigrammes





PREMIÈRE PARTIE

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

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

Pôle **Appels à projets**

Responsables : Stéphane GEYSSENS, Dr Caroline FISCH et Dr 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'Île-de-France et de l'AP-HP. Il s'agit tout particulièrement des appels à projets de recherche ministériels (PHRC, PRME, PREPS, PHRIP, PRT DGOS/INCa et ANR/DGOS) et institutionnels (ANSM, ANR). **Transmettre les dossiers soumis** par les investigateurs de l'AP-HP et des centres hospitaliers d'Île-de-France aux différents organismes concernés. **Communiquer les résultats** aux investigateurs de l'AP-HP et des établissements de santé membres du GIRCI Île-de-France.

> **Gérer le PHRC Interrégional (PHRC-I) :** évaluation scientifique de chaque dossier soumis par deux experts extérieurs et par deux rapporteurs (membres de la CES du GIRCI Île-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 Île-de-France.

> **Gérer les appels à projets et à candidatures internes :** contrats de recherche clinique (CRC), postes d'accueil AP-HP, Institut Pasteur, Ecole polytechnique, CNRS, CEA, Ecole nationale supérieure des arts et métiers, Université de technologie de Compiègne, Ecole supérieure de physique et de chimie industrielle de la ville de Paris , LabexBiopsy », appel à candidatures « doctorat recherche infirmière », appel à candidatures « doctorat recherche sage-femme »

> **Gérer la Commission d'expertise scientifique (CES) du GIRCI Île-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 3 700 évaluateurs (dont 58 % sont situés hors Île-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 (calendriers, 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 recherche sur la performance du système de soins (PREPS), Programme de recherche médico-économique (PRME), Programme de recherche translationnelle en santé (PRTS ANR/DGOS), Programme de recherche scientifique sur la sécurité d'emploi des produits de santé (ANSM), Programme de recherche générique (ANR), Contrat de recherche clinique (CRC), mise à jour du site internet ;

> Caroline FISCH : Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) national, interrégional et cancer, gestion de la CES ;

> François BASSOMPIERRE : contrats d'interface locaux , postes d'accueils « AP-HP, Institut Pasteur, Ecole polytechnique, CNRS, CEA, Ecole nationale supérieure des arts et métiers Université de technologie de Compiègne (UTC), Ecole supérieure de physique et de chimie industrielle de la ville de Paris LabexBiopsy », appel à candidatures « doctorat recherche sage-femme », appel à candidatures « doctorat recherche infirmière », Programme hospitalier de recherche infirmière et paramédicale (PHRIP).

> Marie-Agnès LEFEVRE et Sandrine MINZONI : assistantes.

Faits marquants en 2014

> Mise en œuvre de l'étape de pré-sélection sur lettre d'intention des appels à projets gérés par le DRCD (PHRC interrégional et CRC).

> Lancement de l'appel à candidatures contrats d'interfaces locaux AP-HP. Ces contrats sont destinés aux chercheurs et titulaires des grandes écoles d'ingénieurs partenaires du programme « Postes d'accueil » de l'AP-HP (Ecole Polytechnique, Ecole Nationale Supérieure d'Arts et Métiers, Université de Technologie de Compiègne, Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de la ville de Paris), des organismes de recherche (Inserm, CNRS,CEA, INRIA…), des universités associées à l'AP-HP et de l'Institut Pasteur, souhaitant proposer un projet de recherche translationnelle innovant, en interface avec les équipes hospitalières de l'AP-HP liées à des IHU et des DHU labellisés en Ile-de-France.

> Participation du pôle à l'organisation de la 3éme journée de la recherche infirmière et paramédicale de l'AP-HP (28 novembre 2014).

Dossiers prioritaires en 2015

> Établir des collaborations structurantes avec les DRCI nouvellement créées en Île-de-France afin de renforcer l'action interrégionale du pôle.

> Poursuivre la dématérialisation de la gestion des appels à projets en optimisant les outils bureautiques internes en lien avec le pôle Système d'information de la recherche (SIR).

> En lien avec le pôle SIR, créer un annuaire informatisé des experts et optimiser l'outil de gestion des appels à projets.

> En lien avec le pôle Qualité – Gestion des Risques, standardiser la gestion documentaire du pôle Appels à projets et l'intégrer dans l'outil de gestion électronique des documents (GED).

Mettre en place un dispositif de veille appels à projets /financements efficient au sein de l'AP-HP afin de transmettre aux chercheurs de l'AP-HP des informations précises et fléchées sur les différents appels à projets, bourses, cofinancements, propositions de partenariats etc., **ceci dès leurs dates de publication.** Les internes, les chefs de clinique assistants et les paramédicaux doivent être également destinataires des informations susceptibles de les intéresser. La transmission d'informations par courriel « à façon » adaptée aux thématiques de recherche de chaque chercheur de l'AP-HP devra être privilégiée. Ces thématiques seront identifiées au moyen de SIGAPS et sa file active de 14 000 chercheurs AP-HP (32 000 au total). Des encadrés et des conseils indiquant notamment quelles sont les structures publiques ou privées pouvant aider à la rédaction des réponses aux appels à projets devront également être transmis.

Ce dispositif pourra s'appuyer sur un espace dédié aux appels à projets et financements sur le site web du DRCD qui devra être développé prochainement et qui soit, d'une part le plus exhaustif possible, mis à jour idéalement de manière quotidienne, et, d'autre part, aisément consultable et « parlant » pour les chercheurs de l'AP-HP.

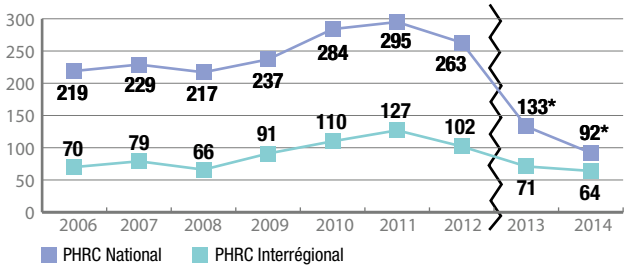
Chiffres clefs

EVOLUTION DU NOMBRE DE PROJETS DEPOSES DANS LE CADRE DES APPELS A PROJETS MINISTERIELS (CANCER ET HORS CANCER)

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013*	2014*
PHRC National	229	217	237	284	295	263	133	92
PHRC Interrégional	79	66	91	110	127	102	71	64
PSTIC / PRME	10	13	6	4	6	3	4	7
PREQHOS/PREPS	n/d	n/d	19	7	10	34	25	22
PHRIP	n/a	n/a	n/a	33	38	41	33	22

NB : pour les PHRC Cancer, les projets sont déposés après sélection sur lettres d'intention par l'Institut national du cancer (INCa) depuis 2009.

Evolution du nombre de PHRC déposés



*** Nombre de lettres d'intention retenues :**

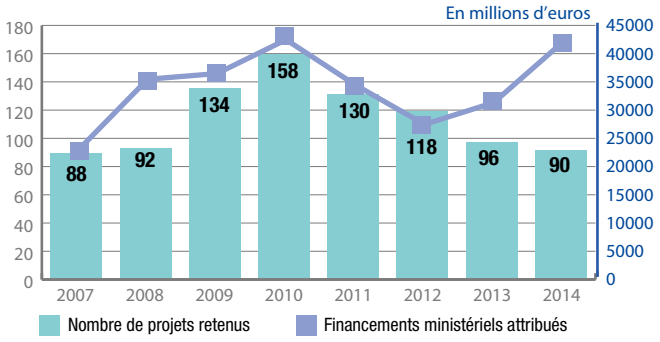
Depuis 2013, tous les appels à projets ministériels présentent une étape de présélection sur lettre d'intention (LI). Seuls sont désormais communiqués par la DGOS le nombre de LI retenues (et non le nombre de projets déposés).

L'évaluation scientifique des **64 dossiers** déposés dans le cadre du PHRC Interrégional 2014 a nécessité de solliciter **376 experts** au total dans un **délai de 10 semaines**, permettant d'obtenir **160 expertises**.

Appels à projets ministeriels 2014	Dossiers déposés	Projets retenus AP-HP	Projets retenus GIRCI Ile-de-France (dont AP-HP)	Ratio AP-HP Projets retenus / dossiers déposés	Nombre total de projets retenus au niveau national	Part relative de l'AP-HP	Montants prévisionnels alloués sous conditions d'avancement			Part relative de l'AP-HP
							AP-HP	GIRCI Ile-de-France (dont AP-HP)	National	
PHRC, dont :	237	41	49	17%	129	32%	21 324 653 €	26 136 543 €	72 491 023 €	29%
- PHRC national (PHRC-N)	149	31	33	21%	86	36%	17 157 085 €	18 720 123 €	52 210 914 €	33%
- PHRC cancer (PHRC-K)	88	10	16	11%	43	23%	4 167 568 €	7 416 420 €	20 280 109 €	21%
PHRC Interrégional (PHRC-I)	64	18	20	28%	ND	NA	4 525 000 €	475 000 €	ND	NA
PRME	29	1	1	3%	15	7%	1 406 367 €	1 406 367 €	18 814 047 €	7%
- PRME national (PRME-N)	20	1	1	5%	11	9%	1 406 367 €	1 406 367 €	17 837 737 €	8%
- PRME cancer (PRME-K)	9	0	0	0%	4	0%	0	0	976 310 €	0%
PREPS	61	9	12	15%	27	33%	2 184 194 €	2 935 337 €	12 996 647 €	17%
PHRIP	50	9	10	18%	28	32%	1 398 262 €	1 462 449 €	4 418 369 €	32%
PRT, dont :	0	15	19	0	40	0,38	0	0	0	0,38
- PRT-S	0	7	9	0	21	0,33	0	0	0	0,37
- PRT-K	0	8	10	0	19	0,42	0	0	0	0,38
TOTAL AAP Ministeriels	**0**	**96**	**124**	**0**	**218**	**0,44**	**0**	**0**	**0**	**0,28**

* : hors PHRC-I (données non disponibles (ND) le 30/04/15)
NA : non applicable

Evolution du nombre de projets AP-HP retenus parmi les appels à projets à financement ministériel et de leurs financements prévisionnels



En 2014, sur 214 projets retenus au niveau national par la DGOS (hors PHRC-I et PRT), 60 projets sont portés par un investigateur de l'AP-HP, soit 28%. En 2013, la DGOS avait financé au total 178 projets au niveau national, dont 59 portés par des investigateurs de l'AP-HP, soit 33%.

En 2014, la DGOS a retenu nationalement moins de projets que les années précédentes, mais le budget moyen est plus important. **Il s'agit cependant de budgets prévisionnels alloués désormais sous conditions d'avancement. Les projets qui n'iront pas à leur terme ne percevront donc pas l'intégralité des crédits initialement prévus.**

RESULTATS AUX APPELS A CANDIDATURES ET APPELS A PROJETS 2014

1 - Résultats aux appels à projets ministériels 2014 :

Dans le cadre des appels à projets ministériels 2014, 108 projets de recherche émanant des établissements du GIRCI d'Île-de-France sont financés pour un montant global de **41,6 M€**, dont 90 projets sont promus ou gérés par l'AP-HP.

2 - Résultats aux appels à projets internes :

> Contrat de recherche clinique (CRC) :

La CES a présélectionné 58 des 194 lettres d'intention soumises dans le cadre du CRC 2013. Au total, 36 dossiers ont été financés pour un montant total de 2 034 947 € :

- 12 nouveaux projets de recherche pour un montant de 982 947 € ;
- 24 compléments de financement pour des recherches promues par l'AP-HP, pour un montant de 1 052 000 €.

3 - Résultats aux appels à candidatures

> Contrats d'Interface Locaux AP-HP

- 52 candidatures déposées
- 25 candidatures présélectionnées sur dossiers
- 18 lauréats sélectionnés après auditions

> Postes d'accueil

24 candidats, 17 lauréats dont 9 renouvellements

> Doctorat Recherche infirmière

9 candidats, 6 lauréats dont 5 renouvellements

> Doctorat Recherche sage-femme

6 candidats, 3 lauréats dont 2 renouvellements

Liste des 51 membres de la Commission d'expertise scientifique (CES) du GIRCI Île-de-France

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

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

NB : les noms en gras sont les membres du bureau de la CES.

Pôle **Promotion**

Responsable : Serge BUREAU
Localisation : Hôpital Saint-Louis

MISSIONS

Les missions et l'expertise du pôle Promotion consistent en la mise en œuvre et le suivi de projets de recherche clinique portés par des médecins de l'AP-HP dont l'institution est promoteur, au sens des articles L.1121-1er et suivants du Code de la santé publique. Le pôle veille au bon déroulement des études dans le respect des droits et de la sécurité des patients ainsi que 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.

Le portefeuille moyen d'un chef de projet (CP) est de 34 études, incluant des recherches interventionnelles (recherches biomédicales - médicaments, dispositifs médicaux, hors produits de santé - et recherches en soins courants) et des recherches non interventionnelles (collections biologiques, recherches observationnelles ou sur données).

Les chefs de projets du pôle, dont certains sont 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).

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 pharmacovigilance (en collaboration avec le pôle Vigilance),
- en termes financiers avec le respect du budget prévisionnel (collaboration avec le pôle Gestion), la sollicitation des tranches de financement et un ajustement des dépenses en fonction des besoins et des tranches déjà perçues.

> 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 les pôles 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 et son expertise, 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. De nombreuses interactions externes au DRCD sont aussi nécessaires à la mise en œuvre d'un projet de recherche : investigateurs, responsables, scientifiques, laboratoires pharmaceutiques, CH et CHU régionaux, ESPIC, cliniques privées, associations, EPST, pharmacies hospitalières.

PRÉSENTATION

La coordination médicale du pôle Promotion est assurée par le professeur Olivier CHASSANY.

La coordination est assurée par Serge BUREAU.

Le pôle Promotion bénéficie d'un secrétariat assuré par Laurence COHEN-TANUGI.

A la fin de l'année 2014, le pôle est constitué de **28 chefs de projets**, secondés de **6 chefs de projets assistants**, qui prennent en charge 928 études actives dont l'AP-HP est promoteur ou gestionnaire.

Depuis 2009, les chefs de projets et chefs de projets assistants 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	Tiavina ANDRIANAIVOMAHEFA
Génétique • Développement	Christophe AUCAN Shohreh AZIMI	
Cancer	Isabelle BRINDEL Zakia IDIR Coralie VILLERET	Marc LEGRAND
Maladies infectieuses	Cécile KEDZIA Fadila AMERALI	
Médecine interne	Myriem CARRIER Aurélie GUIMFACK Yannick VACHER Saliha DJANE Christine LANAU	Tiavina ANDRIANAIVOMAHEFA
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	Charlotte MAILHAT Pauline CAVELIER Ludovic DYEN Didier BOUTON Stéphanie LEHAIN-DIOSZEGHY Damien VANHOYE	
Projets hors appels d'offres	En fonction du projet	
Correspondant Système d'Information	Vincent AKIKI	

Déroulement d'une recherche au pôle Promotion

Phase d'instruction — **Phase de déroulement de la recherche** — **Phase de clôture de la recherche**

Préparation / Instruction – **Projet autorisé** – **Ouverture des centres** – **Inclusions Suivi** – **Clôture des centres** – **Analyse données** – **Publication Brevet**

- **Expertise**
  - > **réglementaire : catégorie (RBM, RSC, RNI) typologie (médicament, HPS, DM)**
  - > **faisabilité : budget, PDS, inclusions, contrat**
  - > **Risque de l'étude**
- **Contribution à l'organisation du déroulement de la recherche**
- **Validation et/ou préparation des documents de la recherche**
- **Demande des autorisations réglementaires**

Documents

- Techniques (protocole, NIFC, eCRF…)
- De vigilance (Grille EIG,…)
- Organisationnels (circuits pharma…)
- Financiers (grille budgétaire…)
- Administratifs (courriers centres, contrats…)
- Règlementaires (dossiers ANSM, CPP…)
- Autorisation de démarrage

- **Démarrage de la recherche**
- **Suivi de la réalisation de l'essai (recrutement des patients, traitements)**
- **Suivi de la sécurité et du respect des droits des patients**

- Déclaration d'assurance
  Finalisation et signature des contrats centres
- Envoi courriers centres (investigateurs, directeurs, pharmaciens…)
- Déclaration de début de recherche (ANSM, CPP, assurance)
- En cas de modification du protocole
  > Demande d'amendements
  > Dossiers ANSM, CPP
- Suivi du déroulement de la recherche
  > Rythme des inclusions
  > Sécurité des patients (EIG)
  > Réglementaire : non conformités et déviations
  > Budgétaire

- **Fermeture administrative et réglementaire de la recherche**

- Déclaration de fin de recherche aux autorités réglementaires et à l'assurance
- Suivi fermeture centres et pharmacies
- Courriers de fermeture centres (investigateurs, directeurs, pharmaciens…)
- Envoi résumé et/ou rapport final à l'ANSM
- Classement et archivage des documents (consentements, protocole…)

Faits marquants en 2014

Poursuite de l'adaptation du pôle Promotion aux nouvelles contraintes imposées par les nouvelles modalités de financement des appels à projets ministériels

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

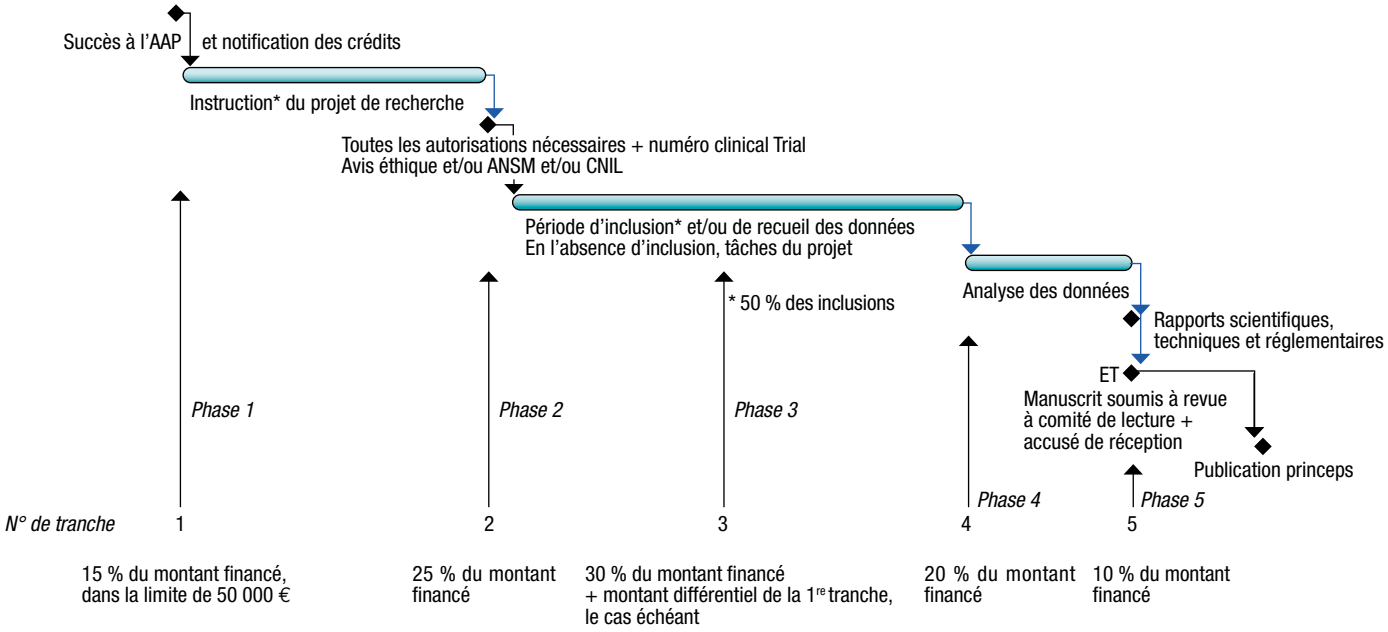
Le déroulement d'un projet est désormais découpé en 5 phases associées à 5 tranches de financement (contre 4 voire 3 antérieurement selon les types de projets).

Le versement de la tranche N+1 est de plus dorénavant conditionné par la production des éléments qui finalisent la phase N.

C'est au représentant légal de l'établissement de santé, du GCS, de la maison de santé ou du centre de santé coordonnateur du projet ou à son représentant dûment habilité de fournir ces éléments à la DGOS ou à l'INCa.

Le versement effectif de la tranche de financement, sous réserve de la validation des éléments de suivi par la DGOS ou l'INCa, intervient lors de la parution de la circulaire tarifaire suivante (usuellement 3 circulaires par an : mars, octobre, décembre).

Schéma de déroulement et de financement des projets à dotation ministérielles (Applicable à tous les types de projets DGOS depuis 2013)



* instruction du projet : préparation et validation de tout document nécessaire au bon déroulement du projet, des circuits nécessaires à sa bonne organisation - circuit patients, imagerie, biologie, données, médicaments, etc., actions en vue de l'obtention des avis réglementaires...

Les conséquences pour les recherches et le pôle sont multiples :

1 - Les études qui ont du mal à se mettre en place ou à recruter seront de fait arrêtées faute de budget. Désormais, la 3e tranche de financement (correspondant au versement de 30% du budget) est conditionnée par l'inclusion de 50% des patients tels que prévu par le protocole soumis lors de l'appel à projets.

2 - Le travail en amont de l'instruction avec les différents pôles du DRCD, les URC et les investigateurs est primordial pour parfaire la faisabilité des projets avant l'instruction règlementaire.

3 - Le contrôle précis et régulier des taux d'inclusions sera intensifié afin d'anticiper avec les investigateurs et les URC les défauts d'inclusions et de proposer rapidement des solutions de façon à finir les études dans les temps et avec le budget disponible.

4 - Une procédure interne de remontée des données exigée par la DGOS sera mise en place pour justifier de l'avancement des projets et permettre ainsi, dans les meilleurs délais, le versement des tranches de financement complémentaires.

PRISE EN COMPTE DES CONCLUSIONS DE L'ENQUETE DE LA SOUS-COMMISSION « RECHERCHE » DE LA COMMISSION MEDICALE D'ETABLISSEMENT (CME)

Il est impératif pour le DRCD (siège et URC) d'accélérer le délai d'instruction réglementaire des études de recherche clinique pour :

- s'adapter aux nouvelles règles ministérielles (20% du financement à la fin de l'instruction) ;
- répondre aux remarques des investigateurs (conclusions de l'enquête de la sous-commission de la CME.

Les analyses de faisabilité interne au DRCD-Siège des 68 projets lauréats des appels à projets 2013 se sont déroulées durant le mois de janvier 2014. L'objectif de ces réunions est d'analyser la faisabilité du projet, d'identifier les écueils en termes de potentiel de recrutement des patients, de difficultés pour les contrats de collaboration, de sous financements éventuels, ou bien d'approvisionnement en médicaments / placebos. A l'issue de ces réunions un compte rendu complet a été adressé aux investigateurs coordonnateurs et aux URC concernées.

Le calendrier des réunions de fin d'instruction (ou réunions tripartites) a été accéléré et 80% d'entre elles ont eu lieu avant fin Avril 2014. Ces réunions regroupent, le porteur du projet, le chef de projet du DRCD, le pôle Gestion, l'URC, et si nécessaire le pôle Vigilance, le pôle Affaires juridiques, l'OTT&PI

et l'AGEPS. Leur objectif est d'apporter les réponses aux questions posées lors des réunions de faisabilité, statuer sur les solutions, donner le coup d'envoi pour le dépôt des dossiers règlementaires aux autorités compétentes qui ont chacune leur délai incompressible propre.

Cette accélération du délai d'instruction a permis un démarrage dans l'année pour certains projets ayant bénéficié d'un appel à projet 2013 et globalement un gain de plusieurs mois sur l'instruction des nouveaux projets de recherche.

DEMARCHE QUALITE, ANALYSE DES PROCESSUS ET MISE EN PLACE DE LA GESTION ELECTRONIQUE DE DOCUMENTS (GED)

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 a 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.

Dossiers prioritaires en 2015

CLOTURE DES ETUDES ET ARCHIVAGE

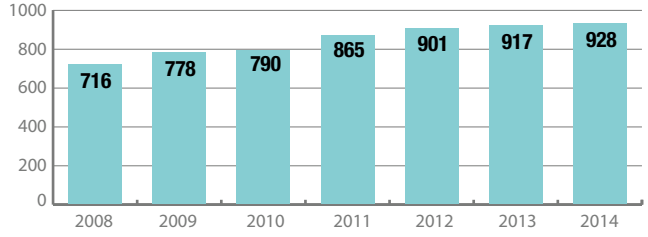
Poursuite de l'effort entrepris pour clôturer les études pour lesquelles le suivi des patients et le monitoring sont terminés mais dont certains documents réglementaires ou administratifs n'ont pas été transmis au pôle Promotion. Ce travail nécessite la collaboration de l'ensemble des structures du DRCD (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 et l'ensemble des consentements.

ARRET DES ETUDES EN DEFAUT D'INCLUSION

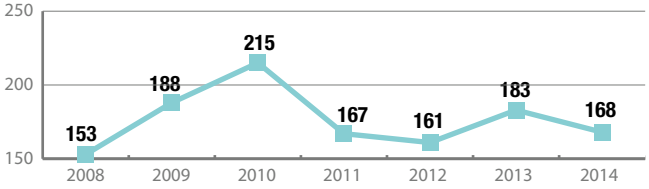
Nombre d'études sont en défaut d'inclusion, c'est-à-dire présentant un retard conséquent sur le nombre prévisionnel de patients devant participer à la recherche. Les causes de ces retards sont analysés conjointement avec l'investigateur-coordonnateur et les URC afin d'engager des actions correctrices. 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.

Chiffres clefs 2014

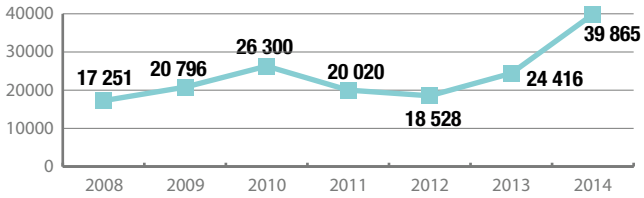
Evolution du nombre de projets de recherche à promotion ou gestion AP-HP depuis 2008 jusqu'en 2014



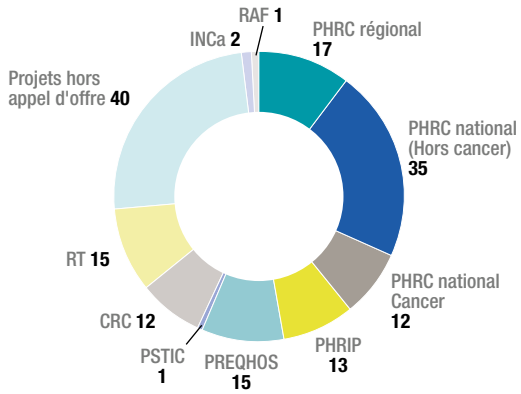
Evolution du nombre de nouveaux projets promus ou gérés par le DRCD depuis 2008 jusqu'en 2014



Evolution du nombre de patients inclus dans les projets de recherches interventionnelles depuis 2008 jusqu'en 2014

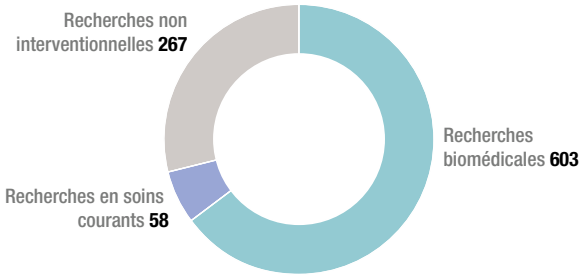


Nombre de nouveaux projets promus ou gérés par le DRCD en 2014

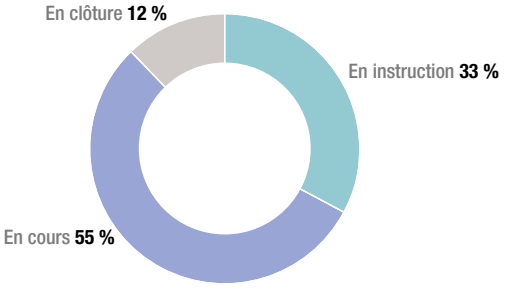


Légende :
PHRC : programme hospitalier de recherche clinique
CRC : contrat d'initiation à la recherche clinique
PHRIP : Programme hospitalier de recherche infirmière et paramédicale
PHRQ : programme de recherche en qualité hospitalière
RT : Recherches Translationnelles
STIC : soutien aux techniques innovantes et coûteuses
RAF : recette affectée

Répartition des projets de recherche à promotion ou gestion AP-HP en 2014 selon le type de recherche



Etat d'avancement des projets de recherche à promotion ou gestion AP-HP en 2014



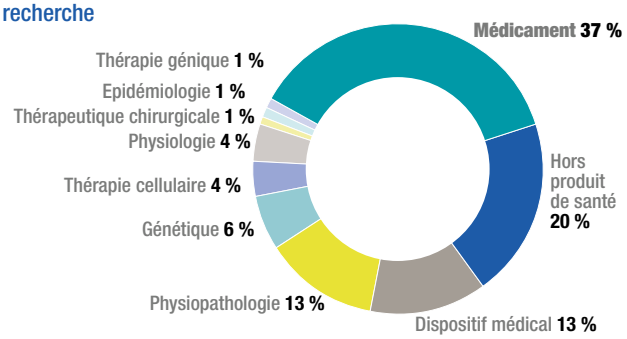
Au 31/12/2014, 928 études étaient gérées ou promues par le DRCD et 51 386 patients ont été inclus dans ces recherches au cours de l'année 2014. La majorité (71%) sont des recherches interventionnelles (RBM ou SC).

Parmi ces projets, 55% incluent et/ou suivent des patients (« projets en cours ») ; 33% sont en cours de préparation du dossier technico-réglementaire (« en instruction ») ; 12% sont en cours de fermeture (clôture des centres investigateurs ou analyse statistiques des données) (« en clôture »).

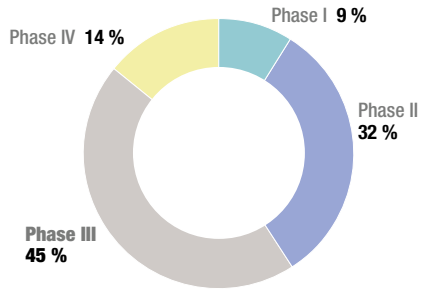
Point sur l'état d'avancement des PHRC en cours en 2014

	PHRC-N	PHRC-I	PHRC-K
En instruction	73	38	25
En cours	196	74	44
En clôture	47	20	7
TOTAL	**316**	**132**	**76**

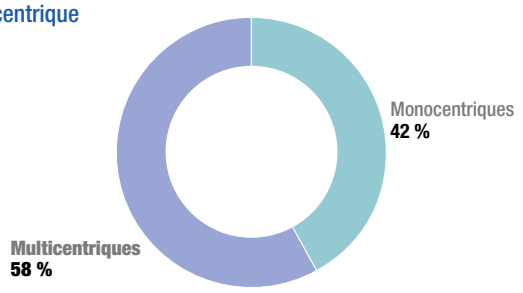
Répartition des projets de recherche en cours en 2014 par type de recherche



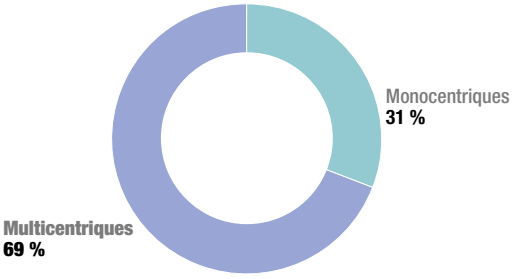
Répartition des projets de recherche sur le médicament en cours en 2014 par phase de recherche



Répartition des projets de recherche en cours en 2014 mono ou multicentrique

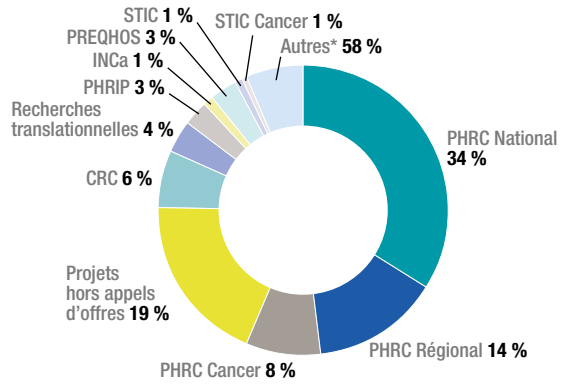


Répartition des projets de recherche biomédicale (RBM) en cours en 2014 mono ou multicentrique



Une majorité des essais du DRCD sont des essais multicentriques, notamment les RBM dont 74% comprennent plusieurs centres investigateurs.

Répartition des projets de recherche en cours en 2014 par type de financement



* Autres : AP-HP/Pasteur ; Booster d'Innovation ; Recherche sur la Recherche ; Appel à projet « Soins Courants » ; Fonds d'amorçage de biothérapie.

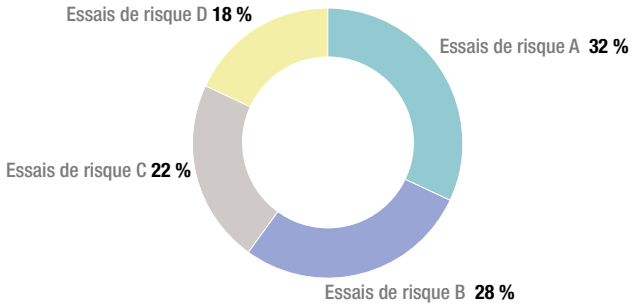
Répartition des projets de recherche en cours en 2014 par thématique de recherche (1ère thématique affectée)

- Neurologie 7%
- Endocrinologie, Métabolisme, Diabétologie et Nutrition 6,7%
- Hépato Gastro Entérologie 5,1%
- Cardiologie et Pathologies Vasculaires 5,1%
- Hématologie 5,0%
- Gynécologie Obstétrique 4,8%
- Pédiatrie 4,3%
- Réanimation médicale 3,8%
- Oncologie 3,7%
- Psychiatrie 3,4%
- Anesthésie Réanimation Chirurgicale 3,2%
- Néphrologie 3,1%
- Médecine Interne 3,0%
- Pneumologie Allergologie 2,9%
- Médecine Physique et Réadaptation/ Rééducation 2,7%
- Rhumatologie 2,6%
- Chirurgie 2,5%
- Génétique 2,3%
- Bactériologie, Virologie, Microbiologie, Hygiène 2,0%
- Gérontologie 1,9%
- Radiologie et Imagerie Médicale 2,0%
- Santé Publique, Epidémiologie 1,9%
- Dermatologie 1,9%
- Immunologie 1,9%
- Biothérapies 1,9%
- Maladies Infectieuses et Tropicales 1,7%
- Gériatrie Gérontologie 1,7%
- Urgences 1,7%
- Pharmacologie 1,2%
- Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale, Odontologie 1,2%
- Neurochirurgie 1,0%
- Explorations Fonctionnelles et Physiologie 1,0%
- Médecine de la Reproduction - CECOS - Andrologie 1,0%
- Médecine Nucléaire et Biophysique 1,0%
- ORL et Chirurgie Cervico Faciale 0,9%
- Toxicomanie et Addictologie 0,8%
- Ophtalmologie 0,6%
- Néonatalogie 0,5%
- Urologie 0,5%
- Orthopédie et Traumatologie 0,4%
- Soins Palliatifs 0,4%
- Douleurs 0,3%
- Biostatistique et Informatique Médicale 0,3%
- (vide) 0,3%
- Anatomopathologie 0,2%
- Histologie, Embryologie et Cytogénétique 0,1%
- Epidémiologie 0,1%
- Biochimie et Biologie 0,1%

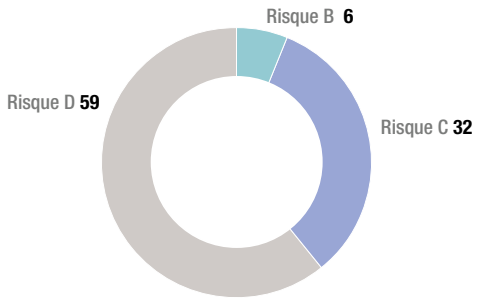
Méthodologie des projets de recherche en cours en 2014 (recherche biomédicales et recherches en soins courants

Essais	Nombre
Contrôlés randomisés	303
→ Contrôlés randomisés avec placebo	57

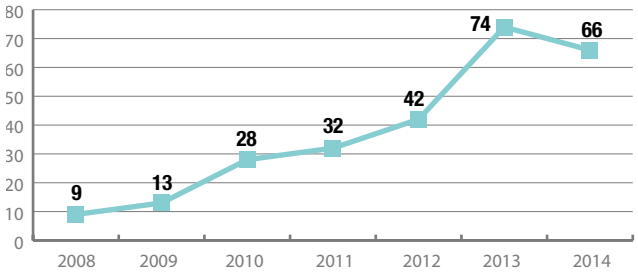
Répartition des projets de recherche en cours en 2014 selon la classification du risque



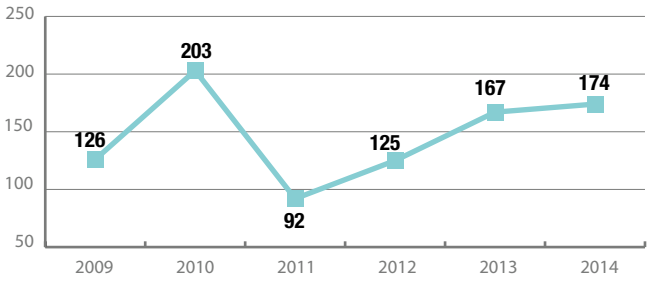
Nombre de projets de recherche biomédicale en cours en 2014 avec *DSMB* (*Data Safety Monitoring Board* : Comité de surveillance interdépendant [CSI])



Evolution du nombre de réunions de *DSMB*



Nombre d'essais clôturés :



Activité réglementaire

	Soumission 2014	Proportion d'études avec une (MS)
ANSM	76	21%
CPP	114	10%

En 2014, 76 et 114 études ont été soumises respectivement à l'ANSM et au CPP. Parmi ces recherches, 21% (ANSM) et 10% (CPP) ont nécessité une demande de modification substantielle (MS) la même année auprès de l'autorité concernée.

	Autorisation et avis en 2014	avec 1er inclus en 2014
ANSM + CPP	79	21

79 études ont été autorisées par les 2 autorités compétentes en 2014, dont 21 (27 %) ont inclus le 1er patient la même année.

Pôle **Promotion internationale**

Responsables : 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 Heath (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 international comme promoteur institutionnel.

Le pôle Promotion internationale est sous la responsabilité de Thérèse NGOUÉ, Pharmacien, Chargée de Mission, dont le rôle est :
- De coordonner et d'organiser l'activité de l'équipe ;
- D'assurer des missions d'expertises auprès :
  - Du pôle Affaires Européennes, des URC et des investigateurs dans le montage des protocoles européens et internationaux;
  - Des équipes projets du DRCD pour la prise de promotion d'un protocole à l'international.
- D'assurer l'encadrement des Chefs de Projets du pôle :
  - Philippe GALLULA ;
  - Eunice NUBRET ;
  - Emmanuelle de MAGONDEAU ;
  - Cathia TOROMANOFF.

Les Chefs de Projets assurent la prise en charge des projets internationaux issus :
- Des appels à projets ministériels : Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) national et interrégional, appels à projets DGOS-INCa,… ;
- Des appels à projets européens : Programme cadre de recherche et de développement (PCRD), programme de santé publique (DG Sanco),… ;
- 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.

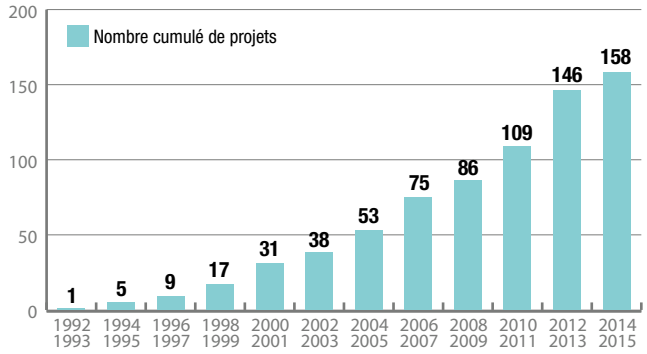
L'instruction et le suivi d'un protocole à l'échelle internationale présente un certain nombre de contraintes et de spécificités, en particulier :

- **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 évènements 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 évènements indésirables graves sur un site déterminé.

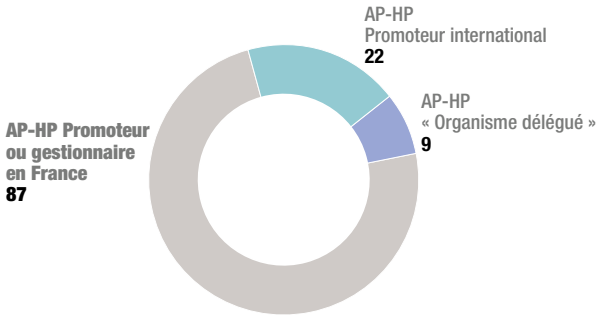
- **Pharmaceutique :** la distribution des produits pharmaceutiques est réalisée dans les pharmacies locales de chaque pays, soit directement par les laboratoires pharmaceutiques concernés, soit par des sociétés prestataires de services.
- **Qualité :** le respect des normes et des référentiels internationaux 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 2014

Evolution de la gestion de projets internationaux au DRCD (Période 1992-2014)

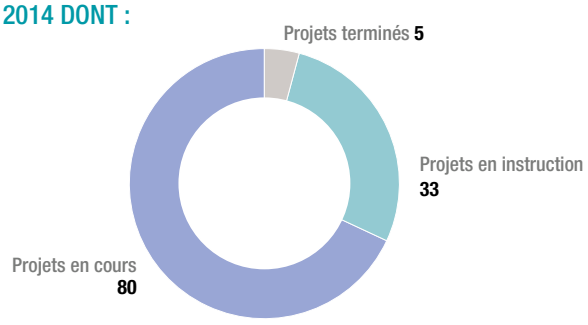


- **87 projets « AP-HP Promoteur ou gestionnaire uniquement pour la France (Co-promotion) » :** dans ces projets, il y a un promoteur par pays d'une recherche se déroulant simultanément dans plusieurs pays.



Chiffres clefs 2014

> 118 PROTOCOLES INTERNATIONAUX ACTIFS AU DRCD EN 2014 DONT :



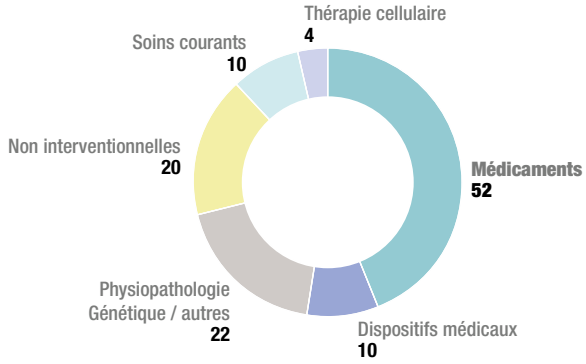
> STATUT DE L'AP-HP DANS LE CADRE DE CES PROTOCOLES INTERNATIONAUX :

- **22 projets « AP-HP Promoteur international » :** dans ces projets, l'AP-HP est promoteur unique pour tous les pays concernés par la recherche ;
- **9 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…) ;

> REPARTITION DES 118 PROTOCOLES INTERNATIONAUX SELON LES TYPES DE RECHERCHES :

- 88 recherches biomédicales, dont :
  - 52 médicaments ;
  - 4 thérapies cellulaires ;
  - 10 dispositifs médicaux ;
  - 22 physiopathologie / génétique / autres.
- 20 recherches non-interventionnelles ;
- 10 recherches en soins courants.

118 projets internationaux suivis en 2014



Pôle **Vigilance**

Responsable : Valérie ACAR
Responsable Adjoint : Hélène BROCVIELLE
Localisation : Hôpital Saint-Louis

MISSIONS

> Evaluer :

- tous les événements indésirables graves[1] (EIG) rapportés par les investigateurs et survenant au cours des recherches biomédicales (RBM) dont l'AP-HP est promoteur (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[2] graves.

> Déclarer, pour les recherches biomédicales portant sur un médicament, dans les délais réglementaires, les effets indésirables graves inattendus :

- à Eudravigilance (base européenne de pharmacovigilance centralisant les EIG, issus de la notification spontanée et les effets indésirables graves inattendus provenant des essais cliniques interventionnels portant sur un médicament) ;
- aux Autorités Compétentes des pays dans lesquels se déroule la recherche (ANSM pour la France) ainsi qu'aux comités de protection des personnes (CPP).

> Déclarer, dans les délais réglementaires, aux autorités compétentes ainsi qu'aux CPP, pour les RBM portant sur un dispositif médical (DM) les EIG 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'aux CPP, pour les autres types de RBM (hors produit de santé, etc.), les effets indésirables graves 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'EIG reçus : réception, numérisation, enregistrement dans un logiciel de gestion des données de vigilance, archivage.

> Rédiger à l'attention des autorités compétentes et des CPP, un **DSUR**[3] ***(« Development Safety Update Report »)*** pour les RBM portant sur un médicament ou un **rapport annuel de sécurité (RAS)**[4] pour toute autre RBM.

> Exercer une veille sur les alertes de vigilance effectuées par les autorités compétentes.

> Répondre à toute question relative à la vigilance des RBM.

> Participer à la formation du personnel, à la démarche qualité du DRCD-Siège et aux réseaux de vigilance.

PRÉSENTATION

Le pôle Vigilance est composé d'une équipe pluridisciplinaire répartie sur trois fonctions « métier » :

- Les gestionnaires d'études cliniques (GEC) assurent la traçabilité de la réception des formulaires de notification des EIG et leur distribution au gestionnaire de données de vigilance en charge du suivi de la recherche ; ils envoient les déclarations (initiale et suivi(s)) et les RAS/DSUR aux autorités compétentes et assurent le classement des documents ;
- Les gestionnaires de données de vigilance (GDD) prennent en charge l'enregistrement des EIG dans le logiciel de gestion des données de vigilance, le codage des EIG selon le dictionnaire MedDRA *(« Medical Dictionary for Regulatory Activities »)*, la rédaction des narratifs et la gestion des demandes d'informations complémentaires destinées à l'investigateur ;
- Les évaluateurs en vigilance (médecins et pharmaciens) évaluent la gravité de l'événement indésirable, le lien de causalité de l'EIG avec la recherche et son caractère attendu ou inattendu ; ils assurent le cas échéant sa déclaration aux autorités compétentes. Pour chaque RBM, ils rédigent un RAS/DSUR qui nécessite la revue de tous les EIG notifiés par les investigateurs, des alertes de vigilance émanant des autorités compétentes et des modifications substantielles ayant un impact sur la sécurité.

Au 31 décembre 2014, le pôle est composé de 21 personnes, incluant le responsable du pôle. L'effectif est réparti de la manière suivante :
- 9 ETP pour les évaluateurs en vigilance (pharmaciens ou médecins) ;
- 8 ETP pour le personnel en charge de la gestion et de la saisie des données de vigilance (ayant le statut d'ARC ou de chef de projet) ;
- 2 ETP pour le secteur en charge du classement centralisé et de la transmission aux autorités compétentes des déclarations d'EIG et des RAS/DSUR (1 agent administratif et 1 ARC junior).
- 1 coordonnateur Qualité qui est dédié à la rédaction et à la révision des procédures opératoires standardisées du pôle Vigilance en conformité avec la démarche Qualité du pôle Qualité et Gestion des Risques du DRCD-Siège.

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

1. Evénement 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 importants ou durables, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale.
2. Effet indésirable = tout événement indésirable dû à la recherche.
3. DSUR = format standard des rapports annuels de développement et de sécurité des essais cliniques portant sur des médicaments dans les zones ICH (Europe, USA et Japon).
4. Rapport annuel de sécurité (RAS) = 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.

Faits marquants en 2014

- Mise en place de trois plateformes en septembre 2014, avec trois équipes dédiées, chacune étant gérée par un coordonnateur. La première composée de 6 évaluateurs et de 5 GDD prend en charge la gestion en temps réel des EIG. La seconde plateforme composée de 2 GEC est dédiée au circuit de signature des déclarations auprès des autorités compétentes et au classement. Enfin, la troisième plateforme composée de 3 évaluateurs et de 3 GDD est dédiée à la gestion en temps différé des EIG (rédaction des RAS/DSUR) et à l'expertise de la vigilance de nouvelles RBM ;
- Mise en place d'un outil de planification de la rédaction des RAS/DSUR et d'une procédure pour la préparation et l'élaboration de ces rapports ;
- Attribution du marché pour le logiciel de gestion des données de vigilance Safety Easy® le 29/07/2014 (collaboration entre le pôle Vigilance et le pôle Système d'Information de la Recherche). Ce nouveau logiciel, plus ergonomique, adapté à la recherche clinique prend en compte les typologies réglementaires des recherches (médicament, dispositif médical, hors produit de santé, biovigilance). La validation du logiciel comporte plusieurs étapes (gestion d'un système documentaire, rédaction et mise à jour de procédures / modes opératoires / documents qualité) :
  - le plan de validation,
  - l'analyse des risques,
  - le protocole de qualification avec l'exécution de 3 scripts de tests,
  - le rapport final de validation.

  Une première phase de validation a été effectuée d'août à décembre 2014. La mise en production du logiciel est prévue début mars 2015.

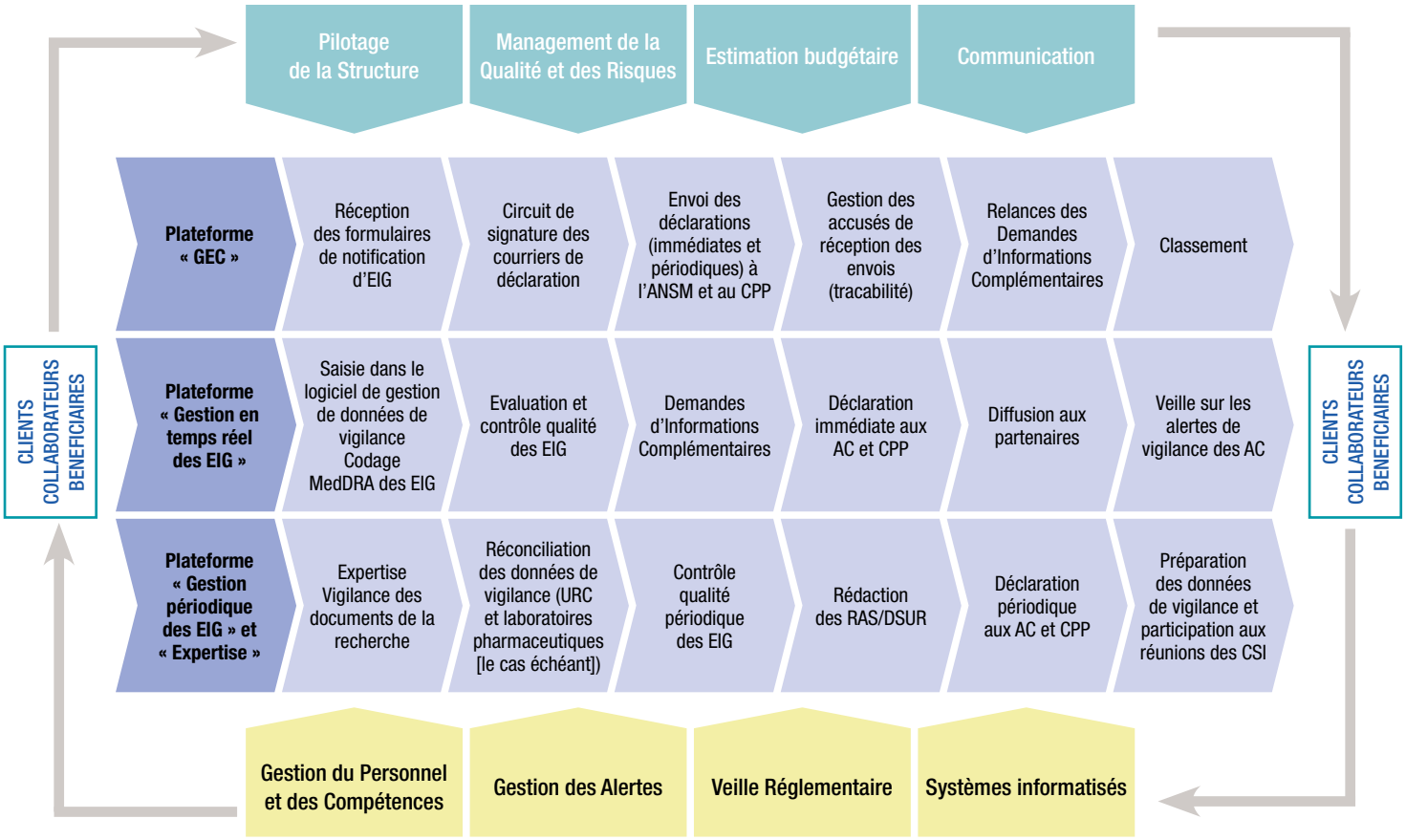
  Deux campagnes de formation de l'équipe du pôle Vigilance ont été réalisées par le fournisseur du logiciel de gestion des données de vigilance Safety Easy® en septembre 2014 ;
- Mise en place de réconciliations systématiques des données de vigilance avec les URC pour s'assurer de l'exhaustivité et de l'exactitude des données de vigilance afin de disposer de données fiables pour l'évaluation de la sécurité des personnes se prêtant aux recherches dont l'AP-HP est promoteur (élaboration des RAS/DSUR, demandes des URC, publications, demandes des laboratoires pharmaceutiques) ;
- Mise en place d'un contrôle qualité systématique des données de vigilance et de sécurité enregistrées dans le logiciel de gestion des données de vigilance.
- Système documentaire :

  Le système documentaire développé en 2014 couvre les principales activités du pôle, notamment :
- le circuit des EIG (de la réception à la génération des demandes d'informations complémentaires adressées aux investigateurs),
- les déclarations immédiates et périodiques de vigilance aux autorités compétentes et aux CPP concernés,
- la validation et la mise en production d'un nouveau logiciel de gestion des données de vigilance Safety Easy®.

Au total, il a été mis en application en 2014 :

- 44 documents types,
- 11 instructions/modes opératoires,
- 6 procédures opératoires standardisées.

Cartographie des processus du pôle Vigilance – DRCD-Siège



Dossiers prioritaires en 2015

- Mettre en production le logiciel de gestion des données de vigilance Safety Easy® :
  Poursuivre et finaliser la validation du logiciel (possibilité d'exécuter certains tests de qualification après la mise en production du logiciel et une certaine durée d'utilisation du logiciel).
  Phase de test de transmission électronique des cas de vigilance à l'EMA à partir du logiciel sous le format XML prévue au début du second trimestre 2015.
- Standardiser la présentation des données de tolérance destinées aux membres des Comités de Surveillance Indépendants pour leur permettre d'émettre des recommandations éclairées.
- Poursuivre la formation en vigilance des essais cliniques :

  Des ateliers de formation à la vigilance destinés aux URC et aux référents-projets seront proposés à partir d'avril 2015. Ces ateliers porteront sur un rappel de la réglementation en termes de vigilance et l'élaboration de la partie Sécurité du protocole (sous forme de cas pratiques) et des documents annexes (formulaire de notification des EIG).
- Renforcer le partenariat et la communication avec les différents acteurs impliqués dans la recherche :
  - Les Unités de Recherche Clinique

    Le personnel des URC constitue des collaborateurs incontournables dans l'amélioration de la qualité des données en vigilance. Par ailleurs, les ARC et les TEC sont en contact direct avec les investigateurs et peuvent plus facilement sensibiliser ces derniers pour améliorer la notification des EIG au promoteur. Sept rencontres entre le pôle Vigilance et les URC ont déjà été réalisées en 2012-2014.

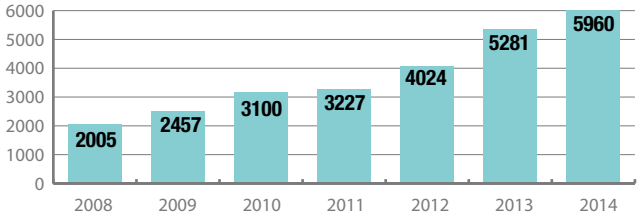
    Le réseau Vigilance auquel participent les référents en vigilance des URC, des référents-projets et des représentants des pôles Systèmes d'Information, Qualité et Gestion des Risques du DRCD se réunit actuellement 3 fois par an. Ce réseau permet d'échanger sur les nouvelles actualités en vigilance et de partager les différentes problématiques rencontrées par chaque partie.

    La participation des professionnels du pôle Vigilance pour certaines recherches à risques élevés (C et D) aux réunions tripartites permettra de renforcer le lien avec les investigateurs et d'expliquer les obligations partagées des investigateurs et du promoteur pour la sécurité des personnes participant aux recherches.
  - Les pôles Promotion et Promotion Internationale du DRCD
- Synchroniser les réunions des Comités de Surveillance Indépendants avec la date d'anniversaire des recherches (date d'élaboration des RAS/DSUR) pour optimiser le temps de revue des données pour chaque recherche,
- Formaliser le circuit d'expertise des protocoles avec un délai nécessaire de 15 jours après réception des documents de la recherche pour réaliser l'expertise vigilance.
  - Les laboratoires pharmaceutiques
- Respecter les conventions en termes de transmission des EIG (modalités et délais).

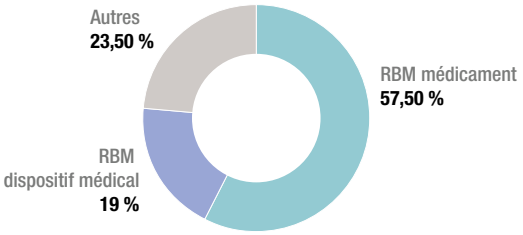
Chiffres clefs (2014)

- **5960** formulaires de notification d'EIG évalués.
- **725** déclarations d'EIG transmises aux autorités de santé.
- **393** RAS rédigés et transmis aux autorités compétentes.
- **1235** alertes et autres informations relatives à la vigilance gérées.

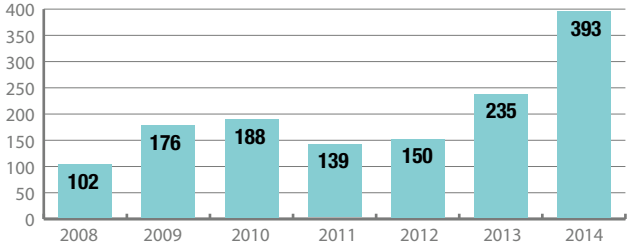
Nombre de formulaires de notification d'EIG évalués par an au pôle Vigilance



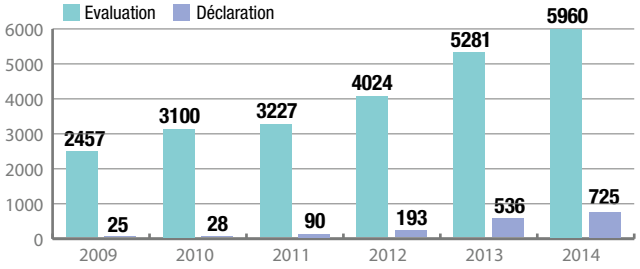
Répartition des formulaires de notification d'événements indésirables graves reçus en 2014 selon la qualification de la recherche (n = 5960)



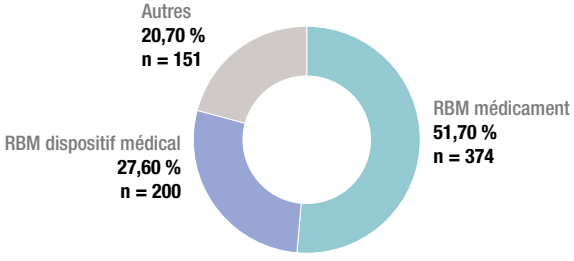
Nombre de rapports annuels de sécurité (RAS/DSUR) transmis aux autorités compétentes par an par le pôle Vigilance



Nombre de formulaires de notification d'événements indésirables graves évalués / déclarés à l'ANSM par an au pôle Vigilance



Répartition des EIG déclarés à l'ANSM en 2014 selon la qualification de la recherche (n = 725)



Projets orientés DIRC

Le pôle Vigilance a pris en charge en 2014 l'expertise de la vigilance de deux projets de recherche biomédicale portant sur un médicament, dont le Centre Hospitalier Sainte-Anne est promoteur (paragraphe concernant l'évaluation de la sécurité du protocole, formulaire de notification d'EIG adapté à la recherche, document de référence, note d'information et de consentement).

Pôle Qualité - Gestion des Risques

Responsables : 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 ;
- Fournir une expertise recherche clinique, qualité et réglementaire des recherches promues ou gérées par l'AP-HP ;
- Accompagner le personnel lors des inspections ou des audits externes ;
- Maîtriser le système documentaire du DRCD ;
  - Gérer le cycle de vie des documents qualité du DRCD dans la GED:
  - Aide à l'élaboration des documents qualité
  - Assurer la maitrise d'ouvrage du projet de gestion documentaire du DRCD ;
- Former le personnel ;
- Communiquer :
  - Animer le réseau des référents qualité ;
  - Représenter l'AP-HP.;

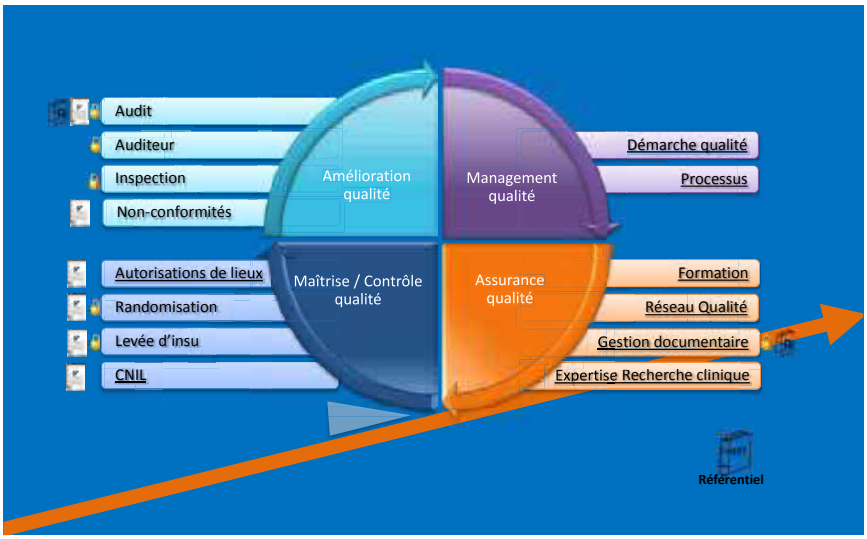
> Contrôler/maîtriser la qualité des recherches

- Développer et mettre à disposition des outils de contrôle;
- Contrôler la qualité des processus de randomisation et du maintien/levée de l'insu dans les recherches ;

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

- Gérer les non-conformités et les plans d'actions correctives et préventives ;
- Réaliser et coordonner des audits ;
- Contribuer à la gestion des sinistres déclarés par les personnes se prêtant aux recherches de l'AP-HP en lien avec le pôle Affaires juridiques du DRCD et la Direction des affaires juridiques et des droits du patient ;
- Contribuer à l'évolution des référentiels applicables à la recherche institutionnelle : participer aux groupes de travail de l'ANSM, de la DGOS, des DRCI, du GIRCI, de la coordination des promoteurs institutionnels, de la CNIL.

Afin de remplir ses missions et d'assurer l'efficience et l'efficacité de ses actions, le pôle QGR fonctionne en privilégiant les aspects collaboratifs et participatifs des membres de son équipe.



Grâce à cette organisation, le pôle est en mesure d'apporter conseil et expertise aux différentes sollicitations émanant tant de l'AP-HP (DRCD-Siège, DRCD-URC, investigateurs de l'AP-HP), qu'au niveau régional, interrégional et national par le biais des correspondants qualité des DRCI et GIRCI.

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

- Management du pôle : Patricia PASTOR ;
- Chargés qualité expert en recherche clinique : Marc LEGRAND, Christine MANDET, Julie TEQUI-LEBRAS ;
- Chargée qualité expert en management de la qualité : Laurence DUBERT;
- Animateur qualité : Sandra TAVIAN.

De plus, le pôle Qualité Gestion des Risques (QGR) fait appel à un Chef de projets du pôle Promotion en tant que consultant métier (Yannick VACHER).

Faits marquants en 2014

POURSUITE DE LA DEMARCHE QUALITE CONFORMEMENT A UN SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE DE TYPE ISO 9001

La démarche qualité initiée par le DRCD 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.

Les points forts de la poursuite de la démarche en 2014 ont été :

> Analyse des processus métiers du DRCD

La description des processus métier du DRCD se poursuit conformément aux exigences de la norme. Dans ce cadre, le pôle QGR a proposé de simplifier la modélisation des processus par une identification des activités par structure et des responsabilités afférentes. Les processus métier ont été réactualisés sur un périmètre restreint au pôle promotion en tenant compte des interfaces avec les URC et les autres secteurs d'activité impliqués ;

> Veille réglementaire en recherche clinique

Le pôle QGR met à disposition du personnel du DRCD une « veille juridique » mensuelle. Ce bulletin est réalisé par les pôles QGR et Affaires Juridiques. Il est disponible dans l'outil de GED.

> Expertise et conseil en recherche clinique pour les personnels DRCD et GIRCI

Le pôle QGR se rend disponible, en proposant à l'ensemble des personnels 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.

> Amélioration du système documentaire du DRCD

- *Maitrise d'ouvrage dans l'accompagnement au paramétrage et à l'intégration des documents qualité et recherche dans l'outil de Gestion Electronique des Documents (GED).*

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

  L'année 2014 a été principalement axée sur la mise en œuvre de l'application sur le système documentaire du DRCD :

  - Documents qualité du DRCD
    Le pôle QGR a assuré le transfert des documents qualité disponible sur l'ancien outil (Granit) vers le nouvel outil d'application GED. La mise à disposition des documents qualité dans la GED est entrée en vigueur en avril 2014;
  - Documents de la recherche
    Le pôle QGR a participé au paramétrage et au déploiement de la GED pour les activités de recherche clinique des structures participantes à une phase pilote (pôle promotion et 2 URC).

- *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. De ce fait, un référentiel de gestion documentaire est disponible à l'ensemble du personnel du DRCD.

  Le pôle QGR est disponible pour aider à la rédaction des documents qualité pour différents pôles du DRCD.

> Appui à la formation du personnel recherche

Le pôle QGR participe activement à la formation des personnels de recherche clinique, et notamment lors d'interventions aux Ateliers de recherche clinique organisés par le DRCD, au Centre de formation aux techniques administratives (CFTA), et dans des 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.

> Animation du réseau des référents qualités du DRCD

Le pôle QGR coordonne et anime activement un réseau qualité constitué de référents qualité du DRCD (Siège et URC). L'animation de ce réseau consiste à assurer une communication entre le DRCD-Siège et les URC sur les évolutions du système qualité et leurs éventuels impacts dans le cadre des recherches.

> 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 2014, le pôle QGR a contrôlé et validé 72 processus de randomisation des projets de recherche AP-HP.

> Maintien ou levée d'insu dans les recherches cliniques AP-HP

Le pôle QGR, est en charge de la gestion de l'insu des recherches AP-HP. A ce titre il conserve toutes les listes de randomisation et les listes d'unités de traitement le cas échéant. Le pôle QGR est susceptible de fournir toute levée d'insu nécessaire au maintien de la sécurité des personnes se prêtant aux recherches après avis médical.

Ces listes sont également disponibles pour les statisticiens ou les data manager après une attestation de gel de base et avis confirmé du référent DRCD-siège et/ ou avis médical. En 2014, 70 levées d'insu ont été effectuées.

> Amélioration de la démarche de déclaration des non-conformités

- *Mise en place d'une démarche de déclarations des non-conformités*

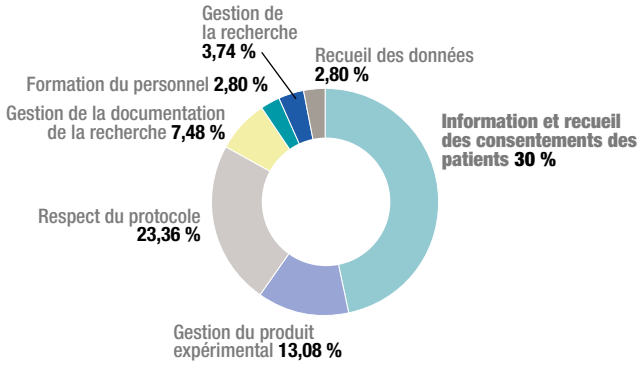
  Dans le respect de la norme ISO 9001, le pôle QGR a mis en place depuis 2012 une démarche de déclaration de non-conformité (NC), afin d'améliorer la qualité des recherches promues et gérées par l'AP-HP.

  En 2014, 107 déclarations de non-conformités recherches ont été déclarées.

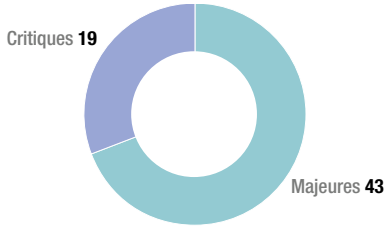
- *Maitrise d'ouvrage pour l'acquisition d'un outil de Gestion électronique des NC et des actions correctives et préventives.*

  Le pôle QGR est en charge de la maîtrise d'ouvrage pour la réalisation d'un outil de gestion des NC et des fiches action. L'objectif étant de mettre à disposition du personnel du DRCD une application conforme aux exigences réglementaires et normatives pour aider à la déclaration des NC et à la gestion des actions correctives ou préventives, en assurer le partage et le pilotage. Cet outil de déclaration en ligne est un module complémentaire à l'application GED sous l'appellation PROCESS. Nous avons pu développer cet outil avec le prestataire et le pôle SIR (expression du besoin ; formation de l'équipe projet par le prestataire ; réunions d'analyse avec le prestataire sur le besoin exprimé ; réalisation du paramétrage ; test du paramétrage).

Répartition des Non-conformités recherche



NC sur solAQ



> Audits internes au 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. Devant les difficultés de mise à disposition du personnel en interne, plusieurs auditeurs n'ont pas souhaité continuer leur mission. A ce jour, l'équipe d'auditeur du DRCD est constituée de 10 membres. En 2014 sur les champs d'audit système documentaire, sécurité des patients et crédibilité des données, 12 audits ont été réalisés.

> Appui et assistance lors des inspections et d'audit externe sur site investigateur de recherche AP-HP

Dans le cadre d'inspections de l'ANSM et d'audits externes, le pôle QGR accompagne le personnel des recherches concerné en proposant aide et conseil avant, pendant et après l'inspection/audit. En 2014 une inspection et un audit externe ont été conduits.

Dossiers prioritaires en 2015

POURSUITE DE LA DEMARCHE QUALITE CONFORMEMENT A UN SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE DE TYPE ISO 9001

> Préparation à la certification envisagée

- valider le périmètre de certification ;
- finaliser la description des processus métier (modalisation, ressource, identification de pilote, indicateurs) ;
- établir la documentation nécessaire;
- communiquer et valoriser la démarche de certification.

> Gestion documentaire du DRCD

- continuer le déploiement de la GED sur l'ensemble des secteurs d'activité du DRCD ;
- aider et accompagner à l'élaboration des documents qualité des secteurs d'activité du DRCD (référentiels, procédures et documents liés).

> Renforcement des audits en 2015

- élaborer un programme d'audit pour l'année 2015 ;
- dynamiser et optimiser le suivi des audits ;
- déterminer et piloter les plans d'actions.

> Renforcement de la gestion des « non-conformités recherche » ou organisationnelles

- déployer l'outil de déclaration des non-conformités et des plans d'actions correctives et préventives ;
- mettre à disposition la documentation nécessaire ;
- communiquer et former le personnel du DRCD sur l'intérêt de déclarer les non-conformités.

> Formation du personnel recherche

- mettre en place des ateliers de formation sur les thèmes suivants :
  - la qualité et le système de management de la qualité ;
  - la gestion documentaire ;
  - la pratique de la GED, de l'outil de gestion des NC (solAQ) et des plans d'actions ;
- poursuivre les formations du personnel aux bonnes pratiques cliniques (BPC), à la législation et à la règlementation applicables.

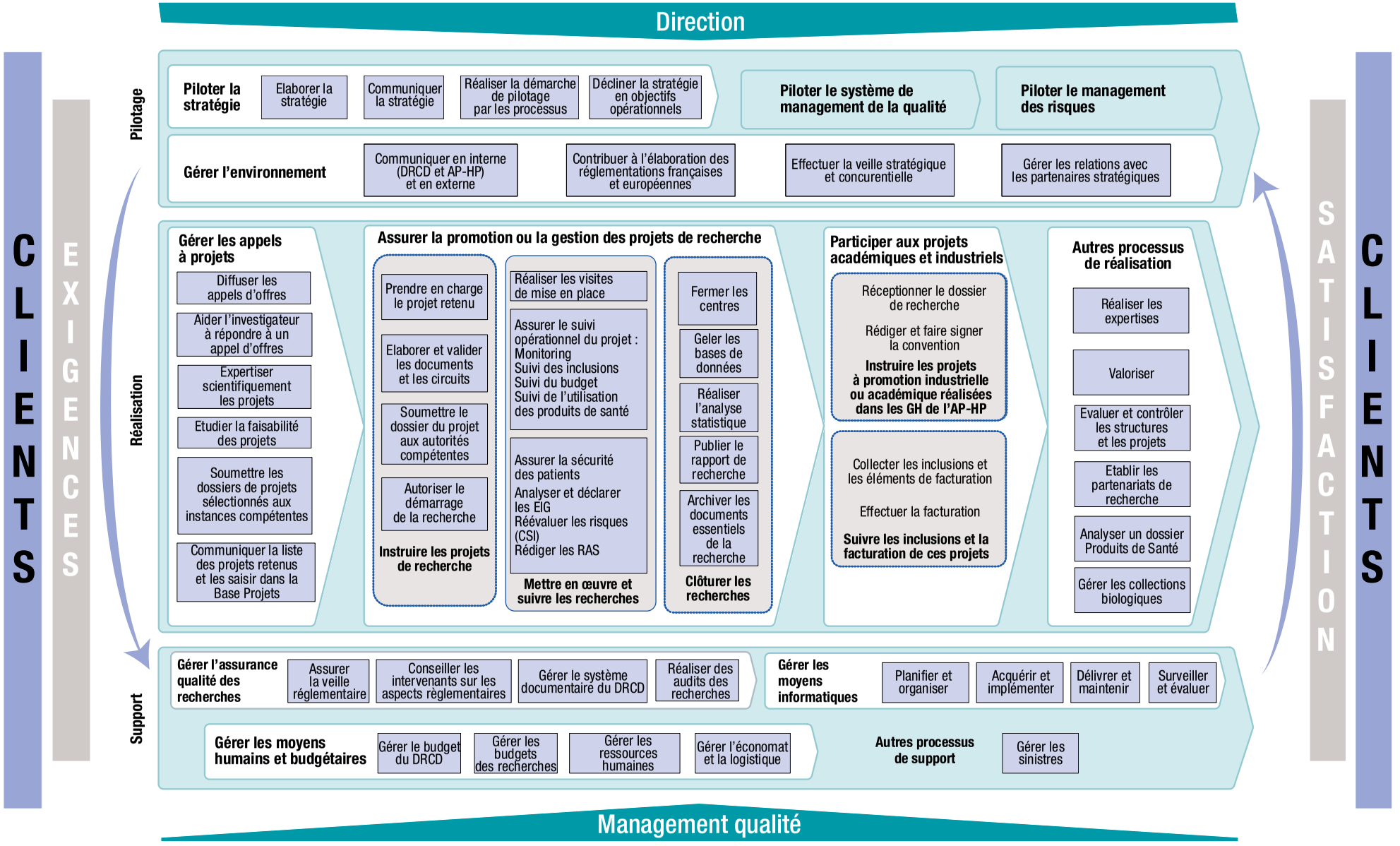
Projets orientés GIRCI

> Représenter le promoteur AP-HP et participer aux réunions des DRCI et du GIRCI Ile-de-France sur la qualité de la promotion ;

> Former les personnels du GIRCI ;

> Représenter le promoteur AP-HP et les missions du pôle QGR aux journées de recherche clinique au sein du GIRCI ;

> Représenter le promoteur AP-HP et les missions du pôle QGR aux journées de recherche clinique de certains GIRCI hors Ile-de-France.


Direction
CLIENTS
EXIGENCES
Pilotage
Piloter la stratégie
Elaborer la stratégie
Communiquer la stratégie
Réaliser la démarche de pilotage par les processus
Décliner la stratégie en objectifs opérationnels
Piloter le système de management de la qualité
Piloter le management des risques
Gérer l'environnement
Communiquer en interne (DRCD et AP-HP) et en externe
Contribuer à l'élaboration des réglementations françaises et européennes
Effectuer la veille stratégique et concurentielle
Gérer les relations avec les partenaires stratégiques
Réalisation
Gérer les appels à projets
Diffuser les appels d'offres
Aider l'investigateur à répondre à un appel d'offres
Expertiser scientifiquement les projets
Etudier la faisabilité des projets
Soumettre les dossiers de projets sélectionnés aux instances compétentes
Communiquer la liste des projets retenus et les saisir dans la Base Projets
Assurer la promotion ou la gestion des projets de recherche
Prendre en charge le projet retenu
Elaborer et valider les documents et les circuits
Soumettre le dossier du projet aux autorités compétentes
Autoriser le démarrage de la recherche
Instruire les projets de recherche
Réaliser les visites de mise en place
Assurer le suivi opérationnel du projet : Monitoring Suivi des inclusions Suivi du budget Suivi de l'utilisation des produits de santé
Assurer la sécurité des patients
Analyser et déclarer les EIG Réévaluer les risques (CSI) Rédiger les RAS
Mettre en œuvre et suivre les recherches
Fermer les centres
Geler les bases de données
Réaliser l'analyse statistique
Publier le rapport de recherche
Archiver les documents essentiels de la recherche
Clôturer les recherches
Participer aux projets académiques et industriels
Réceptionner le dossier de recherche
Rédiger et faire signer la convention
Instruire les projets à promotion industrielle ou académique réalisées dans les GH de l'AP-HP
Collecter les inclusions et les éléments de facturation
Effectuer la facturation
Suivre les inclusions et la facturation de ces projets
Autres processus de réalisation
Réaliser les expertises
Valoriser
Evaluer et contrôler les structures et les projets
Etablir les partenariats de recherche
Analyser un dossier Produits de Santé
Gérer les collections biologiques
Support
Gérer l'assurance qualité des recherches
Assurer la veille réglementaire
Conseiller les intervenants sur les aspects règlementaires
Gérer le système documentaire du DRCD
Réaliser des audits des recherches
Gérer les moyens informatiques
Planifier et organiser
Acquérir et implémenter
Délivrer et maintenir
Surveiller et évaluer
Gérer les moyens humains et budgétaires
Gérer le budget du DRCD
Gérer les budgets des recherches
Gérer les ressources humaines
Gérer l'économat et la logistique
Autres processus de support
Gérer les sinistres
SATISFACTION
CLIENTS
Management qualité

Pôle Partenariats institutionnels

Responsables : 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, l'Institut Pasteur, certaines écoles d'ingénieurs (Ecole polytechnique, Ecole nationale supérieure d'arts et métiers [ENSAM], Ecole supérieure de physique et de chimie industrielles de la Ville de Paris (ESPCI), Ecole Centrale, Université technologique de Compiègne (UTC), ,...) et les établissements de santé d'Ile-de-France afin de soutenir la recherche « translationnelle » 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 départements hospitalo-universitaires (DHU), les instituts fédératifs ou structures fédératives de recherche, les domaines d'intérêt majeur (DIM), les 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, 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 de l'Organisation Médicale et des relations avec les Universités (DOMU) ainsi qu'avec les directeurs en charge de la recherche au sein des groupes hospitaliers (GH).

Faits marquants en 2014

SUIVI DES REUNIONS DU COMITE DE LA RECHERCHE EN MATIERE BIOMEDICALE ET DE SANTE 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 dernières années, une force de proposition essentielle pour la mise en place de projets communs, en particulier les 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 14 novembre 2014 (La liste des membres de ce comité figure en annexe page 143).

Le comité se réunit sur convocation de son président, le Pr. Bertrand FONTAINE, 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 COMITES LOCAUX DE LA RECHERCHE BIOMEDICALE ET EN SANTE (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)	Hospitaux universitaires 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*

Le mandat des membres des CLRBS, désignés pour une période de deux ans, étant arrivé à expiration en 2013, la désignation des membres des comités renouvelés a été réalisée au cours du dernier trimestre 2013. La composition des sept CLRBS est présentée en annexe (cf. page 132).

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 DRCD a suivi l'état d'avancement du dossier et le renouvellement de ces comités. Destinataire des ordres du jour et des comptes rendus des réunions, le DRCD assure le suivi de ces comités et le lien avec le CRMBSP.

L'importance des comités locaux au sein du périmètre hospitalo-universitaire est croissante. Il s'agit des seules instances représentant les institutions du périmètre hospitalo-universitaire et dans lesquelles peuvent être traitées notamment les questions relatives à l'hébergement des unités de recherche ou à l'accueil des étudiants ainsi que le projet quinquennal universitaire ou l'évaluation AERES de l'université.

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 a encouragé 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 a été conduit à développer deux types de structures : une tumorothèque, 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 ont été 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 jusqu'en 2014 par le DRCD.

Ce soutien a été matérialisé par le fléchage des financements MERRI vers les structures certifiées ou en cours de certification et a visé à coordonner et à rassembler les activités de gestion des collections du GH au sein de structures bien identifiées en encourageant financièrement la démarche qualité. L'objectif était de maintenir la certification pour les CRB qui avaient déjà obtenu la norme AFNOR NF S96-900 et d'encourager les demandes de certification à moyen terme pour les autres structures.

En 2014, la DGOS a précisé les nouveaux critères d'attribution de la MERRI « Centres de ressources biologiques » : 1/ une seule MERRI dans laquelle les CRB et les tumorothèques sont inclus et 2/ l'éligibilité des établissements de santé bénéficiaires des crédits est uniquement conditionnée à une démarche qualité (certification ou en cours de certification).La répartition de la dotation MERRI à destination de l'ensemble des structures de conservation d'échantillons biologiques à des fins de recherche sera donc revue annuellement en fonction des nouvelles certifications auxquelles seront associés, à partir de 2015, des critères d'activité. La démarche entreprise par le DRCD dans le cadre du Plan stratégique 2010-2014a eu une forte action incitative et structurante pour l'AP-HP, elle devra être poursuivie pour que toutes les structures de conservation d'échantillons biologiques, dans chaque GH, soient certifiées en 2015. En 2014, 11 GH possèdent, un CRB certifié ou en cours de certification et 9 GH, une tumorothèque certifiée ou en cours de certification.

COORDINATION ET ANIMATION DU GROUPEMENT INTERREGIONAL 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 (GIRCI-IDF) a été signée par les 6 établissements sièges d'une DRCI en Ile-de-France (AP-HP, CH de Versailles, EPSM Sainte-Anne, Institut Gustave Roussy [IGR], Institut Curie et Hôpital Foch) et 12 établissements ayant eu une activité de recherche identifiable en 2012 (CHI de Créteil, Centre d'accueil et de soins hospitaliers de Nanterre, CH d'Orsay, CHI de Poissy, CHNO des Quinze-Vingts, Hôpitaux de Saint Maurice, Centre Chirurgical Marie Lannelongue, GH Diaconesses-Croix Saint-Simon, GH Saint Joseph, Institut Mutualiste Montsouris, CH Sud Francilien et Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild). En 2014, de nouveaux établissements sont devenus partenaires du GIRCI-IDF : CH de Melun, CH René Dubos à Pontoise, GCS Groupement hospitalier Est Francilien, GCS « Recherche et Innovation Santé Sarcelles », GCS « 3C Institut d'Oncologie Hauts de Seine Nord » et GHI Le Raincy-Montfermeil.

Le GIRCI-IDF a reçu de la DGOS, en novembre 2012, une notification de reconnaissance et de financement.

L'AP-HP est l'établissement siège du GIRCI-IDF pour le 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-IDF.

Les missions des DIRC ont été reconduites au sein des GIRCI. Elles comprennent principalement :

- la formation continue des professionnels de santé ;
- 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. Le PHRC interrégional, ouvert à l'ensemble des centres hospitaliers universitaires et non universitaires de la région Ile-de-France, doit faciliter la mise en place d'une politique de recherche entre les établissements de santé de l'interrégion Ile-de-France.

Dix membres, représentants les établissements du GIRCI-IDF, sont intégrés au sein de la Commission d'Expertise Scientifique (CES) pour l'évaluation et le suivi du PHRC interrégional.

Le Bureau de la CES est constitué de 8 membres de l'AP-HP et de 2 membres du GIRCI-IDF (hors AP-HP)

- Depuis la fin de l'année 2014, la DGOS a souhaité, en accord avec l'INCa, confier aux GIRCI le suivi, au niveau régional ou interrégional, du dispositif de soutien à l'investigation « Equipes mobiles de recherche clinique (EMRC ». Une instruction de la DGOS concernant les modalités de mise en place de cette nouvelle mission est attendue en 2015.

  En plus de ces différentes missions, le Bureau du GIRCI-IDF a mis en place plusieurs groupes de réflexion :

- *Groupe de travail « Formation – Evaluation »*

Sous la responsabilité du Pr. Philippe ROUSSELOT (DRCI du CH de Versailles), ce groupe de travail réalise un module d'*e-learning* relatif aux Bonnes pratiques cliniques (BPC), dont l'objectif est l'évaluation à distance des acquis des investigateurs. Ce module devrait être fonctionnel en 2015. Au cours de l'année 2014, les questions ont été proposées et sélectionnées par le groupe de travail, et sont en cours de validation par des experts extérieurs. Le module sera installé sur le site web du GIRCI-IDF.

Le DRCD organise depuis plusieurs années les Ateliers de formation à la recherche clinique. Cette formation est ouverte depuis 2012 à l'ensemble des membres du GIRCI-IDF.

- *Groupe de travail « Relations avec l'ARS »*

Ce groupe, piloté par les Pr. Gilles VASSAL (DRCI de l'IGR) et François DOZ (DRCI de l'Institut Curie) a initié, en 2013, des contacts avec l'ARS. Ce partenariat s'est traduit, en 2014, par la signature entre le GIRCI-IDF et l'ARS-IDF, d'un Mémorandum dont l'objet est la mise en place, en 2015, d'un Observatoire régional de la recherche clinique et de l'innovation en Ile-de-France (ORRCI-IDF). L'ORRCI-IDF aura pour objectif principal de fournir et d'analyser des informations relatives à la recherche clinique au sein de la Région, afin d'aider, en particulier, l'ARS et le GIRCI à remplir au mieux leurs missions.

- *Groupe de travail « Communication – Site Web »*

Le groupe de réflexion sur la communication associe les DRCI de l'AP-HP et de l'EPSM Sainte-Anne. Un site web spécialement dédié aux activités du GIRCI–IDF a été mis en place.

Dossiers 2015

La politique de renforcement et de développement des partenariats est appelée à croitre. Dans cette optique, plusieurs dossiers devraient être traités en 2015, pour certains dans la continuité des années précédentes :

1. affirmer le rôle du CRMBSP et des CLRBS assurant ainsi une meilleure stratégie commune en matière de recherche biomédicale avec les universités et organismes de recherche franciliens ;
2. actualiser le dispositif conventionnel entre l'AP-HP et l'Inserm pour les CIC : une convention type pour les CIC « monomodule » et pour les CIC « plurimodules » de l'AP-HP est en cours de finalisation avec les délégations régionales de l'Inserm. Ces conventions concernent le renouvellement des CIC, après leur évaluation quadriennale. Elles sont signées par les deux tutelles des CIC (Inserm et DGOS [AP-HP – DRCD]) et seront 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 plurithématiques (P), 3 en épidémiologie clinique (EC), 5 en biothérapie (BT) et 1 en innovation technologique (IT).

Localisation des modules de 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		
Hôpitaux universitaires 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, les sites dans lesquels sont implantés les CIC

3. organiser le suivi des DHU labellisés en 2011 et en 2012 ; évaluation à mi-parcours, suivi de l'appel à projets « Recherche hospitalo-universitaire (RHU) »
4. actualiser le dispositif conventionnel entre l'AP-HP et le CEA ;
5. actualiser et/ou développer le dispositif conventionnel entre l'AP-HP et les écoles d'ingénieurs,
6. développer et coordonner des actions communes au sein du GIRCI-IDF et assurer le suivi des groupes de travail;
7. organiser le suivi des Centres de recherche clinique (CRC) labellisés en 2011 ;

   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.

   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 présenter un dossier de demande de 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.

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 (hors AP-HP)	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

8. participer au suivi des trois 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 La Pitié-Salpêtrière – Charles Foix]), l'Institut de cardiométabolisme et nutrition - ICAN (Université Pierre et Marie Curie, Inserm et AP-HP [GH La 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.

9. favoriser la recherche translationnelle en développant : 1/ les interfaces entre les structures de recherche et l'hôpital : CIC, CRC et 2/ les échanges croisés de personnels : stages pour les élèves-ingénieurs au sein de structures hospitalières, postes d'accueil et contrats locaux d'interface ;

   Dans le cadre de sa politique de soutien à la recherche, l'AP-HP à lancé, en 2014, un appel à candidatures pour des contrats locaux d'interface. Ces contrats sont destinés à permettre à des chercheurs de consacrer une partie de leur temps à la recherche dans un service hospitalier de l'AP-HP en développant des projets de recherche translationnelle en lien avec les IHU ou les DHU de l'AP-HP. Ils s'adressent aux ingénieurs des grandes écoles d'ingénieurs partenaires de l'AP-HP et aux ingénieurs de recherche, chargés de recherche et directeurs de recherche des unités mixtes de recherche des organismes de recherche (EPST, Institut Pasteur) ou des équipes d'accueil (EA) des universités.

10. soutenir les démarches qualité, de certification et de structuration des centres de ressources biologiques (CRB et tumorothèques) au sein des GH ;

11. 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 qui a vocation à s'appliquer de manière générale au sein de l'AP-HP. Ces référentiels sont réalisés par l'OTT&PI en collaboration avec les pôles Affaires juridiques et Partenariats institutionnels du DRCD, la DAJ et la DEFIP de l'AP-HP.

Chiffres et données clefs 2014

1 - SUIVI DU DISPOSITIF CONVENTIONNEL ENTRE L'AP-HP ET LES ORGANISMES DE RECHERCHE OU LES ECOLES D'INGENIEURS : ACCORDS-CADRES ET CONVENTIONS PARTICULIERES

2 - EXEMPLES DE PARTENARIAT AVEC LES ORGANISMES DE RECHERCHE,

- avec l'Inserm, le CNRS, les universités : plus de 140 unités ou centres de recherche Inserm sont présents en Ile-de-France dont 66 à l'AP-HP ou dans un périmètre universitaire proche. Ces unités sont mixtes avec l'université et pour quelques-unes (5) avec le CNRS ; une dizaine d'unités CNRS, mixtes pour la majorité d'entre elles avec l'université, participent avec l'AP-HP et l'Inserm aux IFR encore en fonctionnement.
- avec le CEA, unité mixte INSERM-CEA. L'unité intègre deux antennes, l'une dans le service de radiopédiatrie de l'hôpital Necker, l'autre dans la Maison de Solenn, maison des adolescents, hôpital Cochin.
- avec l'Inra : Centre de recherche en imagerie interventionnelle (CR2I), plateforme d'expérimentation en imagerie interventionnelle animale pour la recherche et la formation

3 - SUIVI DES ACTIVITES DES STRUCTURES FEDERATIVES DE RECHERCHE

Domaines d'intérêt majeur (DIM)

La Région Île-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.

DIM en sciences du vivant en Île-de-France dont l'AP-HP est partenaire

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

Autres Groupements d'intérêt scientifique (GIS)

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

- *Centre de recherche en nutrition humaine – Île-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) et l'Inserm. 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 franciliens, 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 HOSPITALIERS DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE, CONTRATS D'INTERFACE ET POSTES D'ACCUEIL

En 2014, les 34 lauréats du dernier appel à candidatures « Contrats hospitaliers de recherche translationnelle (CHRT) » lancé en 2011 par la DGOS et Aviesan, ont terminé leur contrat à l'AP-HP, à l'issue des 3 ans prévus dans l'appel à candidatures et 43 praticiens hospitaliers de l'AP-HP ont bénéficié d'un contrat d'interface avec l'Inserm.

L'AP-HP a lancé, en 2014, un appel à candidatures pour des contrats locaux d'interface. Ces contrats, destinés à permettre à des chercheurs de développer des projets de recherche translationnelle en lien avec les IHU ou les DHU de l'AP-HP, s'inscrivent dans la continuité des anciens CI chercheurs, lancés en 2003 par la DHOS et l'Inserm, puis des CHRT de 2010 et 2011. 18 lauréats ont été sélectionnés pour un contrat local d'interface de 3 ans à l'AP-HP, 6 chercheurs du CNRS, 10 de l'Inserm, un de l'IRD et un de l'Ecole centrale.

Le suivi administratif des CI chercheurs et hospitaliers et des CHRT est assuré par le DRCD.

Depuis plusieurs années, le CNRS et le CEA proposent également en partenariat avec l'AP-HP, des postes d'accueil pour des 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. L'Institut Pasteur, en 2012, l'Ecole polytechnique et l'ENSAM en 2013, et le Labex Bio-Psy, l'ESPCI et l'UTC en 2014 se sont associés à cet appel à candidatures.

17 candidats ont été retenus à l'appel à candidatures 2014 (4 au CNRS, 6 à l'Institut Pasteur, un à l'ENSAM, 2 au CEA, un à l'ESPCI, un au Labex Bio-Psy, un à l'UTC et un à l'Ecole polytechnique). 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 entre l'AP-HP et ses partenaires. 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 du partenariat entre l'AP-HP, les organismes de recherche et les écoles d'ingénieurs.

5 - CENTRES D'INVESTIGATION BIOMEDICALE (CIB)

Les CIB représentent des programmes d'activités d'innovation et de transfert aujourd'hui regroupées 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. Les CIB ont été particulièrement sollicités en 2013 pour répondre au nouvel appel à projets intitulé « programme de recherche translationnelle en santé (PRTS) », lancé conjointement par l'ANR et la DGOS.

En 2014, plusieurs réunions recherche et innovations ont été organisées par le Pr. Patrice Debré avec l'ensemble des CIB de l'AP-HP, dont une avec MEDICEN.

Guichet des essais à promotion académique

Responsable : Elisabeth KOENIG-BERARD
Localisation : 3 avenue Victoria - 75004 PARIS

MISSIONS

Par essais à promotion académique, on entend les essais promus par d'autres centres hospitaliers que l'AP-HP (CHU, CH, CHR, CHS), les établissements de santé privés d'intérêt collectif (ESPIC), les centres de lutte contre le cancer CLCC , UNICANCER, les organismes de recherche (INSERM, ANRS, CEA, CNRS, PASTEUR) les universités, les groupes coopérateurs, les associations et divers autres promoteurs tels que : les instituts hospitalo-universitaires (IHU), l'établissement français du sang (EFS), la mairie de Paris, la caisse sociale du régime des travailleurs indépendants.

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 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 académique a été créé en 2010 au DRCD notamment pour assurer ce suivi.

Plus globalement le guichet des essais à promotion académique a pour mission de :

- Recenser les essais à promotion académique menés par les investigateurs des différents hôpitaux de l'AP –HP
- Etablir 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 38 hôpitaux de l'AP HP en collaboration avec les correspondants de recherche clinique localisés sur chaque site et rattachés aux cellules recherche des Groupes Hospitaliers
- Accélérer la signature des conventions hospitalières et donc le début effectif des essais

PRÉSENTATION

En raison du nombre important de nouveaux essais mis en place chaque année à l'AP-HP il avait été décidé au moment de la création du Guichet des essais à promotion académique d'une mise en place progressive par « vagues successives »

- En octobre 2010, la première vague de mise en place a concerné les promoteurs suivants : l'ANRS, l'INSERM, UNICANCER, les 19 CLCCs et l'EORTC ;
- En octobre 2011, la deuxième vague a été consacrée à tous les établissements de santé qu'ils soient publics ou privés : CHU, CH, CHR, CHS et ESPIC ;
- En octobre 2012, la troisième vague a concerné les promoteurs suivants Institut Pasteur, les instituts hospitalo-universitaires, l'établissement français du sang, la mairie de Paris, la caisse sociale du régime des travailleurs indépendants ;
- la dernière vague concernera les hôpitaux et universités étrangers ainsi que les groupes coopérateurs et les associations d'investigateurs .

Le guichet académique comprenait en 2014 deux équivalents temps plein : un responsable, un adjoint.

Le guichet des essais à promotion académique est l'interlocuteur privilégié des promoteurs souhaitant mettre en place un essai au sein d'un ou plusieurs hôpitaux de l'AP HP. Il exerce une fonction de coordination et de conseil auprès des correspondants de recherche clinique ; ces derniers assurent l'évaluation ou la validation des surcouts ainsi que leur facturation. Au terme de son déploiement le guichet des essais à promotion académique sera une porte d'entrée unique pour les promoteurs et également un lieu de convergence des informations sur les essais à promotion académique hors AP-HP permettant au DRCD de disposer d'une vision exhaustive de l'activité de recherche réalisée au sein de l'institution. Des indicateurs détaillés de cette activité pourront être à la disposition de la Direction de l'AP-HP et des autorités de tutelle.

Faits marquants en 2014

AUGMENTATION DU NOMBRE DE NOUVEAUX ESSAIS MIS EN PLACE A L'AP-HP PAR LES PROMOTEURS ACADEMIQUES ET INSTITUTIONNELS

En 2014 le guichet des essais à promotion académique a reçu 222 nouveaux essais, contre 206 en 2013, soit une augmentation de 8%

Pour l'année 2014, 219 conventions ont été signées, 166 concernaient des dossiers reçus en 2014 et 53 concernaient des dossiers reçus en 2013, soit une hausse de 9 % par rapport au nombre de conventions traitées en 2013.

Parallèlement une augmentation des demandes d'avenant principalement pour l'ouverture de nouveaux centres est à noter, + 45% par rapport à 2013.

SOUTIEN AU RESEAU DES CORRESPONDANTS DE RECHERCHE CLINIQUE

Les correspondants de recherche clinique sont des intervenants essentiels dans le circuit de l'élaboration des conventions, ils sont en contact avec les investigateurs, la pharmacie, les plateaux techniques et les autres services support pour toutes les questions relatives aux frais supplémentaires liés à la recherche et aux problèmes logistiques.

Le guichet académique a poursuivi, en 2014, le travail de formation, d'aide et de conseil engagé depuis sa création auprès des correspondants de recherche clinique.

Le guichet des essais à promotion académique a mis en place une analyse systématique des nouveaux protocoles reçus afin d'attirer l'attention des

correspondants de recherche clinique sur certains points critiques en terme de surcouts (absence de financement des actes de pharmaco-techniques, de fourniture des médicaments, de personnel nécessaire à la recherche) ou en terme administratif (accueil de personnel, prêt de matériel….)

RENFORCEMENT DES RELATIONS PRIVILEGIEES AVEC L'INSERM

Les relations avec l'INSERM ont été approfondies, particulièrement avec la délégation régionale (DR) VI, qui gère entre autre le secteur de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière.

Pour 2014, 20 études ont été promues par l'Inserm, dont 9 concernant la DR VI.

L'accroissement des études faisant intervenir l'Institut du Cerveau et de la Moelle dans les promotions INSERM et la grande implication du CIC de la Pitié Salpêtrière ont encouragé ce travail de rapprochement.

Dossiers prioritaires en 2015

REDUIRE LES DELAIS DE SIGNATURE

Au cours de l'année 2014, le réseau des correspondants de recherche clinique, partenaire incontournable du Guichet des essais à promotion académique a connu des mouvements de personnel avec trois groupes hospitaliers particulièrement impactés, le même phénomène a été observé du côté des promoteurs.

Il en résulte que l'objectif de réduction des délais de signature pris pour l'année 2014 n'a pu être respecté, il est cependant à noter que les délais sont restés stables. L'objectif de réduction des délais est donc reconduit pour l'année 2015.

PREPARER LA DERNIERE VAGUE DE COORDINATION

La dernière vague de coordination par le Guichet des essais à promotion académique concernera les groupes coopérateurs et les associations d'investigateurs ainsi que les promoteurs universitaires et hospitaliers étrangers. Dans le contexte du lancement du troisième plan cancer en 2014, la connaissance par le DRCD de l'ensemble des essais en oncologie menés au sein de l'AP-HP, et notamment ceux promus par les groupes coopérateurs, améliorera la visibilité de cette activité au sein de l'institution.

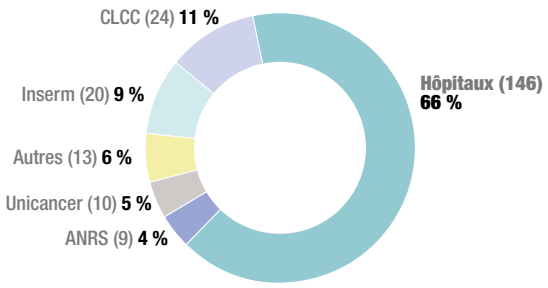
Chiffres Clefs 2014

DONNEES DU GUICHET ACADEMIQUE : NOUVEAUX ESSAIS

Durant l'année 2014 le guichet académique a réceptionné 222 nouveaux protocoles de la part de 60 promoteurs différents, correspondant à la mise en place d'études dans 498 centres et impliquant 408 investigateurs différents.

L'analyse de l'activité par type de promoteur révèle que 66% des nouveaux essais reçus (146 études 301 centres) au guichet à promotion des essais académique en 2014 étaient promus par des hôpitaux.

Répartition par type de promoteur : 222 nouveaux essais reçus en 2014



Autres : Université de Versailles - Saint-Quentin-en-Yvelines / Université de Strasbourg / Université de Bordeaux / ORS PACA UMR 912 SESSTIM / Institut Pasteur / Institut des Maladies Génétiques- IHU IMAGINE / Fondation FondaMental / Etablissement Français du Sang

Promoteurs académiques et institutionnels les plus actifs à l'AP-HP : nouveaux essais

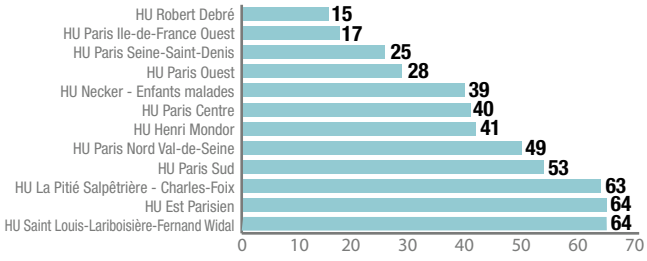
Promoteurs	Nombre d'étude	Nombre de centres	Nombre de centres
INSERM	20	33	=
CHU NANTES	15	30	=
CHU LYON	13	24	↗ 4
CHU MONTPELLIER	11	24	↗ 5
UNICANCER	10	15	↗ 6
ANRS	9	71	↘ 3
CHU TOULOUSE	9	27	↗ 3
CLCC LEON BERARD	7	17	↗ 4
CHU BESANCON	6	10	↗ 1
CHU BORDEAUX	6	13	↗ 1
CHU GRENOBLE	6	10	↗ 3
CHU LILLE	6	10	↘ 4
CHU CLERMONT FERRAND	5	6	=
CHU NIMES	5	15	↗ 1

Le Centre Hospitalier Universitaire le plus actif comme pour l'année 2014 est celui de Nantes.

Il est à noter que l'Inserm est le promoteur académique qui a ouvert le plus de centre investigateurs.

Les établissements de santé les plus actifs hors CHU étaient : la fondation Rothschild, l'hôpital Foch et le CH de Versailles.

Répartition des 498 centres investigateurs par Groupe Hospitalier : nouveaux essais



DONNEES SIGREC : 4 610 INCLUSIONS DANS LES ESSAIS ACTIFS EN 2013

L'utilisation de la base nationale SIGREC (Système d'Information et de Gestion de la Recherche et des Essais Clinique), 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 représentatives ces données ne sont pas exhaustives dans la mesure où SIGREC ne répertorie que les recherches biomédicales ou en soins courant et ne prend en compte que les établissements engagés dans ce référencement servant à l'allocation de financements des MERRI.

L'export réalisé en 2014 comptabilisant les essais en cours 2013, a permis de recenser 669 essais actifs représentant 4 610 inclusions au sein des différents hôpitaux de l'AP-HP soit 14 % du nombre total des inclusions réalisées par les promoteurs académiques hors AP-HP. La part des inclusions AP-HP dans le nombre total d'inclusion est restée stable par rapport à 2012.

Catégorie	Raison sociale	Nombre d'essais par promoteur	Nombre d'inclusions par promoteur	Nombre d'inclusions pour l'AP-HP	% d'inclusions AP-HP / nombre d'inclusions promoteur
CHU	CHU LYON	53	2239	176	8%
CHU	CHU NANTES	44	1726	166	10%
CHU	CHU LILLE	37	779	85	11%
CLCC	CLCC INSTITUT GUSTAVE ROUSSY	32	1002	38	4%
CHU	CHU BORDEAUX	27	1822	385	21%
CHU	CHU CLERMONT FERRAND	27	659	143	22%
ESPIC	HÔPITAL FOCH	26	2895	248	9%
UNICANCER	UNICANCER ex-FNLCC	26	1620	65	4%
CHU	CHU MARSEILLE	24	1645	187	11%
CHU	CHU BREST	22	1196	204	17%
CHU	CHU RENNES	20	466	38	8%
CHU	CHU TOULOUSE	20	946	55	6%
CHU	CHU ROUEN	19	272	48	18%
CHU	CHU BESANCON	18	1924	505	26%
CHU	CHU SAINT ETIENNE	18	223	14	6%
CHU	CHU MONTPELLIER	17	799	109	14%
CHU	CHU POITIERS	17	2637	401	15%
CHU	CHU DIJON	15	825	101	12%
CHU	CHU NICE	15	168	12	7%
CHU	CHU TOURS	15	898	123	14%
CHU	CHU ANGERS	14	588	111	19%
CLCC	CLCC LEON BERARD	13	167	18	11%
CHU	CHU GRENOBLE	12	463	150	32%
CHU	CHU NIMES	11	471	22	5%
CHU	CHU STRASBOURG	11	100	16	16%
CHU	CHU LIMOGE	10	294	29	10%
CLCC	CLCC INSTITUT CURIE	10	483	27	6%
CLCC	CLCC OCSAR LAMBRET	9	270	2	1%
CHU	CHU AMIENS	8	75	19	25%
CHU	CHU NANCY	8	222	22	10%
CLCC	CLCC RENE GAUDUCHEAU	8	677	27	4%
CHU	CHU REIMS	7	220	28	13%
CH	CH VERSAILLES	6	134	4	3%
CHU	CHU CAEN	6	1543	762	49%
CLCC	CLCC INSTITUT BERGONIÉ	6	31	3	10%
CLCC	CLCC PAUL LAMARQUE	5	552	6	1%
CH	CENTRE HOSPITALIER INTERCOMMUNAL DE CRETEIL	4	10	0	0%
ESPIC	CENTRE CHIRURGICAL MARIE LANNELONGUE	3	132	0	0%
CLCC	CLCC CLAUDIUS REGAUD	3	45	0	0%
CLCC	CLCC EUGÈNE MARQUIS	3	24	6	25%
CLCC	CLCC FRANÇOIS BACLESSE	3	29	15	52%
CLCC	CLCC HENRI-BECQUEREL	3	39	0	0%
CLCC	CLCC GEORGES FRANCOIS LECLERC - DIJON	3	113	2	2%
CH	CH ORLEANS	2	13	3	23%
CLCC	CLCC PAUL PAPIN - ANGERS	2	8	0	0%
CH	CH RENE DUBOS	1	11	1	9%
CHU	CHU REUNION	1	13	4	31%
CLCC	CLCC INSTITUT PAOLI CALMETTES	1	182	3	2%
ESP	FONDATION ROTHSCHILD	1	198	126	64%
CH	CH AGEN	1	32	1	3%
CH	CH LA ROCHE SUR YON	1	744	96	13%
CLCC	CLCC ALEXSI VAUTRIN - NANCY	1	28	4	14%
	TOTAL	669	**32652**	**4610**	**14%**

EVOLUTION DE L'ACTIVITE ENTRE 2013 ET 2014

	2013		2014	
	conven-tions signées	avenants signés	conven-tions signées	avenants signés
ANRS	8	14	7	12
CHU / CH	138	42	158	69
INSERM	18	3	21	1
UNICANCER + EORTC	7	7	8	8
CLCC	24	5	11	10
AUTRES	6	1	14	5
TOTAL	**201**	**72**	**219**	**105**

Autres : Université de Versailles - Saint-Quentin-en-Yvelines / Université de Strasbourg / Université de Bordeaux / ORS PACA UMR 912 SESSTIM / Institut Pasteur / Institut des Maladies Génétiques- IHU IMAGINE / Fondation FondaMental / Etablissement Français du Sang

hôpitaux = CHU/CH / Fondation Rothschild / Fondation LENVAL / maison médicale Jeanne Garnier

NOMBRE DE DOSSIERS TRAITES

2013	2014
72 avenants signés	105 avenants signés
206 nouveaux dossiers (dont 146 conventions signées)	222 nouveaux dossiers (dont 166 conventions signées)
55 conventions signées années antérieures	53 conventions signées années antérieures
333 dossiers traités	**380 dossiers traités**

Guichet des essais à promotion industrielle

Responsable : Frédéric PETIT
Localisation : Hôpital Saint-Louis

MISSIONS

Harmoniser et négocier avec les promoteurs industriels les surcoûts des établissements de l'AP-HP : les surcoûts hospitaliers 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 réalisées dans le cadre des protocoles qui dépassent le coût du traitement usuel du patient et qui résultent spécifiquement du protocole de recherche.

Proposer une convention de surcoûts unique, (incluant ou non la prestation d'investigation cliniques des praticiens, puis l'incitation financière à l'inclusion depuis l'instauration du « Contrat 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 (et, le cas échéant les prestations d'investigation clinique) : 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 (et, le cas échéant les prestations d'investigation clinique).

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 Groupes Hospitaliers 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 services cliniques, des pharmacies et des plateaux médico-techniques. Ils assurent, en lien avec leur Direction des Finances, la gestion des prestations d'investigation clinique des médecins, et de l'incitation financière à l'inclusion.

Etre référent dans le périmètre du GIRCI Île-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'information et assure des fonctions support auprès des établissements du GIRCI avec lesquels il établit des liens privilégiés et adaptés à chaque structure.

PRÉSENTATION

Responsable : Frédéric PETIT

Organisation de l'équipe :

> Nadira BOUSELOUA, Anissa DJELILI, Marie-Claude GUILLEMINOT :

- Réception des dossiers ;
- Vérifications technico-règlementaires ;
- 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 à respecter conformément aux démarches nationales applicables (CeNGEPS, puis instruction ministérielle Contrat Unique);
- Rédaction des conventions de surcoûts et de leurs avenants conformément aux démarches nationales applicables (CeNGEPS, puis instruction ministérielle Contrat Unique);
- Signature des conventions par la direction du DRCD, les promoteurs industriels et les praticiens ;
- Diffusion des conventions et avenants signés

> Rosa CARVALHO, Alexandra LIMOL :

- Recueil des informations nécessaires à la facturation des surcoûts et des prestations d'investigation clinique ;
- Validation des données par les établissements de l'AP-HP 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 règlementaire de 15 ans.

Par ailleurs, le Guichet des essais à promotion industrielle anime et coordonne le réseau des correspondants de recherche clinique (CRC) dont il assure la formation initiale et la formation continue. Ce réseau est composé de 35 personnes sollicitées régulièrement selon des procédures établies.

Faits marquants en 2014

L'activité du Guichet des essais à promotion industrielle a été fragilisée en 2014, du fait du renouvellement du tiers de l'équipe, générant des délais de contractualisation importants et une diminution des recettes au titre des surcoûts hospitaliers facturés.

EXTENSION DE LA MISE EN ŒUVRE DE LA PHASE PILOTE D'INTÉGRATION DE LA PRESTATION D'INVESTIGATION DES MÉDECINS INVESTIGATEURS DANS LES CONVENTIONS DE SURCOÛTS HOSPITALIERS

Une phase « pilote » de mise en œuvre d'une convention intégrant la prestation d'investigation clinique (permettant la gestion par les Groupes Hospitaliers des sommes résultant de la prestation d'investigation des investigateurs) a été lancée au mois d'avril 2013 sur trois Groupes Hospitaliers : Hôpitaux Universitaires Est Parisien, Hôpitaux Universitaires Paris Ouest et Hôpitaux Universitaires Paris Sud. Celle-ci a été étendue en janvier 2014 aux Hôpitaux Universitaires Paris Centre et aux Hôpitaux Universitaires Paris Nord Val de Seine.

Cette phase « pilote » a pris fin en juin 2014 avec la mise en place du "Contrat Unique" par les pouvoirs publics.

MISE EN APPLICATION DE L'INSTRUCTION N°DGOS/ PF4/2014/195 DU 17 JUIN 2014 RELATIVE À LA MISE EN PLACE D'UN CONTRAT UNIQUE POUR LES RECHERCHES BIOMÉDICALES À PROMOTION INDUSTRIELLE

Cette instruction s'inscrit dans le cadre de la mesure 19 du contrat stratégique de filière Industries et Technologies de Santé signé le 5 juillet 2013.

Cette instruction instaure un « contrat unique », destiné à faciliter et accélérer la mise en place des recherches biomédicales à promotion industrielle au sein des établissements publics de santé.

Ce contrat est dit « unique » dans la mesure où un établissement de santé « coordonnateur » négocie le montant des surcoûts hospitaliers avec le promoteur (en association avec l'investigateur) à l'aide d'une grille tarifaire dont les montants sont fixés par l'instruction. Cette évaluation financière s'impose ensuite en l'état et sans réévaluation aux autres établissements publics de santé participant à l'essai clinique (« établissement associé »).

Ce contrat est également dit « unique » dans la mesure où un seul document contractuel peut être établi, prévoyant :

- d'une part, le remboursement des frais supplémentaires induits par la conduite de la recherche (« surcoûts hospitaliers »),
- d'autre part, de façon optionnelle, le versement ou non par le promoteur de sommes correspondant à l'« expertise médicale » des praticiens (« honoraires », lorsqu'ils sont perçus à titre personnel par le praticien), dite l'incitation financière à l'inclusion (IFI). Ces sommes n'ont pas vocation à compenser des dépenses assumées par l'établissement, mais à générer des moyens supplémentaires, pour favoriser l'aide à l'investigation. Elles doivent par ailleurs faire l'objet d'un suivi pour garantir une utilisation au bénéfice de l'investigateur/ service/pôle.

La mise en œuvre de ce dispositif au sein de l'AP-HP, permettant de garantir le « fléchage » de l'IFI au bénéfice de l'investigateur nécessitait des travaux importants, menés par le DRCD, la DEFIP et les directeurs en charge de la recherche des GH. Ces travaux ont permis la création d'un mode de gestion spécifiquement adapté, dit « RAF IFI ».

Le Guichet des essais à promotion industrielle assure la contractualisation dans le cadre du Contrat Unique (évaluation des surcoûts, …).

La facturation des surcoûts et de l'IFI dans le cadre du contrat Unique est assurée par les cellules recherche des GH, qui perçoivent, gèrent et assurent un suivi des recettes liées à l'IFI et des dépenses afférentes.

Le déploiement du contrat unique nécessite une phase d'appropriation par les différents acteurs qui a débutée en septembre 2014 et perdurera en 2015. En 2014, 17 contrats uniques ont été signés.

EVALUATION DES SURCOÛTS ET CONTRACTUALISATION AVEC LES PROMOTEURS INDUSTRIELS

> **File active :** en 2014, 1 436 essais à promotion industrielle (dont 465 de phases I/II), étaient en cours à l'AP-HP. Au travers de ces essais, l'AP-HP collabore avec 352 promoteurs[2]. Ces essais impliquaient 2 284 centres recruteurs[1] de l'AP-HP.

> 329 **nouveaux essais** ont été enregistrés de 148 promoteurs[2] et 61 CRO (Contract Research Organization) pour lesquels une convention de surcoûts hospitaliers a été établie par le Guichet des essais à promotion industrielle.
Le nombre de dossiers reçus en 2014 est sensiblement équivalent à 2013.

> **Coordination :** l'investigateur coordonnateur appartient à l'AP-HP pour 184 d'entre eux (56%).

> 179 **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.

FACTURATION DES SURCOÛTS HOSPITALIERS

> **312 essais** ont été **clôturés** administrativement au niveau du Guichet des essais à promotion industrielle en 2014, pour lesquels l'intégralité des surcoûts dus par les promoteurs a été facturée pour 693 centres ayant inclus un total de 3 848 patients sur la totalité des études concernées.

> il est à noter que le nombre de patients attendus sur ces centres était d'un total de 5908, soit un **taux d'inclusion moyen de 64%** et médian de 40%, 30% des centres ayant été clôturés sans inclusion ;

> **867 titres de recettes** ont été saisis ;

> le **montant** de la **facturation** des surcoûts effectuée en 2014 est de **6,1 millions €**.

Dossiers prioritaires en 2015

> Poursuivre la mise en œuvre du Contrat Unique au sein de l'AP-HP en veillant au respect des délais de contractualisation fixés par l'instruction ministérielle ;

> Résorber le retard accumulé en 2014 ;

> Retrouver un niveau de facturation des surcoûts hospitaliers équivalent à ceux de 2012/2013.

> Continuer l'amélioration de l'évaluation exhaustive des surcoûts prévisionnels engendrés par les essais industriels, en particulier lorsque l'AP-HP est établissement coordonnateur.

> Assurer la représentation de l'AP-HP au sein des groupes de travail mis en place entre les DRCI des CHU portant sur la recherche clinique industrielle (en vue de l'adaptation du Contrat Unique notamment).

Actions orientées GIRCI

Le Guichet des essais à promotion industrielle assure un rôle de référent et de structure ressource, disponible pour les établissements avec lesquels il a établit 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

1. Centre recruteur : centre incluant des patients déclarés à l'ANSM, donc uniquement sur les études interventionnelles. Il est comptabilisé un centre par service et par étude. Ainsi, si un même service participe à deux études, deux centres sont comptabilisés. Autrement dit, si un essai est suivi par deux investigateurs dans le même service, il est comptabilisé un centre recruteur. Si deux essais sont suivis par un ou deux investigateurs dans le même service, il est alors comptabilisé deux centres.
2. Promoteurs regroupés par maison mère.

National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, le Centre Chirurgical Marie Lannelongue, la Fondation Rothschild, l'Institut Mutualiste Montsouris, l'Hôpital Foch, le Centre Hospitalier Sainte-Anne, le Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, les Hôpitaux de Saint-Maurice, le Centre Hospitalier Sud-Essonne, le Centre Hospitalier d'Argenteuil), ainsi qu'avec la FEHAP (Fédération des Etablissements Hospitaliers et d'Aide à la Personne). Après une phase de construction du réseau des correspondants recherche des établissements du GIRCI, le rôle du Guichet des essais à promotion industrielle se manifeste à présent principalement par des demandes d'expertise formulées par les établissements du GIRCI.

Chiffres clefs

En 2014, **1 436 essais à promotion industrielle** (dont 465 phases I/II) étaient en cours à l'AP-HP (1 452 dont 469 de phases I/II en 2013).

L'AP-HP collabore avec **352 promoteurs²** au travers de ces essais (252 en 2009, 264 en 2010, 270 en 2011, 303 en 2012, 329 en 2013).

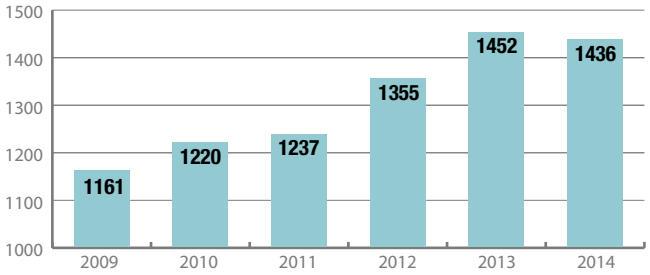
329 nouveaux essais à promotion industrielle ont démarrés en 2014 (435 en 2013), impliquant 610 centres.

2 284 centres recruteurs actifs en 2014 (2 358 en 2013, 2 392 en 2012, 2 399 en 2011, 2 524 en 2010, 2 490 en 2009).

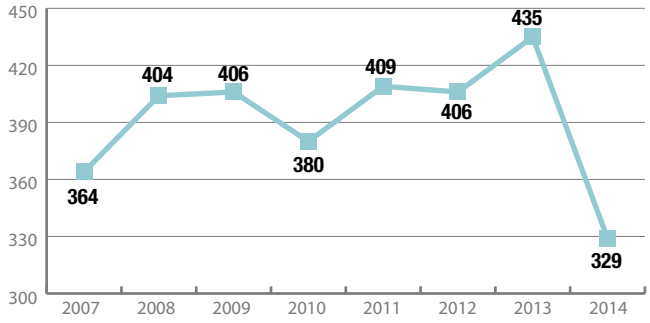
En 2014, 17 contrats uniques ont été signés.

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

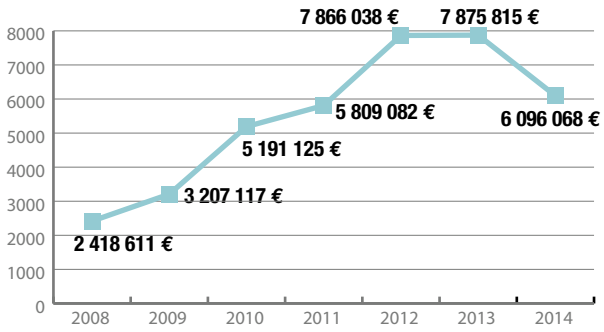
Evolution du nombre d'essais à promotion industrielle actifs en cours



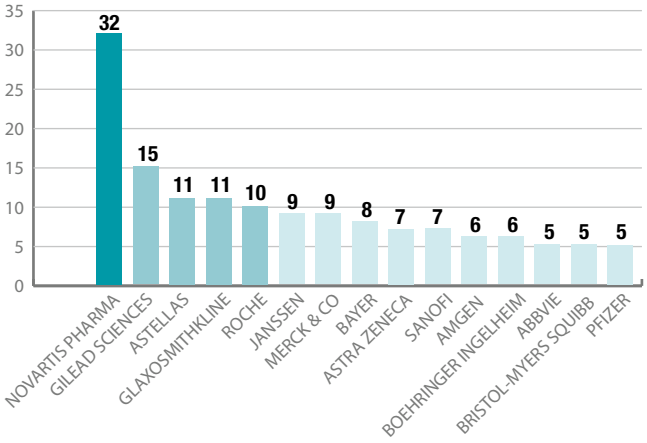
Nouveaux essais industriels mis en œuvre à l'AP-HP



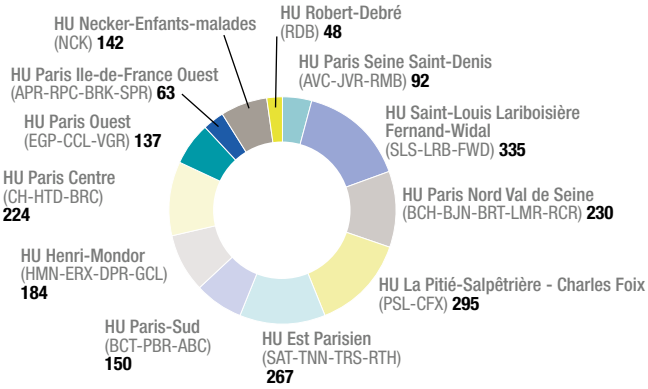
Facturation des surcoûts aux industriels



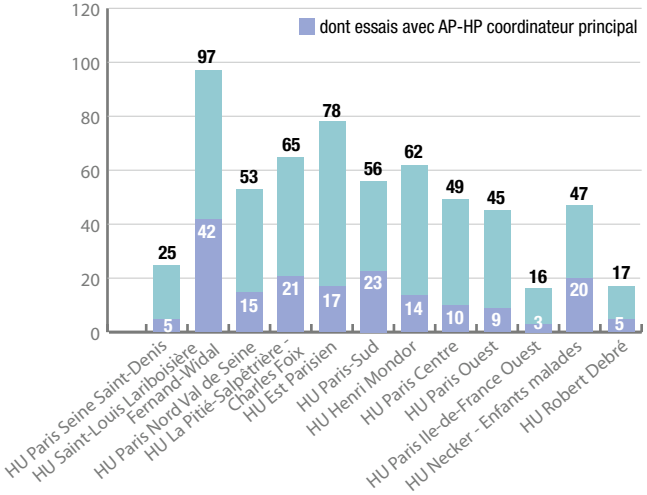
Les principaux promoteurs industriels à l'AP-HP (nombre de nouveaux essais reçus en 2014)



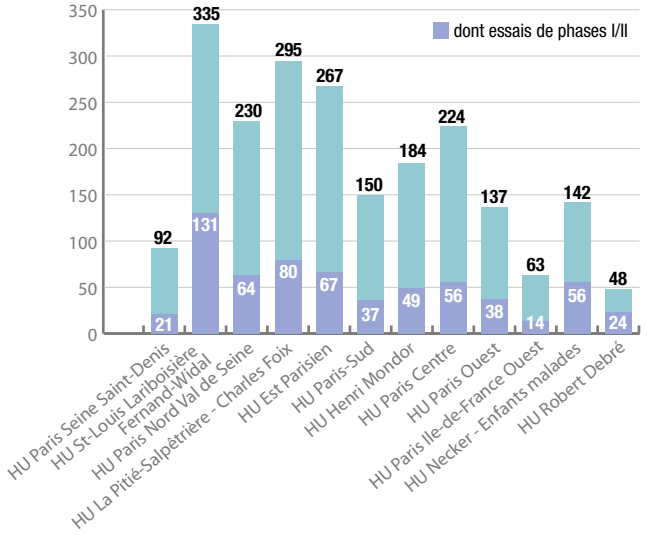
Nombre d'essais actifs en 2014, à promotion industrielle, par GH



Nombre de nouveaux essais à promotion industrielle en 2014, par GH (Classement par nombre d'essais avec AP-HP coordinateur principal décroissant)



Nombre d'essais à promotion industrielle en cours durant l'année 2014, par GH (Classement par nombre d'essais de phase I/II)



Groupe hospitalier	Nombre d'essais actifs en 2014	Nombre de nouveaux essais démarrés en 2014 par GH*	Centres recruteurs[1] actifs[2]	Promo-teurs[3] actifs[2]	Surcoûts facturés	10 Disciplines les plus fréquentes
Hôpitaux Universitaires Paris-Seine-Saint-Denis (AVC-JVR-RMB)	92	25	97	43	105 260 €	1) Oncologie 2) Virologie 3) Pneumologie 4) Dermatologie 5) Rhumatologie 6) Cardiologie 7) Hépato Gastro Entérologie 8) Hématologie 9) Ophtalmologie 10) Médecine Interne
Hôpitaux Universitaires Saint-Louis Lariboisière Fernand-Widal (SLS-LRB-FWD)	335	97	361	94	1 183 920 €	1) Oncologie 2) Virologie 3) Cardiologie 4) Dermatologie 5) Hépato Gastro Entérologie 6) Hématologie 7) Ophtalmologie 8) Gérontologie 9) Rhumatologie 10) Neurologie
Hôpitaux Universitaires Paris Nord Val de Seine (BCH-BJN-BRT-LMR-RCR)	230	53	240	85	431 241 €	1) Virologie 2) Oncologie 3) Cardiologie 4) Hépato Gastro Entérologie 5) Pneumologie 6) Métabolisme Nutrition 7) Dermatologie 8) Rhumatologie 9) Ophtalmologie 10) Immunologie
Hôpitaux Universitaires La Pitié-Salpêtrière Charles Foix (PSL-CFX)	295	65	306	105	1 138 842 €	1) Oncologie 2) Virologie 3) Neurologie 4) Cardiologie 5) Métabolisme, Nutrition 6) Gérontologie 7) Rhumatologie 8) Médecine Interne 9) Immunologie 10) Pneumologie
Hôpitaux Universitaires Est Parisien (SAT-TNN-TRS-RTH)	267	78	291	84	729 167 €	1) Oncologie 2) Virologie 3) Hépato Gastro Entérologie 4) Pédiatrie 5) Cardiologie 6) Neurologie 7) Rhumatologie 8) Dermatologie 9) Pneumologie 10) Hématologie
Hôpitaux Universitaires Paris-Sud (BCT-PBR-ABC)	150	56	152	63	446 337 €	1) Virologie 2) Pneumologie 3) Pédiatrie 4) Oncologie 5) Hématologie 6) Neurologie 7) Ophtalmologie 8) Néphrologie 9) Rhumatologie 10) Endocrinologie
Hôpitaux Universitaires Henri-Mondor (HMN-ERX-DPR-GCL)	184	62	188	65	614 555 €	1) Oncologie 2) Virologie 3) Cardiologie 4) Neurologie 5) Néphrologie 6) Hématologie 7) Hépato Gastro Entérologie 8) Pneumologie 9) Rhumatologie 10) Dermatologie
Hôpitaux Universitaires Paris Centre (CCH-HTD-BRC)	224	49	237	71	750 669 €	1) Oncologie 2) Virologie 3) Rhumatologie 4) Pneumologie 5) Gérontologie 6) Cardiologie 7) Ophtalmologie 8) Hépato Gastro Entérologie 9) Médecine Interne 10) Immunologie
Hôpitaux Universitaires Paris Ouest (EGP-CCL-VGR)	137	45	143	78	153 424 €	1) Oncologie 2) Cardiologie 3) Pathologie Vasculaire 4) Métabolisme, Nutrition 5) Pneumologie 6) Génétique 7) Virologie 8) Endocrinologie 9) Oto Rhino Laryngologie 10) Radiologie et Imagerie
Hôpitaux Universitaires Paris Ile-de-France Ouest (APR-RPC-BRK-SPR)	63	16	63	35	79 580 €	1) Oncologie 2) Neurologie 3)Cardiologie 4) Pédiatrie 5) Virologie 6) Génétique 7) Rhumatologie 8) Métabolisme, Nutrition 9) Ophtalmologie 10) Urologie
Hôpitaux Universitaires Necker-Enfants-malades (NCK)	142	47	146	60	377 885 €	1) Pédiatrie 2) Oncologie 3) Néphrologie 4) Hématologie 5) Dermatologie 6) Virologie 7) Génétique 8) Allergologie 9) Néonatologie 10) Pneumologie
Hôpital Universitaire Robert-Debré (RDB)	48	17	60	31	85 184 €	1) Pédiatrie 2) Néonatologie 3) Néphrologie 4) Oncologie 5) Virologie

* 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.

Office du transfert de technologie et **des partenariats industriels**

(OTT&PI)

Responsable : Dr Florence GHRENASSIA
Adjointe : Anne-Florence FAY

MISSIONS

> Proposer et finaliser les axes de politique générale de l'AP-HP en matière de valorisation, de modèle d'entreprise (d'affaires) et des 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 et négocier les droits de propriété intellectuelle, les licences, les contrats d'accès aux données, résultats ou échantillons biologiques de l'AP-HP

> Développer le potentiel innovant et les produits de niche de l'Établissement Pharmaceutique de l'AP-HP (AGEPS) :
- développer les partenariats industriels permettant le lancement de molécules AGEPS stratégiques
- développer de nouveaux marchés internationaux par le biais de partenariats industriels

> Sensibiliser et former aux règles et enjeux de la protection de l'innovation :
- formations, colloques, réunions d'information, de sensibilisation et de formation des équipes aux enjeux de la propriété intellectuelle et la protection de l'innovation (Internes, écoles doctorales, directeurs des soins, FMC, CFTA, EHESP, etc.)

> 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, leurs bases de données, leurs collections biologiques dans des programmes de recherche ou des partenariats industriels de R&D

> Soutenir la création d'entreprises issues de l'AP-HP :
- accompagnement des porteurs de projets dans la création, notamment par la présentation de leur entreprise aux incubateurs partenaires de l'AP-HP, (Paris Biotech Santé, Agoranov, Genopole) et à des financeurs (Banques, Bpifrance, VCs, Business angels). Soutien logistique et juridique (propriété industrielle, licences et sous licences, dossiers de candidature pour financements institutionnels : aides et concours, Bpifrance (ex. OSEO), ministères, ANR, collectivités territoriales,…), orientation vers les pépinières et bioparks en fin d'incubation
- 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

> 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 et monter des programmes de recherche collaborative (ANR, FUI, , Horizon 2020, IMI, Bpifrance...)

> 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

> Animer la Commission Valorisation de l'Innovation Hospitalière du Réseau C.U.R.I.E. qui comprend le réseau national Hôpital Tech Transfert, regroupant toutes les structures hospitalières de transfert de technologie des CHU et des GIRCI de France

> Contribuer aux travaux et projets de COVALLIANCE (Structures de valorisation des membres de l'alliance AVIESAN)

> Suivre et proposer des adaptations lors de l'évolution des textes législatifs en matière de valorisation (groupes de réflexion ministériels, Réseau CURIE)

PRÉSENTATION

Structure de valorisation unique centralisée pour tous les hôpitaux de l'AP-HP, l'OTT&PI est chargé de la détection, la protection et le transfert industriel des innovations issues des services et équipes cliniques ou de recherche de l'AP-HP. Guichet unique pour la mise en place de partenariats industriels pour les programmes de R&D et d'accès aux ressources, expertises et innovations issues de l'AP-HP.

L'AP-HP fédère les initiatives de ses personnels et renforce ses collaborations avec le monde industriel dont elle partage le défi de compétitivité. Le premier Centre Hospitalo-Universitaire d'Europe 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.

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 projets de R&D, d'innovations en soins, en recherche, en prise en charge et en accueil des patients sont des atouts pour être reconnus internationalement par le biais de publications scientifiques internationales.

Les professionnels de l'AP-HP recherchant des partenaires industriels pour le développement de leurs projets, les industriels recherchant des experts et équipes internationales disponibles pour travailler leurs projets de R&D, la mise en place des partenariats actifs de recherche et développement, des projets de recherche translationnelle, des essais cliniques ou l'accès à des collections biologiques ou des bases de données uniques. L'OTT&PI est la structure dédiée au montage des accords pour le développement des projets concernant les professionnels.

Une expertise de plusieurs années et des résultats probants en nombre de licences, créations d'entreprise et revenus de licences, dans la valorisation d'innovations brevetées issues du soin et de la recherche clinique permettant la mise sur le marché de médicaments ou de dispositifs médicaux attendus à très court terme.

L'OTT&PI apporte ses 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 nouveaux traitements ou dispositifs médicaux destinés à améliorer la qualité des soins pour les patients.

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 « from bed to bed » (« du lit du patient au lit du patient »).

La densité, la richesse, la qualité et le volume des données cliniques détenues par l'AP-HP couplées à des collections d'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 expertises de l'OTT&PI recouvrent le processus complet de la détection de l'innovation à son transfert industriel : Propriété intellectuelle, business développement, connaissance du tissu industriel et des stratégies d'entreprise et de filières, réseaux régionaux et internationaux de partenariats financiers, industriels et académiques, privés et publics.

Les technologies transférées sont issues de thématiques variées : molécules innovantes ou orphelines, biotechnologies, diagnostic, biomatériaux, dispositifs médicaux, thérapies cellulaires et géniques, etc.

L'intérêt de nouveaux brevets portant sur des médicaments, nouvelles indications de médicaments anciens, médicaments orphelins, nouveaux marqueurs de réponse thérapeutique, signatures pathologiques, tests diagnostiques, nouveaux outils de chirurgie créés en fonction d'un besoin précis, matériels médicaux de soin ou de confort issus de l'hôpital public est devenu un enjeu majeur de compétitivité.

L'OTT&PI participe à l'évaluation du projet et met en œuvre la protection adaptée de l'innovation : via brevet, savoir-faire (protégé par la confidentialité) ou logiciel.

La valorisation des innovations par l'OTT&PI a permis la création de 65 jeunes entreprises sur la base d'innovations brevetées par l'AP-HP et ses partenaires.

L'OTT&PI intervient en collaboration avec l'Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP (AGEPS) pour valoriser le potentiel d'innovation en apportant son expertise en stratégie de valorisation : propriété industrielle, définition des business models et des étapes de développement du projet innovant : maturation, programme de recherche et développement, recherche de financements et de partenaires extérieurs. La finalité du contrat de partenariat ou de transfert est la mise sur le marché des produits AGEPS et leur distribution aux patients, en France comme à l'international.

Sur ces bases et dans le respect de la Charte des Partenariats Industriels de l'AP-HP, l'OTT&PI recherche des partenaires industriels, engage les négociations contractuelles et finalise les contrats de licence d'exploitation.

Faits marquants en 2014

PROGRESSION DES ACTIVITÉS DE L'OTT&PI - PÔLE VALORISATION ET TRANSFERT DU DRCD

Dans le cadre du plan de développement 2012-2015 pour les activités de valorisation et de transfert au sein de l'AP-HP, l'année 2014 s'est caractérisée par une augmentation des recettes de valorisation et du portefeuille d'innovation et de partenariats.

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

Accompagnement de projets emblématiques impliquant des équipes de l'AP-HP (ANR, FUI, Bpifrance), mise en place des consortiums avec les industriels.

PROJETS ISSUS DES INVESTISSEMENTS D'AVENIR

- 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.
- Négociations des conventions de valorisation avec les Instituts Hospitalo Universitaires IMAGINE et ICAN
- Accompagnement des DHU pour la première vague de l'appel à projets «Recherche hospitalo-universitaire» lancé dans le cadre du programme «Investissements d'avenir»

CONVENTIONS CADRE PARTENARIATS INSTITUTIONNELS

- Signature du partenariat Institut Pasteur/AP-HP : 4 avril 2014
- Participation au nouveau Comité Science et Innovation de Genopole
- Participation aux travaux et contrats du réseau Bio collections

MISE EN PLACE D'UN NOUVEAU PARTENARIAT AVEC INSERM TRANSFERT, RÉGULARISATION DES COPROPRIÉTÉS ET DES RÈGLES DE MAITRISE D'OUVRAGE

Pour l'AP-HP et Inserm Transfert, c'est la mise en place d'un nouveau cadre de travail qui aura marqué l'année 2014. Partenaire majeur de la valorisation des équipes mixtes recherche, l'Inserm est impliqué dans une part importante des brevets des médecins/pharmaciens de l'AP-HP. Depuis septembre 2014, la régularisation de la copropriété de l'AP-HP est intervenue sur plus de 270 portefeuilles de brevets.

La définition de maître d'œuvre unique plus fluide, la transparence du suivi des portefeuilles pour les inventeurs et une gestion simplifiée des copropriétés grâce au travail mené au sein de Covalliance, va désormais permettre de gagner en lisibilité et en succès de transfert vis-à-vis de partenaires industriels.

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, AGORANOV, pépinière d'entreprises Cochin.
- Participation aux comités de sélection de la pépinière / Incubateur Cancer Campus et de la 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.

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 Île-de-France.

Présentation de projets d'entreprises innovantes issues de l'AP-HP au Concours national de la création d'entreprises innovantes, ILab (BPIFrance/ ministère de la recherche) et Tremplin pour les entreprises des étudiants entrepreneurs (internes et externes).

Présentation de projets d'entreprises innovantes issues de l'AP-HP aux Prix de l'Innovation de la Ville de Paris.

APINNOV 2014

APinnov, les rencontres d'affaires de l'AP-HP organisées chaque année

depuis 2003, permettent la mise en relation directe des porteurs de projets avec les industriels et acteurs de la Santé. La 11ème édition, qui s'est tenue le 16 juin 2014 en partenariat avec la CCIP, l'INPI et Bpifrance. Avec plus de 750 participants dont 293 industriels et 69 représentants de structures de soutien à l'innovation et 125 rendez-vous d'affaires programmés pour les 67 projets présentés se sont tenus tout au long de l'après-midi, a définitivement établi le dynamisme de l'AP-HP en matière de valorisation des innovations hospitalières.

Le Village APinnov a accueilli 20 partenaires au sein d'espaces de rencontres pour répondre aux porteurs de projets et leur présenter leurs activités et offres de services.

Workshop Médecins & Pharmaciens connectés

Organisé en partenariat avec CAP DIGITAL, SYSTEMATIC & MEDICEN PARIS REGION, il portait sur la démonstration de produits ou services innovants au service de la relation Médecin, Pharmacien/patient(s). Entreprises, startups, laboratoires et écoles (design, ingénieurs, management) ont présenté un produit ou un service e-santé innovant destiné à améliorer la relation médecin/patient sur le point d'être industrialisé (prototypes opérationnels) ou déjà sur le marché.

Workshop Biologie Innovante

Organisé en partenariat avec le pôle MEDICEN PARIS REGION. Présentation de l'AP-HP sur les modalités de collaboration, présentation par le SIDIV (Syndicat de l'Industrie du Diagnostic In Vitro qui fédère la majorité des acteurs du diagnostic in vitro) des attentes des industriels du diagnostic. Présentation de plateformes de biologie innovantes AP-HP.

MISE EN PLACE DES PARTENARIATS AVEC LES SATT, NOUVEAUX ACTEURS DE VALORISATION ET DE MATURATION

La première convention des SATT a eu lieu en automne 2014, il y a désormais une professionnalisation du transfert de technologie universitaire en France, un maillage complet du territoire en lien avec les Offices de transfert de technologie des organismes de recherche et des CHU qui va permettre de donner toutes leurs chances de maturation aux innovations issues de la recherche publique.

Le renforcement des liens entre les acteurs du transfert de technologie sur le territoire de l'AP-HP, l'articulation en efficacité avec Inserm Transfert et les 3 SATT franciliennes (Lutech, IdFInnov et Paris Saclay) va permettre la maturation des projets dans un souci d'accélérer le transfert. Un partenariat a été formalisé avec la SATT Lutech, ceux avec IdFInnov et Paris Saclay sont en cours de finalisation.

MISE EN PLACE DE CHARTES ET RÉFÉRENTIELS

- Diffusion de la 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.
- Publication du Guide du porteur de projets innovants à l'AP-HP et du livret « Monter des partenariats industriels à l'AP-HP avec les DHU ».
- Diffusion de référentiels et procédures sur les partenariats, la valorisation des ressources biologiques, la valorisation des bases de données/système d'information, la valorisation des productions audiovisuelles, images.

FORMATIONS PROFESSIONNELLES ET ENCADREMENT D'ÉTUDIANTS

Formations et réunions de sensibilisation professionnelles à la valorisation et aux enjeux des partenariats industriels de R&D

- Organisées par l'OTT&PI faisant intervenir personnalités extérieures : formation médicale continue (FMC) / AP-HP (deux sessions annuelles) ; formations CFTA / AP-HP.
- Formation Ateliers de la recherche clinique du DRCD ; séminaire d'accueil des personnels de recherche à l'AP-HP (DRCD – AP-HP).
- Formations dans le cadre des Instituts de formations en soins infirmiers de l'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)
- DIU FIEC (Université Paris Diderot) ; DIU FARC TEC / Licence Pro Recherche clinique (Université Pierre et Marie Curie)
- Formation continue « Recherche biomédicale à l'hôpital : enjeux et pratiques » (École des hautes études en santé publique)
- DIU de Gérontechnologies Charles Foix (Université Pierre et Marie Curie) ; formation Valorisation et Transfert de technologie (dernière année école d'ingénieurs Sup'Biotech Paris)

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 en valorisation :

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 ; Master de valorisation de l'Université de Caen.

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 stratégique de R&D, Commissions DAS (domaines d'action stratégique)
- 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 284 M€) au cours de la période 2005-2013. Des équipes de l'AP-HP sont impliquées dans plus d'une vingtaine de projets, représentant des subventions d'un montant total de 8,4 M€ attribués directement aux hôpitaux de l'AP HP participant à ces recherches. En 2014, 13 projets collaboratifs ont été labellisés par MEDICEN et 7 ont déjà été financés à hauteur de 19,8 M€ par le Fonds unique interministériel (FUI) et Bpifrance. 4 de ces projets impliquent des équipes de l'AP-HP.

CONTRIBUTION À LA CRÉATION ET PARTICIPATION ACTIVE À LA COMMISSION TIC & SANTÉ (MEDICEN PARIS RÉGION, CAP DIGITAL ET SYSTEMATIC)

Initiative de collaboration unique en France entre pôles de compétitivité et clusters pour identifier les synergies et mutualiser les efforts dans le domaine des technologies connectées et numériques en santé

- Organiser et faciliter les relations qualifiées entre acteurs en vue de stimuler les opportunités pour accélérer le développement de cette filière industrielle

- Développer l'attractivité du savoir-faire et de l'écosystème francilien d'innovation en e-santé
- Densifier les relations Start-up, TPE, PME, ETI & Grands-Groupes pour catalyser l'émergence de projets collaboratifs public-privé et ainsi l'accès aux financements
- Etre force de proposition auprès des tutelles et des organismes règlementaires et d'accès au marché

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 les 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 et des 5 domaines de valorisation stratégique (DVS)[1]. Participation aux groupes de réflexion sur le montage des DVS puis aux comités de pilotage des DVS créés. Lien avec les autres CHU pour définir la représentation hospitalière dans ces groupes. Création du DVS «dispositifs médicaux» labellisé par AVIESAN en 2014 est co-porté par l'AP-HP et le CEA.

ANIMATION DES ACTIVITÉS DU RÉSEAU HÔPITAL TECH TRANSFERT (HTT)

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. Plusieurs réunions mensuelles ont été organisées en 2014 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.

ACTIONS INTERNATIONALES

Association of Tech Transfer University Managers (AUTM)

Participation aux groupes de travail, Material Transfert Agreement et Women inventors comitee. Congrès annuel, San Francisco fév. 2014, présentation à 2 sessions

ASTP Proton (Tech transfer Professional Europe)

Représentation de l'AP-HP et des CHU au congrès annuel de Prague, octobre 2014

Représentation du réseau Français des Tech transfert Professional au sein du groupe NAAC (National Associations Advisory Comitee)

PARTICIPATION DE L'OTT&PI AU SEIN DE BUSINESS MEETINGS ET BUSINESS CONNECTIONS

Congrès international BIO 2014 (23-28 juin 2014, San Diego)

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, Genopole, ARD, Cancer Campus). L'édition 2014 du BIO a été l'occasion d'inscrire un nouveau record de participation à ces rendez-vous avec 18 000 exposants, plus de 15 000 visiteurs de plus de 50 pays inscrites à 29 000 rendez-vous. L'équipe de l'OTT&PI présente sur place a présenté 25 offres de technologies et participé à 20 rendez-vous dans le cadre de la convention d'affaire qui sont autant de partenariats possibles. Plusieurs contacts ont donné à lieu à des rencontres à la suite de la convention pour le montage de partenariats. Cette édition du BIO 2014 a aussi été l'occasion pour l'OTT&PI de mettre en valeur deux start-up Da Volterra et Aterovax qui valorisent des innovations issues de l'AP-HP.

Convention Medica (novembre 2014, Düsseldorf)

Cette année, ce salon (le plus important salon du dispositif médical), a accueilli plus de 132 000 visiteurs de 120 pays et plus de 4 600 exposants. Il a été l'occasion pour l'AP-HP de rencontrer les industriels sur leurs stands et 10 partenaires potentiels lors des rencontres d'affaires pour du transfert de technologies ou des partenariats R&D.

Salon des Entrepreneurs 2014 (6 février 2014, Paris)

64 200 visiteurs, 2 000 rendez-vous d'affaires.

Congrès annuel du réseau CURIE (juin 2014, Clermont-Ferrand)

Association qui fédère les acteurs de la valorisation de la recherche publique française. Organisation d'une session dédiée à la valorisation de la recherche clinique hospitalière.

Health Innovative Days (3 sessions en 2014)

Participation et interventions lors de ces journées de rencontres entre acteurs de la e-santé organisées par Cap Digital, tables rondes et workshops autour des trois thèmes suivants organisés lors de trois sessions en 2014.

« Bien vieillir, Modèles économiques en e-santé, Innovations d'usage ou organisationnelles ».

Actions prioritaires en 2015

> 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.

> 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, les deux solutions, en vue de l'atteinte des objectifs des thèmes stratégiques ;
- de sourcing de projets innovants en partenariat avec SATT
- d'innovations issues des pharmacies à usage intérieur (PUI) de l'AP-HP : projets pharmaceutiques innovants et innovations « maison »

> Recherche et développement de l'Etablissement pharmaceutique de l'AP-HP (AGEPS)

- Développer l'amorçage de projets innovants et travailler en mode projet/modèle économique
- Poursuite du projet de développement de la plateforme de thérapie cellulaire de Saint-Louis

> Animation et suivi des Projets issus des investissements d'avenir : RHU, IHU, Infrastructures (Appel à projets ANR), Labex, cohortes etc.

> Animation et suivi Projets structurants, plateformes de partenariats et de recherche (mise à disposition de terrains, locaux, nouvelles structures, pépinières, etc.)

> Marketing industriel

- un renforcement de la politique de l'OTT&PI en matière de propriété industrielle (grands projets de R&D, plateformes, atouts et compétences 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 ;
- organiser avec les industriels des forums de « licensing out » de produits, 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.

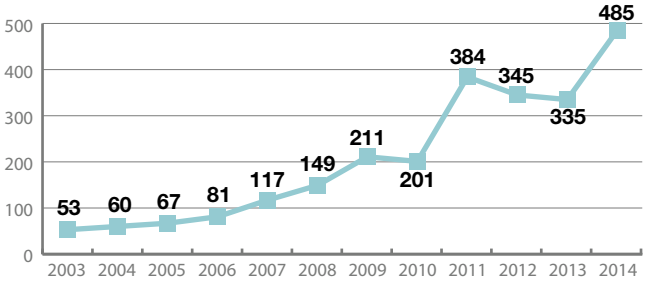
Chiffres clefs 2014

DEMANDES DE VALORISATION

485 nouvelles demandes de valorisation ou de partenariats en 2014

180 déclarations d'inventions

Evolution du nombre de nouvelle demande de valorisation et projets



PORTEFEUILLE BREVETS (FILE ACTIVE)

790 portefeuilles de brevets[2] actifs détenus en pleine ou copropriété avec les partenaires académiques ou industriels de l'AP-HP dont 36 déposés en 2014.

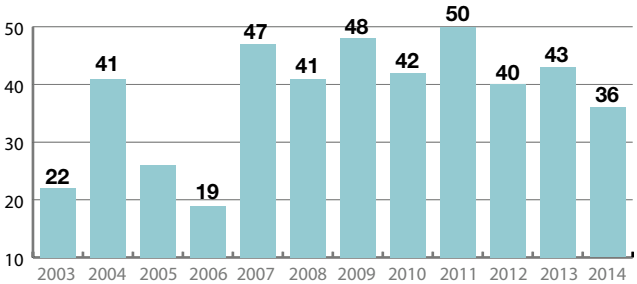
Les thématiques des brevets sont variées : biotechnologies, diagnostics, biomatériaux, dispositifs médicaux, médicaments, génétique, thérapies cellulaires et géniques... Des brevets du portefeuille sont détenus en copropriété avec des partenaires académiques (universités parisiennes et françaises, Inserm, CNRS, Institut Pasteur, CEA…) ou industriels.

EVOLUTION DU NOMBRE DE BREVETS DÉPOSÉS ANNUELLEMENT

Evolution du nombre de portefeuilles de brevets actifs

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.

Evolution du nombre de brevets déposés



AUTRES ASSETS

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 20 modèles protégés ;

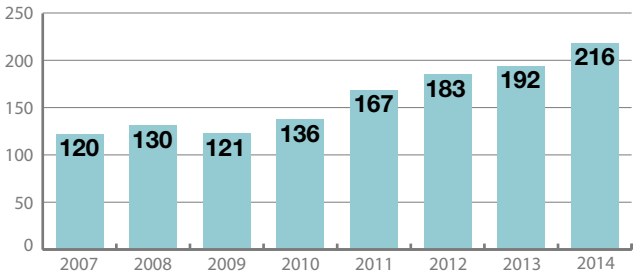
153 technologies et savoir-faire protégés et 99 logiciels (dont 11 en 2014) ;

1338 collaborations de recherche et partenariats et contrats d'accès à des résultats d'essais cliniques et des bases de données, dont 236 ouverts en 2014 ;

ÉVOLUTION DU NOMBRE DE LICENCES ACTIVES (BREVETS ET SAVOIR-FAIRE)

216 licences (brevets et savoir-faire) mises en place avec des laboratoires pharmaceutiques, entreprises de dispositif médical ou sociétés de biotechnologies françaises et internationales dont 24 licences signées en 2014 ;

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



ENTREPRISES INNOVANTES

65 entreprises créées dont 4 en 2014 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, Key Neurosciences, BLK Pharma ou plus récemment Med Day et Fourvirx ;

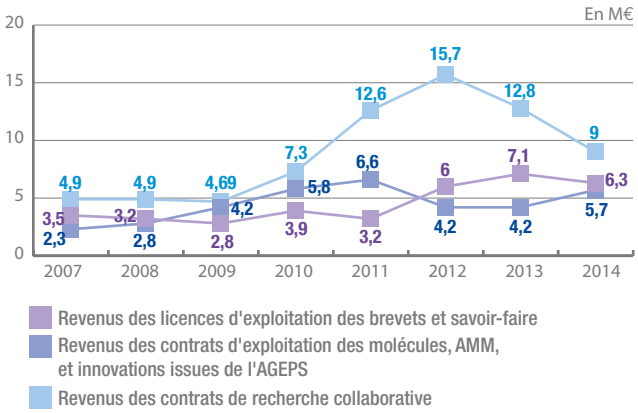
Partenariat avec les incubateurs d'entreprises publics et privés Paris Biotech Santé, Agoranov, Genopole, Biocitech et mise en place du partenariat avec le dispositif « Start Up in vitro » de HEC Paris.

RECETTES GÉNÉRÉES EN 2014

21 M€ se répartissant comme suit :

- 6,3 M€ de revenus de licences d'exploitation des brevets et des savoir-faire
- 5,7 M€ de revenus générés en 2014 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
- 9 M€ de revenus générés en 2014 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

Dans le cadre des moyens attribués au DRCD au titre du 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 (prise en charge des coûts et gestion en qualité de mandataire), contrats de copropriété, prospection industrielle, négociation de contrats.

1. 1) Innovation en vaccinologie 2) Innovation thérapeutique en cancérologie 3) Biomarqueurs en neurologie et psychiatrie 4) Biomarqueurs et tests compagnons 5) Dispositifs médicaux 6) Autonomie 7) Anticorps thérapeutiques.
2. Un portefeuille de brevet est constitué de la demande initiale de brevet et de toutes ses extensions internationales soit près de 25 titres de propriété intellectuelle par portefeuille.

Secrétariat scientifique CEDIT

(Pôle Innovation et veille technologique)

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

MISSIONS

L'objectif principal du CEDIT (Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques) est l'évaluation des innovations en termes de pertinence des soins et d'impact médico-économique. Le travail s'organise autour de trois axes :

1. Apporter une aide à la décision sur des choix d'innovations médicales. Les évaluations portent sur l'efficacité et la sécurité cliniques, l'efficience économique, les aspects organisationnels, éthiques, etc. Ce travail donne lieu à des avis du CEDIT.
2. Détecter les technologies médicales innovantes à fort impact hospitalier, par l'analyse d'informations provenant de sources identifiées et fiables.
3. Assister les services de l'AP-HP dans leurs soumissions de réponses aux appels d'offres des programmes de recherche médico-économique (PRME), en lien avec le pôle « appels à projets » du département de la recherche clinique et du développement (DRCD)

PRÉSENTATION

L'AP-HP s'est pourvue en 1982 d'un organisme d'évaluation de l'innovation médicale, le Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques (CEDIT). Agence hospitalière d'évaluation des technologies de santé, le CEDIT est chargé de formuler des avis qui sont transmis au Directeur Général. Les membres sont nommés pour trois ans. La présidence est assurée par le Professeur Loïc GUILLEVIN.

Le secrétariat scientifique du CEDIT instruit les saisines et assure d'autres missions. Il est composé de :
- Alexandre BARNA (médecin, responsable du secrétariat scientifique du CEDIT) ;
- Emmanuel CHARPENTIER (chirurgien-dentiste, méthodologiste et statisticien) ;
- Björn FAHLGREN (ingénieur biomédical) ;
- Marc VANICATTE (ingénieur biomédical, jusqu'en juillet 2014. En remplacement, le recrutement d'un médecin est en cours) ;
- Clara PIFFARETTI puis Vincent LOOTEN (internes de santé publique) ;
- Viviane KLUVIE (secrétaire, temps partiel).

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

Le CEDIT est amené à coopérer avec d'autres structures telles que les URC et notamment l'URC en économie de la santé (URC-éco), les différents départements de la direction de l'organisation médicale et des relations avec les universités (DOMU), la direction des finances (DEFIP), l'agence générale des équipements et produits de santé (AGEPS), etc.

En dehors de l'AP-HP, le CEDIT coopère avec le réseau et le groupe national innovation des CHU, et avec des institutions comme l'ANSM, la HAS, l'UNCAM et le ministère en charge de la santé.

Le CEDIT participe à des 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, AdHopHTA et EUnetHTA.

Une présentation détaillée du CEDIT (composition, missions, procédure de saisine, etc.) ainsi que l'intégralité des avis sont disponibles sur le site internet : **http://cedit.aphp.fr**

Faits marquants en 2014

1. DOSSIERS :

Chirurgie assistée par télémanipulateur (robot « Da Vinci ») en pédiatrie : le CEDIT a été saisi par le président de la CME d'une demande d'évaluation des robots chirurgicaux « Da Vinci » en pédiatrie, dans le cadre de l'appel à projets lancé en juillet 2013 par la DMA. Dans son avis finalisé en février 2014, transmis aux instances de l'AP-HP, le CEDIT recommande qu'un programme d'évaluation et de suivi de cette modalité chirurgicale soit mis en place. Une lettre d'intention PHRC-N a été déposée début avril 2014 par les deux équipes chirurgicales de Robert Debré et Necker mais n'a pas été retenue par le jury national.

Désinfection par rayons UV-C des sondes d'échographie endocavitaire : ces sondes, notamment vaginales et rectales, sont potentiellement des vecteurs pour une contamination microbiologique. Le CEDIT a été saisi par le service de radiologie de l'Hôtel-Dieu pour évaluer l'utilisation des rayons UV-C (ANTIGERMIX®). En attendant l'avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) sur la désinfection des sondes endocavitaires (saisine DGS de juillet 2013), le CEDIT ne recommande pas l'achat de ce dispositif à l'AP-HP.

Stents coronaires entièrement résorbables : le CEDIT a examiné les données disponibles jusqu'en septembre 2014 sur ces dispositifs dont plusieurs sont en développement mais un seul est actuellement sur le marché. En attendant les résultats des études contrôlées en cours, le CEDIT n'a pas recommandé l'utilisation en pratique clinique de ces dispositifs. Le travail réalisé par le CEDIT a été accepté pour publication dans « Archives of cardiovascular diseases ».

Appareil Cardiohelp® pour les unités mobiles d'assistance circulatoire (UMAC). Le CEDIT a été saisi par l'AGEPS pour évaluer Cardiohelp®, appareil d'ECMO pour suppléance cardio-respiratoire. Sa taille et son poids réduits facilitent une utilisation mobile. Le CEDIT estime que le coût élevé de l'appareil et des consommables doit limiter l'utilisation de Cardiohelp à des situations où il apporte un bénéfice, telles que le transport des patients par les UMAC. Le coût élevé milite contre l'acquisition d'un tel matériel pour une utilisation sédentaire dans un service uniquement intra-hospitalier.

Monitorage de la douleur chez le patient non communicant (pupillométrie, ANI, SPI) : saisine par l'AGEPS pour évaluer l'intérêt de ces dispositifs. Le CEDIT a conclu à l'intérêt potentiel de ces techniques et a recommandé que le recueil de données soit poursuivi. Certaines conditions seraient également nécessaires : former de manière adéquate le personnel utilisant ce matériel ; encourager les cliniciens et les industriels à participer à une démarche d'évaluation.

Epuration extracorporelle du CO_2 dans les services de réanimation : saisine par l'AGEPS pour évaluer l'intérêt de ces dispositifs et de cette pratique. Dans son avis, le CEDIT a recommandé qu'un groupe de travail donne un avis scientifique sur l'opportunité de l'activité envisagée. Les centres réalisant cette activité devraient s'engager à tenir des registres. Une réévaluation de cette activité (sur la base des données disponibles dans la littérature et des résultats des registres suscités) devrait être réalisée par le CEDIT après une période de 1 à 2 ans.

Echographie thoracique réalisée au lit du malade : saisi par des pneumologues, le CEDIT a estimé que le développement de cette technique était justifié en termes d'efficacité diagnostique et médico-économiques, il note l'importance d'une formation des praticiens.

Tiges magnétiques pour le traitement de la scoliose grave de l'enfant : saisi par une équipe de chirurgiens de l'hôpital Robert Debré, le CEDIT a estimé que l'AP-HP devrait acquérir et utiliser ce dispositif pour des enfants de 2 à 11 ans souffrant de scoliose précoce évolutive et nécessitant ce type de traitement, tout en mettant en place ou en participant à un registre pour l'intervention initiale et le suivi des enfants.

Dispositif de mesure de la température SpotOn™ : saisi par l'AGEPS, le CEDIT ne recommande pas, actuellement, l'acquisition de ce dispositif à l'AP-HP. Compte tenu de l'existence d'un possible besoin insuffisamment couvert dans certaines situations cliniques, le CEDIT estime qu'une étude, organisée avec la contribution de l'industriel et explorant l'éventuel apport de SpotOn™, pourrait être utile.

Colle de fibrine autologue Vivostat® : saisi par la COMEDIMS, le CEDIT estime qu'il s'agit d'un dispositif dont l'intérêt médical, médico-économique et organisationnel n'est actuellement pas avéré. Néanmoins, s'agissant d'un produit considéré comme potentiellement intéressant par les chirurgiens, le CEDIT considère que l'utilisation de Vivostat® devrait être rendue possible à l'AP-HP, à condition qu'elle se fasse dans le cadre d'une étude clinique comparative randomisée, ou à défaut d'une cohorte avec témoins historiques ou contemporains.

2. VEILLE TECHNOLOGIQUE :

Lettre de veille : publications disponibles sur le site du CEDIT et diffusés largement au sein et en dehors de l'AP-HP. Le nouveau format améliorant la lisibilité du document a obtenu des retours favorables, notamment en termes de pertinence des synthèses des dossiers traités par la rubrique, les « Point Sur ».

Réseau de veille : le réseau de référents « innovation » dans chaque spécialité reste actif et continue de s'enrichir. L'objectif demeure de trier, prioriser et enrichir la liste de technologies identifiées dans les bases de données, toujours avec un but de veille participative et d'auto-saisines du CEDIT sur les sujets prioritaires.

3. FACILITER ET COORDONNER LES APPELS A PROJET PSTIC/ PRME 2013 :

La réorganisation du DRCD en 2009 et la nouvelle organisation de la recherche mise en place par le ministère de la santé à partir de 2011 ne font plus du CEDIT l'interlocuteur principal dans ce champ. L'expertise du CEDIT est proposée aux équipes de l'AP-HP pour l'élaboration des lettres d'intention.

4. COOPERATIONS NATIONALES :

Le CEDIT est membre du groupe national innovation de la conférence des directeurs généraux des CHRU, lieu d'échange et de partage des thématiques liées à l'innovation et à l'évaluation des technologies de santé.

- Sujets principaux ayant fait l'objet d'un travail : le groupe a proposé une définition pour un indicateur « innovation » MERRI et a réalisé un travail sur l'analyse des coûts hospitaliers, en complément du guide méthodologique de la HAS.
- Le groupe a organisé le 7 juin 2014 à Bordeaux la 5ème journée nationale des innovations hospitalières (JNIH) sur le thème de l'évaluation médico-économique des technologies de santé ; le CEDIT a participé au comité d'organisation de cette journée

Le CEDIT a participé en octobre 2014 à la table ronde « Evaluation et impact non clinique des dispositifs médicaux » dans le cadre des ateliers de Giens, avec une publication dans la revue Thérapie.

5. ACTIVITE INTERNATIONALE :

Le CEDIT a développé des partenariats au niveau européen et international :

L'INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) : réseau international d'agences d'évaluation. Le CEDIT a participé à la réunion annuelle de ce réseau et publié 3 de ses avis sur le site du réseau (http://www.inahta.org).

EuroScan : échanges d'informations sur les technologies de santé émergentes. Dans ce cadre, le CEDIT participe à l'évaluation de technologies de santé pour le compte de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). En 2014, le CEDIT a participé aux réunions du réseau ainsi qu'à la rédaction d'un « toolkit », guide méthodologique pour la réalisation des activités de veille.

L'HTAi (Health Technology Assessment international) : 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. En 2014 le CEDIT a participé à la réunion annuelle du réseau et communiqué sur l'activité réalisée à l'AP-HP.

Le CEDIT est membre du comité de pilotage du projet AdHopHTA (Adopting Hospital based HTA) financé par la Commission Européenne. En 2014, le CEDIT a participé à la deuxième rencontre du comité de pilotage, en vue de la finalisation de ce projet, en 2015.

Le CEDIT contribue aux travaux de la Fédération Européenne des Hôpitaux (HOPE), dans le cadre de l'action conjointe EUnetHTA. En 2014 le CEDIT a donné un avis sur des travaux en cours et proposé des experts de l'AP-HP pour des dossiers en évaluation au niveau européen (ex : Mitraclip).

Présentation du CEDIT et de son activité lors de congrès internationaux en 2014 : Berlin, Le Caire.

6. ENSEIGNEMENT

L'équipe du secrétariat scientifique du CEDIT a délivré en 2014 des enseignements et formations dans le cadre de : Master of Public Health (EHESP), Master de santé publique Paris 5, Master santé publique Paris 7, Mastère pour ingénieurs biomédicaux IBMH à l'UTC de Compiègne

7. COMMUNICATION DU CEDIT :

Le CEDIT a développé un nouveau site internet (http://cedit.aphp.fr) améliorant la lisibilité des activités du CEDIT (avec deux parties principales, « Evaluation des technologies de santé » et « Veille technologique ») et permettant une démarche facilitée de saisine du CEDIT. Le site diffuse l'actualité (congrès, annonces, publication d'études…), les archives du CEDIT et intègre une plateforme de veille active.

Dossiers pour 2015

Mise en place d'une procédure d'évaluation des dispositifs médicaux innovants à l'AP-HP, en coopération notamment avec la COMEDIMS. Cette initiative a été présentée au directoire de l'AP-HP en octobre 2014.

Finalisation des dossiers en cours (Aquaphérèse, ECMO pré-hospitalier pour l'arrêt cardiaque, sonde de radiofréquence Spine STAR™, désinfection par peroxyde d'hydrogène Bioquell, mesure de l'hémoglobinémie en continu, spirales endobronchiques). Edition du rapport du groupe de travail « échanges plasmatiques ». Projets envisagés : TEP-TDM et TEP-IRM dans les maladies inflammatoires.

Possibilité d'une collaboration avec d'autres établissements de la région Ile-de-France pour l'évaluation et la diffusion des innovations technologiques, rendue possible par la circulaire ministérielle du 29 juillet 2011.

Pôle **Affaires juridiques**

Responsable : Lauren DEMERVILLE
Juriste : Zouleïkha BENTOUMI
Assistante : Ile KINTA
Localisation : Hôpital Saint-Louis

MISSIONS

Le pôle Affaires juridiques 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'experts juridiques, spécialisés dans ce 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.

L'équipe se compose de deux juristes spécialisés en droit de la recherche médicale, interagissant 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 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 assure une veille et analyse constamment les textes applicables aux activités de recherche. L'étude de ces textes donne 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.

Il 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, les juristes du DRCD apportent leur 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 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 2014

Le Contrat de filière des industries et technologies de santé signé entre l'Etat et les industriels de la santé dans le cadre du Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) en juillet 2013 prévoyait la mise en place, à l'échelon national, d'une « Convention unique » destinée à permettre la gestion, par les établissements de santé des prestations d'investigation clinique des investigateurs dans le cadre des essais à promotion industrielle. La coordination des travaux a été confiée à la DGOS. Le pôle Affaires juridiques a participé au groupe de travail, rassemblant les différentes fédérations des établissements de santé et les représentants des industriels, mis en place pour l'élaboration de cette convention unique. Ce contrat unique a pris la forme d'une instruction ministérielle publiée en juin 2014. Le pôle Affaires juridiques a également contribué au déploiement du contrat unique au sein de l'institution, en support du guichet des essais à promotion industrielle et des cellules de la recherche des GH.

Les travaux menés au cours de l'année 2014 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 essais cliques (DEC) 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 assure également des 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 règlementaires 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 mise en place du « contrat unique » pour les recherches biomédicales à promotion industrielle dans les établissements publics de santé.

Dossiers prioritaires en 2015

Le dispositif contractuel type de la recherche sera complété en 2015 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. 24 de ces contrats sont disponibles à ce jour. Il s'agit des contrats les plus régulièrement utilisés pour la mise en œuvre des projets de recherche promus ou gérés par le DRCD. Adaptés aux besoins des projets de recherche menés par les équipes de l'AP-HP, ils seront disponibles en français et en anglais pour être mobilisables rapidement, y compris dans le cadre de projets de recherche internationaux. 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.

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 2015 devrait également voir avancer la mise en œuvre du règlement européen sur les essais cliniques de médicaments à usage humain, adopté en avril 2014. 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'Île-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 2014, le pôle Affaires juridiques a notamment accompagné plusieurs établissements de santé en les conseillant en matière de montage de projets de recherche (qualification juridique et orientations quant aux démarches auprès des autorités), et de contrats (surcoûts hospitaliers industriels notamment).

Pôle **Affaires européennes**

Responsable : Patricia SCHOTT
Localisation : Hôpital Saint-Louis

MISSIONS

La Commission européenne propose plusieurs types de programmes pouvant intéresser les investigateurs de l'AP-HP :

> Le programme-cadre de recherche et de développement (7ème PCRD jusqu'en 2013 et programme « Horizon 2020 » de 2014 à 2020) incluant :

- le partenariat public- privé IMI *(Innovative Medicines Initiative)* ;
- l'initiative de financement EDCTP *(European Developing Countries Clinical Trials Partnership)* ;
- les subventions de l'ERC *(European Research Council)* ;
- les programmes issus de financements conjoints nationaux et de la Commission européenne comme AAL *(Ambient Assisted Living)* ou JI (Joint Initiatives) par exemple JPND *(Joint Programme on Neurodegenerative Diseases)* financés via les agences nationales pour chaque pays.

> Le programme santé de la DG SANCO.

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 (MESR) et autres organismes institutionnels sur le suivi des politiques et programmes communautaire 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 PCR Santé (Point de contact régional), 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)

Le pôle affaires européennes participe aux réunions du groupe « CHU Europe » du Comité national de coordination de la recherche (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.

PRÉSENTATION

Pour 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, le DRCD a créé, en 2004, le Pôle Affaires Européennes.

En 2014, l'équipe est composée de :
- Patricia SCHOTT : responsable du pôle
- Laure LHERMET : chargée de projets européens ;
- Nabila LAAJAIL chargée de projets européens ;
- Frank NGAMBOU: contrôleur de gestion ;
- Ile KINTA : assistante (mi-temps).

Afin d'assurer au mieux ses différentes missions, le pôle travaille plus particulièrement avec :
- les pôles : Promotion internationale, Gestion et OTT&PI du DRCD ;
- les hôpitaux de l'AP-HP en charge des projets européens mono centriques et multicentriques ;
- le point de contact national (PCN) ;
- les représentants du ministère en charge de la recherche (MESR) et du ministère en charge de la santé au comité de programme santé du 7ème PCRD et du programme-cadre Horizon 2020 ;
- 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 2014

EVOLUTION DU ROLE DU POLE AFFAIRES EUROPEENNES

Le rôle du Pôle Affaires Européennes a évolué en fonction de la demande des investigateurs, ceux-ci étant de plus en plus demandeurs de conseil et d'outils d'aide à une meilleure gestion de leurs projets.

De plus, le nombre de projets européens gérés au PAE est en forte croissance depuis 2010 de 38% : 36 projets en 2010, et 95 en fin 2014, pour un budget global d'environ 24.1 millions d'euros.

LES APPELS A PROJETS DU PROGRAMME HORIZON2020 2014 ET 2015

De janvier à octobre 2014, avec l'aide d'un cabinet de conseil, le pôle s'est concentré sur l'accompagnement au montage des projets en coordination, en lien avec le pôle promotion internationale, les URC, l'OTT&PI et les porteurs de projets, afin de s'assurer que les projets qui seraient soumis soient bien montés, en particulier sur le plan budgétaire.

L'appel à projets 2014 a donné lieu à :

- Projets en 2 étapes : 1684 propositions déposées au niveau communautaire dont 626 ont été retenues en étape 2 et 59 projets financés au final par la commission européenne, soit 3.5%. Le DRCD a présenté 6 projets AP-HP parmi 16 demandes reçues, dont 4 ont été retenus en étapes 2 mais aucun n'a été financé au final.
- Projets en 1 étape : 451 propositions déposées dont 49 projets financés au final par la commission européenne, soit 10,8%. Le DRCD a présenté 1 projet AP-HP mais n'a pas été financé au final, le projet est représenté en 2015.

Le nombre de projets en coordination retenus pour la France est au nombre de 6.

Le DRCD a également participé à la réponse de 7 projets en partenariat dont 3 ont été retenus.

COORDINATION DU GROUPE CHU EUROPE DU CNCR

La coordination du groupe CHU Europe du CNCR, via l'implication de la responsable du pôle Affaires européennes du DRCD a permis d'organiser 3 réunions du Groupe CHU EUROPE du CNCR, l'une en Juin, puis en Septembre et la dernière en Décembre.

La forte implication de ce groupe de travail a permis entre autre, de faire circuler des informations clefs au sein du groupe, de faire remonter des positions communes au niveau du Ministère en charge de la recherche et de la Commission européenne, et de créer un véritable espace d'échanges sur les programmes européens entre les CHU afin de favoriser leur participation dans les programmes communautaires.

Dossiers prioritaires en 2015

LES APPELS A PROJETS H2020 2016 ET 2017

Le prochain appel à projets H2020 2016-2017 sortira en septembre 2015. Le pôle Affaires Européennes communiquera largement sur les différentes opportunités offertes aux équipes de l'AP-HP, et les accompagnera sur le plan administratif et financier pour procéder au dépôt de leurs projets.

DEVELOPPER LA COMMUNICATION AUTOUR DES PROJETS EUROPEENS FINANCES

Une des priorités de la Commission européenne est d'assurer une communication large autour des projets de recherche qu'elle finance. En ce qui concerne les projets européens dans lesquels l'AP-HP est impliqué, notamment en tant que coordinateur, l'accent sera mis dès 2014 sur une communication institutionnelle accrue en interne (via des articles dans les newsletters, la mise en ligne d'information sur la page internet du DRCD) ainsi qu'en externe (communication via des sites institutionnels externes à l'AP-HP).

AMELIORER LA COMMUNICATION AVEC LES UNIVERSITES PARTENAIRES OU PARTIES TIERCES DES PROJETS EUROPEENS IMPLIQUANT L'AP-HP

En 2015, l'un des objectifs sera d'accroitre l'échange d'informations en amont avec les autres partenaires impliqués dans les projets européens afin de définir et anticiper pour chaque projet le rôle de chacun et faciliter ainsi la mise en œuvre des projets financés. Cette démarche sera renforcée, en particulier pour les appels d'offres lancés en 2015 dans le cadre d'« Horizon 2020 ».

Actions orientées GIRCI

Ces actions sont principalement des actions de communication, de sensibilisation et des réponses aux questions de certains membres sur les programmes européens :

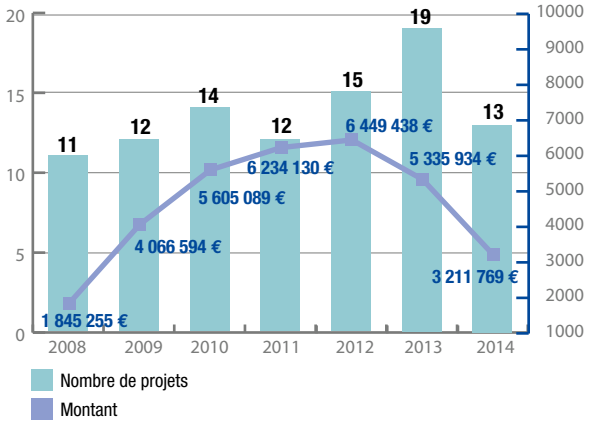
- Participation du pôle affaires européennes aux Ateliers de recherche clinique du DRCD, ouverts aux membres du GIRCI, à travers une présentation des différents appels d'offres européens, du rôle du pôle affaires européennes et du mode de gestion des projets ;
- Réponses aux questions diverses des membres sur la gestion des projets européens, en lien avec le pôle Promotion internationale pour les questions de règlementation de la recherche clinique.

Chiffres clefs

> 1 nouveau projet signé dans le cadre du 7ème PCRD pour lequel l'AP-HP est coordinateur européen ;
> 7 nouveaux projets signés dans le cadre du 7ème PCRD pour lesquels l'AP-HP est partenaire ;
> 3 nouveaux projets signés dans le cadre du programme H2020;
> 3 nouveaux projets du programme IMI pour lesquels l'AP-HP est partenaire ;

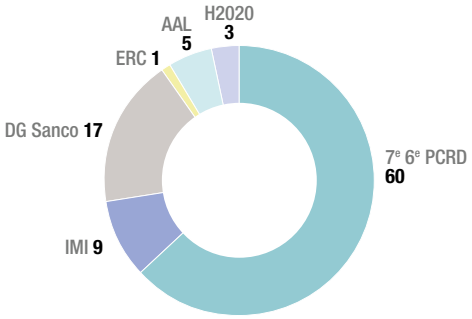
En 2014, 13 nouveaux projets ont donc été signés, pour un budget alloué par la Commission européenne de plus de 3,2 millions d'euros.

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



En 2013, compte tenu des projets démarrés les années précédentes, on recensait 68 projets européens actifs au sein de l'AP-HP, représentant une contribution de la Commission européenne maximum à recevoir de plus de 24 millions d'euros. Sur la totalité des projets en cours, l'AP-HP aura été coordinateur européen de 3 projets du 7ème programme cadre de recherche.

Nombre et catégories de projets européens actifs en 2014



Pôle Recherche Cancer

Responsables : Ingrid VERON
Localisation : Hôpital Saint-Louis

MISSIONS

Le pôle Recherche Cancer du DRCD est sollicité par la Direction de l'organisation médicale et des relations avec les universités (DOMU) pour assurer la mise en place, le développement et le suivi du Plan Cancer II 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 Recherche Cancer a pour missions de :

- veiller à disposer d'une vision exhaustive de la recherche institutionnelle en cancérologie ;
- participer en lien avec la DOMU à la diffusion des appels à projets et d'aider les investigateurs au montage de leurs projets de recherche clinique en cancérologie ;
- mettre en œuvre et de suivre les projets de recherche clinique en cancérologie (hors PHRC et PSTIC) 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 ;
- gérer les aspects administratifs et financiers des projets ;
- représenter le DRCD auprès des organismes partenaires des projets « cancer » dont le Cancéropôle Ile-de-France et l'INCa ;
- coordonner les tumorothèques de l'AP-HP ;
- organiser le déploiement des équipes mobiles de recherche clinique (EMRC) ;
- 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

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 DOMU 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 2014

ACCOMPAGNER LA MISE EN OEUVRE DU « PLAN CANCER III » A 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 III » (2014-2017). Une des orientations du plan précédent 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. 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 par une implication dans la réalisation forte dans la mise en œuvre du nouveau Plan Cancer, 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. L'accent a été porté cette année sur les améliorations à apporter dans la prise en charge et la participation des patientes de l'AP-HP atteintes d'un cancer du sein.

COORDONNER LES TUMOROTHEQUES 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 du Plan Cancer. Conformément aux orientations du volet « Recherche et innovation » du Plan stratégique 2010-2014, l'AP-HP a encouragé 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 a été 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. **1,04 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 définis 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, **huit 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 DEVELOPPEMENT ET LA MISE EN PLACE DE « BASES CLINICOBIOLOGIQUES » EN ONCOLOGIE

En 2013, l'INCa a relancé un 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. Un nouveau réseau portant sur les lymphomes a reçu, en 2013, un financement de plus de 500 000 e sur 3 ans. Ce projet s'ajoute aux deux projets portés par l'AP-HP concernant les cancers du foie et les mélanomes déjà mis en place depuis 2011. Le DRCD aide les investigateurs à la mise en place et au développement de ces bases au niveau national.

PRINCIPAUX APPELS A PROJETS 2014

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 **« Projet de recherche translationnelle (PRT-K) INCa-DGOS »** pour favoriser les interactions entre chercheurs et cliniciens dans tous les domaines de la cancérologie. En 2014, 16 dossiers ont été retenus au plan national dont **5 présentés par une équipe de l'AP-HP.**

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. **4 projets AP-HP ont été retenus.**

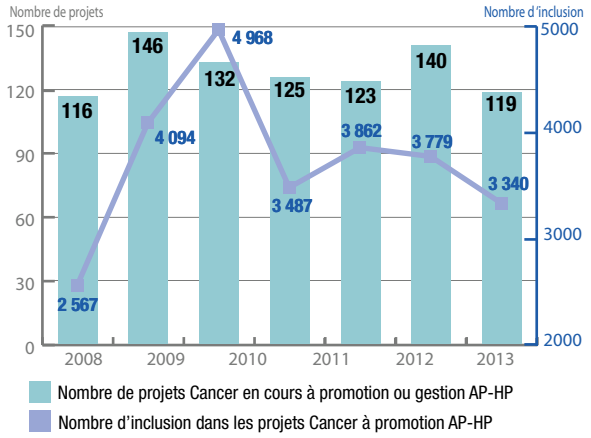
L'INCa et l'IReSP, en collaboration avec la DGS, l'INPES, la CNAMTS, le RSI, le CNSA, la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, l'ANRS et la MILDT, ont lancé une démarche concertée pour soutenir et promouvoir la recherche sur la prévention primaire, et en particulier sur les déterminants de santé et les possibilités de modification des comportements individuels et collectifs. L'appel à projets lancé en 2014 visait ainsi à renforcer la capacité collective à décrire, mesurer et comprendre les mécanismes de production de la santé, mais aussi à identifier, tester et mettre en place des interventions efficaces en santé publique. Les projets retenus relèvent donc tant de la recherche fondamentale que de la recherche interventionnelle en santé des populations. Parmi les 14 projets retenus, **2 sont gérés par l'AP-HP.**

DOSSIERS PRIORITAIRES 2015

- Déploiement et évaluation des équipes mobiles de recherche clinique (EMRC).
- Déploiement et évaluation des « ARC/TEC Cancer ».
- Renforcement des liens avec le Cancéropôle Ile-de-France et l'INCa pour la réalisation du nouveau Plan Cancer 2014-2019.

CHIFFRES CLEFS

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



En 2014, 540 essais en « cancer » ont inclus au moins un patient dans les 12 Groupes hospitaliers de l'AP-HP (35 % « hémato », 65% « tumeurs solides »). Conformément aux orientations des « Plan Cancer » II puis III, 22 sont spécialement ciblés pour les personnes âgées et 64 pour les enfants.

8 908 patients de l'AP-HP participants à ces essais ont été suivis en 2014.

4 990 nouveaux patients ont été inclus dans ces essais dans les établissements de l'AP-HP durant l'année (16,8 % « hémato », 83,2 % « tumeurs solides »), dont 821 personnes âgées et 617 enfants.

3 340 inclusions ont été réalisées en 2014 dans les **119** essais à promotion ou à gestion AP-HP en cours, dont **74** recherches biomédicales.

431 essais sont à promotion industrielle (soit **33** % des essais à promotion industrielle) en cancérologie.

158 essais actifs en 2014, soit **25** % des essais à promotion académique ou institutionnelle.

Financements DGOS attribués en 2014 dans le cadre d'appels à projets et des structures :

- PHRC-K : 10 projets retenus en 2014 – 4,2 M€ (montant global prévisionnel alloué sous condition de suivi) ;
- PRT-K : 5 projets retenus - 1 M€ (montant global prévisionnel alloué sous condition de suivi) ;
- 14 Tumorothèques répartis sur 18 sites : 1,04 millions d'euros pour 2014.

Financements DGOS pour des personnels dédiés à la cancérologie :

- 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) ;
- « ARC Cancer » : 23 ETP – 628 000 €

Financements INCa via le Cancéropôle Ile-de-France :

- 17 projets en cours dont :
  - Programmes PAIR Lymphome, Hépato carcinome, Prostate et Gynéco : 1,2 million d'euros sur 3 ans ;
  - Programmes BCB : 2,1 millions d'euros sur 3 ans ;
  - Programmes de Sciences Humaines et Sociales : 560 000 € sur 3 ans ;
  - Programme CLIP² (Centre Labélisé de Phase Précoce) : 507 000 € sur 3 ans.
- ANSM : 1 projet financé à hauteur de 331 931 €.

PROJETS ORIENTÉS GIRCI

LE PROJET DES EQUIPES MOBILES DE RECHERCHE CLINIQUE EN CANCEROLOGIE (EMRC)

Le GIRCI a coordonné la réponse à l'appel d'offres 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 2014, 23 établissements sont régulièrement visités par les agents des EMRC et participent ainsi à 487 essais cliniques dont 84,4 % sont à promotion académique (AP-HP, INCa, groupes coopérateurs, UNICANCER, CLCC…) qui ont inclus 1248 patients.

CHIFFRES CLEFS EMRC

- Nombre d'ETP : **16**
- Nombre d'essais : **487** (dont 62 ciblés « personnes âgées ») :
  - Nombre d'essais hémato : **145**
  - Nombre d'essais tumeurs solides : **342**
- Nombre d'inclusions : **1 248** (dont 129 ciblées « personnes âgées ») :
  - Nombre d'inclusions hémato : **148**
  - Nombre d'inclusions tumeur solide : **1100**
- Nombre de patients suivis par les agents EMRC : **2023**

Cellule **Expertise bibliométrique**

SIGAPS – SIGREC

Responsable : Lesya BAUDOIN

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 :

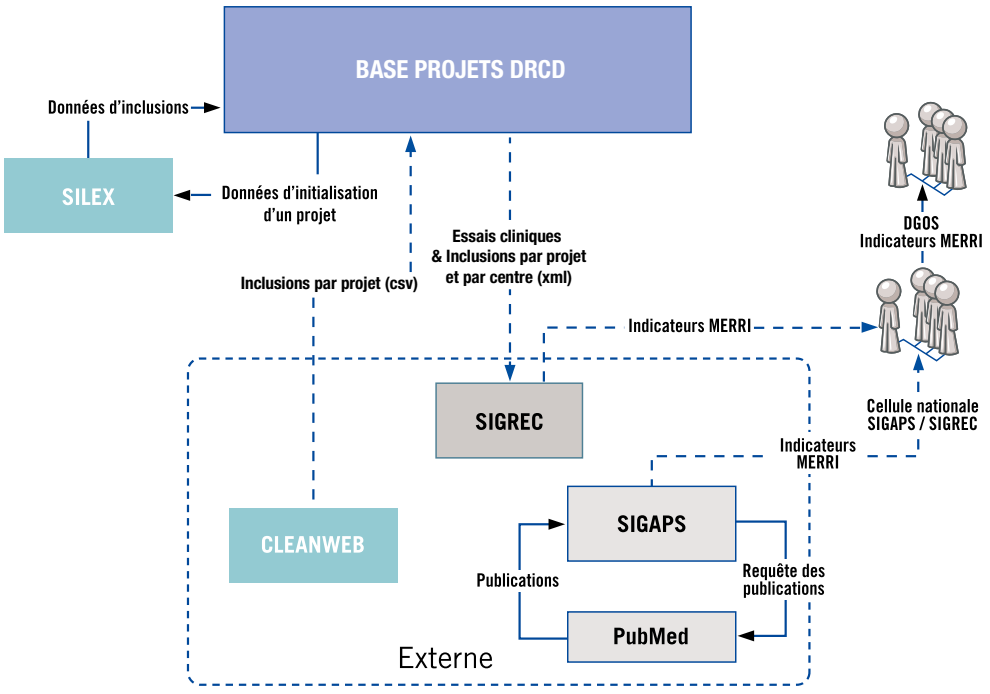
- fournir des éléments de comparaison globale (à l'échelle internationale ou inter-organisme par exemple),
- suivre l'évolution d'une discipline,
- identifier des réseaux de collaboration,
- estimer l'impact des travaux d'un pays, d'un organisme ou d'un chercheur.

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 les conseiller dans son domaine d'expertise et en promouvoir le bon usage.

Par ailleurs, l'AP-HP, dans le cadre de sa triple mission d'enseignement, recherche et soin, 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 nos différents intervenants au sein de l'AP-HP. En effet, les investigateurs de notre institution participent également dans les essais promus 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.



PRÉSENTATION

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 projet du Pôle promotion ;
- Référent essais à promotion académique: Elisabeth KOENIG-BERARD, responsable du Guichet des essais à promotion académique
- Référent essais à promotion industriel : Frédéric PETIT, responsable du Guichet des essais à promotion industrielle

Faits marquants en 2014

- Calcul des indicateurs SIGAPS par structure (GH, Hôpital, Pôle, Service par spécialité) ;
- Mise en place d'un serveur de recensement des publications des DHU;
- Formations SIGAPS pour les cadres administratifs des groupes hospitaliers de l'AP-HP ;
- Production et publication d'analyses bibliométriques thématiques (Cancer, Chirurgie…) ou sur les périmètres spécifiques (DHU, IHU, PUI, services de Biologie) ;
- Aide à l'import des données AP-HP dans la base nationale SIGREC.

Dossiers prioritaires en 2015

- Maintien d'un taux de validation manuelle des publications dans l'outil SIGAPS supérieur à 95 % pour l'AP-HP et par GH ;
- Production d'analyses bibliométriques thématiques ;
- Formations SIGAPS dans les groupes hospitaliers 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 et l'internet et dans les GH.

Chiffres clefs 2014

BIBLIOMÉTRIE

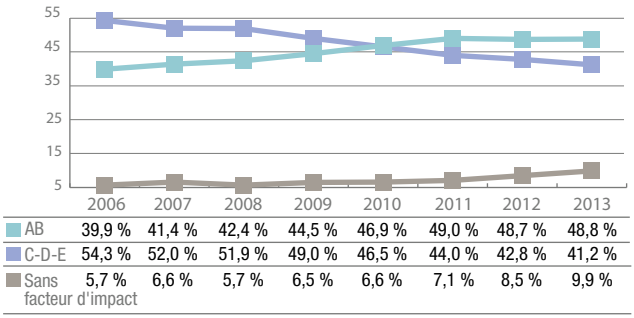
Sur une période de 4 ans (2010 - 2013), 35 062 publications scientifiques comportent dans leurs signataires au moins un auteur appartenant à l'AP-HP. En 2013, 9261 publications scientifiques ont été signées et validées par au moins un auteur de l'AP-HP.

SIGAPS

Évolution qualitative de la production scientifique de l'AP-HP de 2006 à 2013

- Classement des publications scientifiques dans les revues du rang A et B versus C, D ou E :

Données SIGAPS AP-HP du 5 novembre 2014



	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
AB	39,9 %	41,4 %	42,4 %	44,5 %	46,9 %	49,0 %	48,7 %	48,8 %
C-D-E	54,3 %	52,0 %	51,9 %	49,0 %	46,5 %	44,0 %	42,8 %	41,2 %
Sans facteur d'impact	5,7 %	6,6 %	5,7 %	6,5 %	6,6 %	7,1 %	8,5 %	9,9 %

Depuis la mise en place de SIGAPS en 2006, 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 39,9 % en 2006 à 48,8 % en 2013. Parallèlement, on observe l'augmentation de nombre d'articles dans les revues sans facteur d'impact de 5,7% en 2006 à 9,9 % en 2013.

Positions d'auteurs de l'AP-HP dans les publications scientifiques de 2006 à 2013 :

Nombre de publications signées en :	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
1ère position d'auteur	46,1%	44,7%	41,7%	42,6%	42,1%	41,5%	37,4%	38,2%
2ème position d'auteur	7,5%	7,5%	7,2%	7,1%	7,1%	6,9%	7,8%	7,7%
3ème position d'auteur	5,0%	4,7%	4,9%	4,9%	5,0%	5,0%	4,8%	4,9%
Liste d'investigateurs	0,1%	0,1%	2,6%	2,5%	3,1%	2,9%	3,2%	3,4%
autres positions d'auteur	12,0%	12,9%	13,8%	14,4%	14,8%	15,4%	17,6%	17,8%
Avant-dernière position d'auteur (ADA)	5,7%	5,8%	5,4%	5,6%	5,9%	5,7%	6,0%	6,2%
Total articles AP-HP	**7014**	**7291**	**7924**	**8118**	**8405**	**8542**	**8854**	**9261**

Données SIGAPS AP-HP du 5 novembre 2014

La part d'articles avec les positions d'auteur à plus forte coefficient (1ère et dernière positions) est en constante baisse alors que la part d'articles avec une position d'auteurs «Autre» progresse. Les parts respectives d'autres positions d'auteurs 'significatives' (2e, 3e ou avant-dernière) ne montrent pas de tendance nette sur cette période.

Nombre de publications indicateurs et scores SIGAPS pour la période 2010-2013 (campagne MERRI 2015) par GH

Groupe Hospitalier	Total d'articles	Score	Articles dans les revues A ou B	Articles en 1ère position d'auteur	Articles en dernière position d'auteur
Hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis	2244	26720	1025	651	362
Groupe hospitalier Saint-Louis - Lariboisière–F Widal	5610	74507	3004	1453	1025
Hôpitaux universitaires Paris Nord Val de Seine	5022	67600	2656	1466	835
Groupe hospitalier La Pitié Salpêtrière - Charles Foix	7485	100806	3917	2004	1517
Hôpitaux universitaires Est parisien	5703	70699	2641	1608	1086
Hôpitaux universitaires Paris Sud	4702	62318	2576	1322	842
Groupe hospitalier Henri Mondor	3550	45975	1820	986	678
Hôpitaux universitaires Paris Centre	6120	81233	3059	1719	1208
Hôpitaux universitaires Paris Ouest	3968	54869	2189	1038	891
Hôpitaux universitaires Paris Île de France Ouest	2412	31934	1226	663	471
Groupe hospitalier Necker-Enfants-malades	4710	61114	2467	1209	881
Hôpital universitaire Robert Debré	1812	21592	869	428	320

Données SIGAPS au 8 octobre 2013

SIGREC[1] : ESSAIS ET INCLUSIONS

En 2013, 369 essais à promotion AP-HP pour lesquels il y a eu 25 053 inclusions ont été répertoriés dans SIGREC. Les centres investigateurs de l'AP-HP ont participé en 2013 à 254 essais à promotion institutionnelle[2], ils ont inclus 4469 patients.

Campagne MERRI 2015 : Essais et inclusions réalisés en 2013 et répertoriés par SIGREC en 2014

Campagne MERRI 2015 : Essais et inclusions réalisés en 2013 et répertoriés par SIGREC en 2014

Groupe hospitalier	Promotion AP-HP		Promotion institutionnelle	
	Essais	Inclus	Essais	Inclus
Hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis (AVC - JVR - RMB)	30	801	16	95
Groupe hospitalier Saint-Louis - Lariboisière–F Widal (LRB - SLS)	70	828	50	593
Hôpitaux universitaires Paris Nord Val de Seine (BCH - BJN - BRT - CRC - LMR)	75	2068	31	553
Groupe hospitalier La Pitié Salpêtrière - Charles Foix (CFX - PSL)	104	2115	58	854
Hôpitaux universitaires Est parisien (RTH - SAT - TNN - TRS)	66	3535	61	418
Hôpitaux universitaires Paris Sud (ABC - BCT - PBR)	53	1148	28	396
Groupe hospitalier Henri Mondor (DPT - ERX - GCL - HMN)	41	345	32	186
Hôpitaux universitaires Paris Centre (BRC - CCH - HTD)	57	1348	24	634
Hôpitaux universitaires Paris Ouest (CCL - EGP - VGR)	44	1418	29	260
Hôpitaux universitaires Paris Île de France Ouest (APR - BRK - RPC - SPR)	22	400	12	29
Groupe hospitalier Necker-Enfants-malades (NCK)	41	1485	33	229
Hôpital universitaire Robert Debré (RDB)	21	767	23	222

Données SIGREC au 5 novembre 2014

Lecture du tableau

Le groupe hospitalier Saint Louis – Lariboisière – F Widal, participe dans 70 essais à promotion AP-HP pour lesquels il y a eu 828 inclusions au sein de ce GH. Par ailleurs, 50 essais à promotion institutionnelle (autres établissements MERRI) ont lieu sur ce GH : ils ont permis d'inclure 593 patients.

1. 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).
2. Essais à promotion institutionnelle : essais dont la promotion est assurée par les établissements bénéficiant des crédits MERRI : les CHU, CH, EPSM ainsi que des établissements privés à but non lucratif (ENBL). Les essais à promotion académique ou industrielle ne sont pas pris en compte ici.

Pôle Système d'information de la recherche

Responsables : 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 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.

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 système d'information de la recherche (SIR), qu'ils soient relatifs aux aspects applicatifs ou aux aspects matériels (postes de travail, réseau, serveurs, etc.).

Garantir, en collaboration avec l'Agence technique informatique (ATI) de l'AP-HP, la continuité de service et la sécurité du SIR, en alignement avec les niveaux définis par les utilisateurs et les exigences réglementaires pour la disponibilité, l'intégrité, la confidentialité et la traçabilité des informations de la recherche clinique.

PRÉSENTATION

Le Pôle Système d'Information de la Recherche est composé de 10 personnes :

> Responsable du pôle : Chantal LUCAS
> Gestion de projets : Yseult VILLETTE
> Développement-Applications internes-Interfaces : Martin LILAMAND, Remy GARCIA
> Gestion Electronique de Documents, dématérialisation des processus : Jean-Jacques PEYRAGROSSE
> Cahiers d'observation électroniques : Fabien MAUGARD
> Centre de services : Véronique MONJOT, Jeanine LE BLEIS
> Bureautique – Système – Réseau : Alain DAGES
> Assistante : Yamina ABERWAG

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 Electronique de Documents, dématérialisation de processus ;
- Gestion des évènements 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 ;
- Site Internet, site intranet.

> 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 SIR est assurée par un Comité de Pilotage (COPIL) du Système d'Information Recherche avec un objectif constant de rapprochement institutionnel, de recherche d'efficience et d'alignement à la stratégie du DRCD et plus généralement de l'AP-HP. Ce Comité de Pilotage est actuellement composé de la Direction du DRCD, du responsable du Pôle SI, d'un responsable et d'un responsable adjoint d'URC, du cadre en charge de la Coordination du Pôle Promotion et du responsable du Pôle Qualité et Gestion des Risques.

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 attachés de recherche clinique, des investigateurs et des techniciens d'études cliniques en charge de la saisie.

Faits marquants en 2014

GÉNÉRALITÉS / SIR :

Participation aux travaux institutionnels relatifs au support utilisateurs, à la sécurité du Système d'Information et à la Certification des Comptes de l'AP-HP.

Rapprochement avec les DSI des GH afin de faciliter la gestion des besoins des utilisateurs des URC, et d'homogénéiser les pratiques, notamment dans le cadre du déploiement de la Gestion Electronique de Documents partagée entre le DRCD Siège et les URC.

Mise en place d'un Comité Technique entre le Pôle SI du DRCD et l'ATI (Agence Technique Informatique de l'AP-HP) se réunissant régulièrement pour le suivi des actions nécessaires à l'évolution et la sécurisation du Système d'Information de la Recherche de l'AP-HP.

GESTION DU PORTEFEUILLE DE PROJETS PRIORITAIRES 2014

Mise en œuvre d'une **nouvelle solution de gestion des évènements indésirables graves (EIG)** et gestion des impacts sur le SIR existant, suite à la notification d'un marché en juin 2014, afin de répondre aux nouvelles exigences et orientations du Pôle Vigilance du DRCD.

Appel d'offres en vue du **remplacement de la solution de gestion de l'activité 'Propriété Intellectuelle et Valorisation' du pôle OTT&PI**, en lien avec la DEFIP et le Centre de Compétences et de Services Domaine Gestion de l'AP-HP afin d'intégrer cette solution de façon cohérente dans le Système d'Information Financier de l'AP-HP.

Poursuite de l'optimisation de la gestion des inclusions : notamment mise en production d'une fonctionnalité de remontée des inclusions en mode cumulé, pour les recherches non interventionnelles ne disposant pas d'un cahier d'observations électronique.

Evolution de la Base Projets du DRCD-Siège, en fonction des priorités établies par le COPIL du Système d'Information de la Recherche et de l'Organisation, notamment :

- Gestion des **Tranches Budgétaires** des projets financés par la DGOS et l'INCa en 2010-2011-2012-2013 : construction automatique des fiches de suivi, des diagrammes de Gantt et des courbes d'inclusions ; envoi automatique de mails aux gestionnaires ou aux chefs de projets dès que les conditions d'exigibilité d'une tranche sont remplies ;
- Actualisation des **Pôles de GH** en vue de la répartition des crédits MERRI intra AP-HP ;
- Alignement de l'export de projets aux **évolutions de l'application nationale SIGREC** (ajout du caractère Médico-Economique des projets, projets RNI financés par la DGOS avec leurs inclusions sur 3 exercices, ajustement du schéma de données et des référentiels, etc.) ;
- Refonte de la Convention Industrielle en vue de la **Convention Unique** ;
- Adaptation de certains formulaires ou **documents de l'ANSM** ;
- Augmentation des possibilités d'exports EXCEL pour le Guichet Industriel et le Pôle Promotion ;
- Etc.

Optimisation l'interface entre le SI Finances institutionnel et la solution interne de suivi budgétaire pluriannuel des projets de recherche.

Développement de requêtes spécifiques, destinées au pilotage stratégique et opérationnel du DRCD.

Optimisation de la solution de gestion des appels à projets : adaptation de la solution interne pour les CRC et PHRC inter-régional 2014.

Gestion des cahiers d'observation électroniques : poursuite des actions nécessaires dans le cadre de l'augmentation constante du nombre d'e-CRF CleanWEB™

- démarche de re-validation des fonctionnalités les plus sensibles du logiciel CleanWEB™
- travaux liés au renouvellement du marché institutionnel relatif aux eCRF CleanWEB™, en lien avec un groupe de travail de référents eCRF des URC
- poursuite du travail effectué avec le réseau des référents e-CRF des URC (communication, homogénéisation et sécurisation des pratiques de paramétrage et d'utilisation du logiciel : travail prioritaire sur les formulaires de notification d'EIG ; etc.) ;
- poursuite de l'alignement fonctionnel des 2 versions de CleanWEB™; mise en œuvre de l'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 ; module ePRO ;
- poursuite de l'optimisation de l'intégration de CleanWEB™ au SIR.

Contribution à l'amélioration de la communication, de la gestion des connaissances et de la gestion documentaire au sein du DRCD :

Poursuite de la mise en place de la solution de gestion électronique de documents (GED) :

- mise en production du périmètre documentaire « Documents Généraux, Qualité, Système d'Information, Appels d'offres, ateliers de formation, etc. »
- interfaçage entre la solution de GED et le Système d'Information Recherche existant pour éviter de ressaisir les informations liées aux recherches
- lancement de 2 pilotes pour le périmètre « Recherches à promotion AP-HP ».

Dématérialisation de processus entre le DRCD Siège et les URC :

- développement d'une application de gestion des non-conformités liées à la recherche et organisationnelles, partagée entre le DRCD Siège et les URC
- développement d'une application de gestion des demandes de mise en œuvre d'eCRF.

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 la poursuite de l'optimisation de la mise en place de SAP au sein du DRCD (Pôle Gestion, OTT&PI) ; 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 recherches AP-HP.

Poursuite de la sécurisation du SIR : travaux préparatoires au renouvellement de l'architecture serveurs des applications CleanWEB™, SIGAPS-SIGREC et des solutions d'infrastructure ; 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 ; poursuite de la mise en place d'un contrat de service avec l'ATI pour le SIR.

Renouvellement du parc des photocopieurs, dans le cadre d'un nouveau marché.

Gestion des aspects informatiques du **déménagement de 2 pôles du DRCD dans les locaux de l'hôpital Fernand Widal.**

Prise en charge des impacts sur le Système d'Information de la Recherche, du **déménagement de la salle machines de l'Agence Technique Informatique de l'AP-HP.**

Gestion de la bureautique du DRCD Siège : migration vers Windows 7.

Dossiers prioritaires en 2015

GOUVERNANCE DU SIR :

Adaptation du **schéma directeur informatique** sur 2015-2019 détaillant la refonte du système d'information de la recherche (SIR), en lien avec le plan stratégique du DRCD et de l'AP-HP ; définition des projets prioritaires sur 2015 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 du rapprochement avec les DSI des GH afin de faciliter la gestion des besoins des utilisateurs des URC, et d'homogénéiser les pratiques, notamment en vue du déploiement d'applications partagées.

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 :

- finalisation du projet de mise en place de l'outil de gestion électronique de documents (GED) et de gestion de formulaires associés à des processus métiers ;
- finalisation du 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, et définition d'un cahier des charges pour initier la refonte de la solution de gestion administrative et financière des projets de recherche.

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 des fonctionnalités de demandes de service, du libre-service permettant aux utilisateurs de soumettre directement leurs incidents ou demandes, et de la gestion du parc bureautique ; poursuite de la constitution du fonds documentaire du SIR et de son support utilisateurs ; prise en charge du support de niveau 1 pour les nouvelles applications du DRCD.

Adaptation du fonctionnement du support utilisateurs du DRCD à l'organisation cible retenue dans le cadre des travaux institutionnels relatifs à cette activité au sein de l'AP-HP.

GESTION DU PORTEFEUILLE DE PROJETS PRIORITAIRES 2015 :

Finalisation de la mise en œuvre de la nouvelle solution de gestion des évènements indésirables graves (EIG) et gestion des impacts sur le SIR existant.

Mise en œuvre de la nouvelle solution de gestion de l'activité du pôle OTT&PI référencée, en intégration avec le reste du SI AP-HP.

Finalisation de l'optimisation de la gestion des inclusions : industrialisation, simplification et sécurisation du circuit de remontée des inclusions auprès du DRCD-Siège.

Evolution de la Base Projets du DRCD-Siège, en fonction des priorités établies par le COPIL du Système d'Information de la Recherche, et des exigences réglementaires.

Gestion des cahiers d'observation électroniques : poursuite des actions nécessaires dans le cadre de l'augmentation constante du nombre d'e-CRF CleanWEB™

- formalisation du processus de traitement des données, afin d'homogénéiser et fiabiliser le circuit des données d'une recherche à promotion AP-HP
- renouvellement du marché institutionnel relatif aux eCRF
- poursuite du travail effectué avec le réseau des référents e-CRF des URC (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 2 versions de CleanWEB™ ; mise en œuvre de l'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 de la recherche clinique (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 :

- finalisation du déploiement de la solution de gestion électronique de documents (GED) et de gestion de formulaires associés à des processus métiers ; intégration au SIR existant.

Aide au développement d'un outil **d'informatique décisionnelle**, afin de faciliter le pilotage opérationnel et le pilotage stratégique du DRCD.

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 la poursuite de l'optimisation de la mise en place de SAP au sein du DRCD ; analyse d'opportunité/d'impacts 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.

Poursuite de l'assistance à l'informatisation de Pharmacies à usage interne (PUI) pilotes, pour la gestion des essais cliniques, en lien avec le Centre de Compétences et de Services Domaine Patient.

Poursuite de la sécurisation du SIR : renouvellement de l'architecture serveurs des applications CleanWEB™, SIGAPS-SIGREC et des solutions d'infrastructure ; échanges d'informations sécurisés : cryptage via la messagerie électronique, plateforme d'échanges sécurisés ; 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, finalisation de la mise en place d'un contrat de service avec l'ATI pour le SIR, mise à disposition d'un réseau WIFI généralisé sur la totalité des locaux du DRCD pour les personnels de l'AP-HP et pour leurs invités.

Prise en charge des impacts sur le Système d'Information de la Recherche, de la **finalisation du déménagement de la salle machines de l'Agence Technique Informatique de l'AP-HP.**

Chiffres clefs (2014)

CENTRE DE SERVICES :

Le Centre de Services du Pôle Système d'Information fonctionne en routine depuis le mois de février 2012. Plus de la moitié des appels concernent l'application CleanWEB™ ; un quart des appels concernent la Base Projets du DRCD Siège.

BASE PROJETS :

En 2014, la Base Projets du DRCD a fait l'objet de **29 nouvelles versions** mineures.

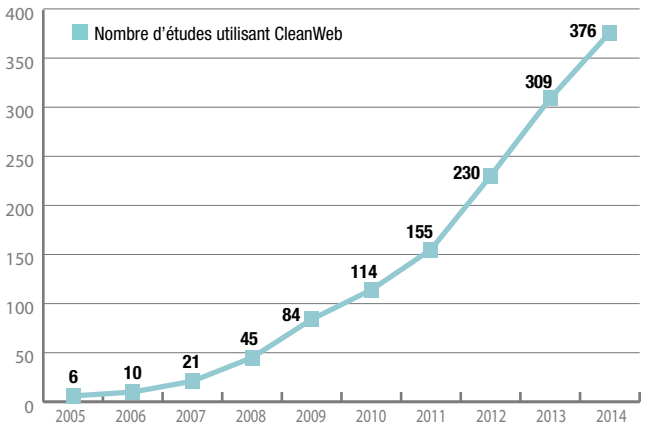
GESTION ELECTRONIQUE DE DOCUMENTS :

En 2014, la solution de Gestion Electronique de Documents a permis d'initier l'intégration de différents fonds documentaires : documents généraux (plus d'une centaine), Pyramide Qualité (plus de 400 documents), documents relatifs au SI Recherche (près de 200 documents) et documents relatifs à la recherche (plus de 2 200 documents).

CLEANWEB™ (CAHIERS D'OBSERVATION ÉLECTRONIQUES) :

En 2014, le logiciel CleanWEB™ a fait l'objet de 3 mises à jour importantes.

La courbe ci-dessous montre que le nombre d'eCRF a poursuivi sa forte augmentation en 2014 :



Au 31/12/2014, 354 recherches à promotion AP-HP (soit plus de 60 % des projets en cours et près de 15 % de plus que l'an dernier) utilisaient la solution CleanWEB™.

Ceci représente environ, depuis la mise en place du logiciel en 2004 :

145 640 patients (36 % de plus que l'an dernier)

- 14 100 utilisateurs (17,5 % de plus que l'an dernier),
- 1 300 établissements ou cabinets médicaux (30 % de plus que l'an dernier),
- 43 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 Île-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 : Adrien LATIL
Adjointe : Anne-Laure DENISOT
Localisation : Hôpital Saint-Louis

Missions

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 du DRCD ;
- contrôle de gestion des projets de recherche clinique ;
- gestion des recettes affectées (RAF).

Présentation

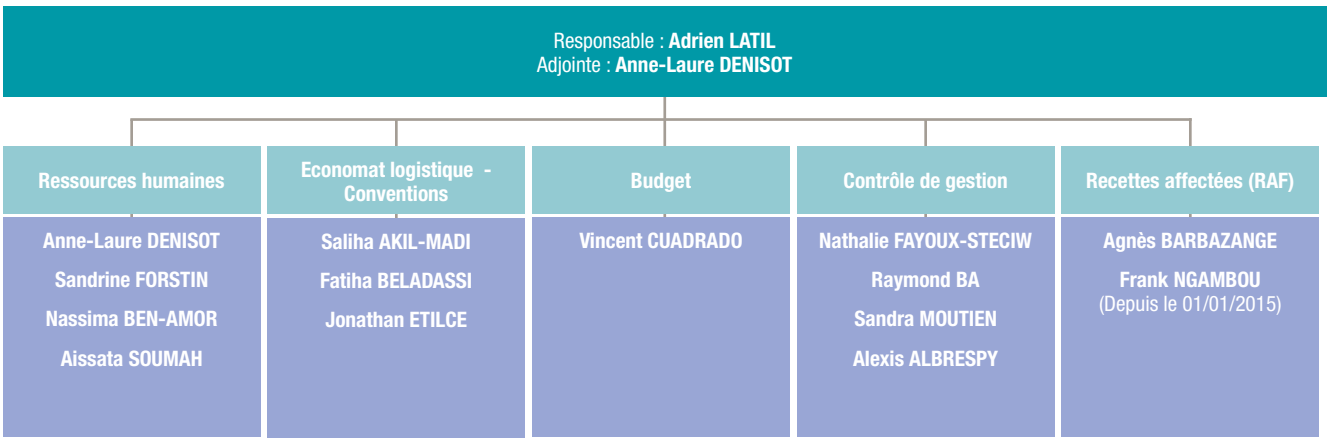
L'activité de recherche clinique est répartie sur l'ensemble des groupes hospitaliers (GH) de l'AP-HP selon deux approches :

- la recherche réalisée au sein des GH (hors promotion AP-HP) ;
- la recherche rattachée au DRCD (à promotion ou gestion AP-HP), dont le suivi est assuré localement par les unités de recherche clinique (URC), unités déconcentrées du DRCD, localisées dans les GH pour des raisons de proximité avec les investigateurs.

Seule est soumise à l'intervention du pôle Gestion, la recherche pilotée par le DRCD et réalisée au sein des URC.

L'activité du pôle Gestion est en relation directe avec la quantité de projets de recherche gérés par le DRCD. Le nombre de projets gérés par le DRCD est en constante augmentation, passant notamment de 716 projets en 2008 à 928 en 2014. Cette augmentation de l'activité s'est traduite par une augmentation des dépenses, des achats, des conventions, des effectifs, et un portefeuille de projets par contrôleur de gestion de plus en plus important.

Afin d'assurer ses différentes missions, le pôle Gestion est composé de 15 personnes et est organisé selon l'arborescence ci-dessous :



A ce personnel, il convient d'ajouter deux cadres administratifs de gestion de la recherche mis à disposition de l'URC du GH Hôpitaux universitaires Paris Nord Val-de-Seine depuis 2007 et de l'URC du GH Hôpitaux universitaires La Pitié-Salpêtrière – Charles Foix depuis 2010.

Composition de la cellule RH

Au 31/12/2014, la cellule RH était composée de 3 agents :

- Anne-Laure DENISOT, responsable de la cellule RH
- Nassima BEN AMOR, gestionnaire
- Marie Camille BUCHER, gestionnaire

La cellule RH a pour mission d'assurer un rôle de proximité en terme de gestion RH auprès des agents du DRCD siège (environ 150 agents) en lien avec les différents pôles du CGCRH (Centre de Gestion Ressources Humaines).

Par ailleurs, la cellule RH coordonne et assure l'harmonisation des pratiques pour l'application des règles de gestion des personnels de la recherche au sein des différents GH pour le personnel employé par les URC sur des projets de recherche (environ 600 agents).

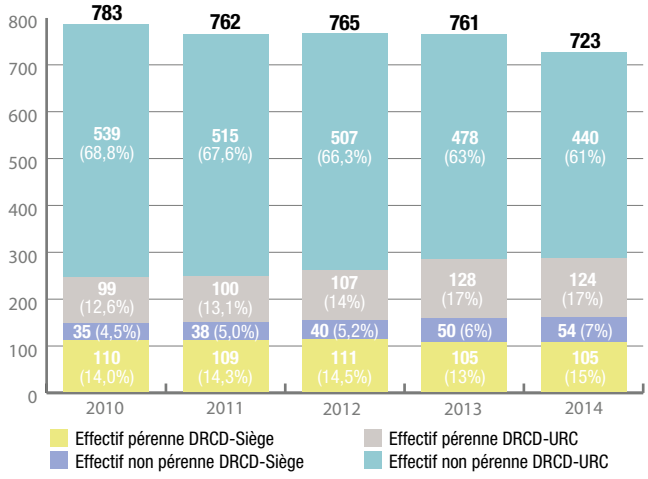
La cellule RH assure également le suivi du TPER PNM et PM permanent et non permanent.

PERSONNEL NON MÉDICAL

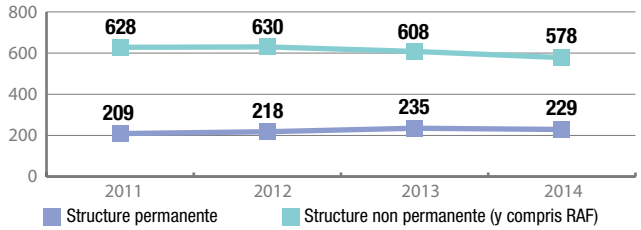
La croissance conséquente des projets de recherche retenus dans le cadre des appels à projets a nécessité un renforcement des effectifs jusqu'en 2010. Le délai d'instruction et d'obtention des autorisations préalables au démarrage des projets provoque un décalage entre l'acceptation des projets et l'impact sur les effectifs.

Depuis l'élaboration budgétaire des états des prévisions de recette 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 750 équivalents temps plein (ETP). On observe une tendance sensible à la baisse passant de 762 ETP en 2011 à 723 ETP en 2014.

Evolution des effectifs en personnel non médical (en ETP 2011-2014)



Evolution des effectifs en personnel médical (en ETPRM, avec RAF et DNA 2011-2014)

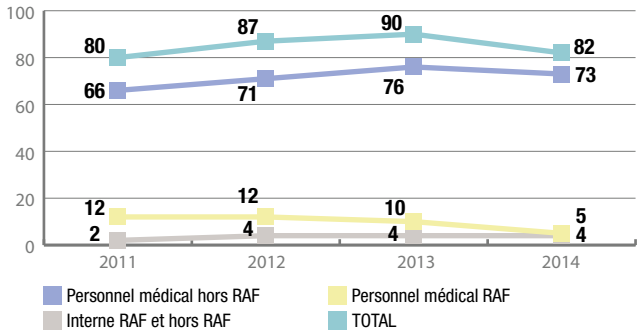


PERSONNEL MÉDICAL

En 2014, les effectifs médicaux relevant du DRCD sont de 81,8 ETPR.

Le graphique ci-dessous représente l'évolution du personnel médical depuis 2011. L'augmentation correspond à la volonté affichée du DRCD de prendre à sa charge un effectif médical minimal par GH et URC.

Evolution des effectifs en personnel non médical



Ces praticiens exercent pour la plus grande majorité dans les URC.

Par ailleurs, compte-tenu de la complexification des projets de recherche et de la nécessité d'assurer une sécurité optimale des patients participant aux protocoles de recherche, 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 réalisées au sein du pôle Vigilance du DRCD.

Répartition du personnel médical par statut

STATUT	ETPR au 31/12/2014	ETPR moyen 2014
PRACTICIENS (hors internes et étudiants)	**78,68**	**72,56**
PU-PH	2	2
MCU-PH	1	0,17
CCA-AHU	1	1,67
PH PLEIN TEMPS (y compris pharmacien AR)	13,8	12,87
PH TEMPS PARTIELS	0	0
PRATICIENS ATTACHES RENOUVELABLES DE DROIT	15,88	15,9
PRATICIENS ATTACHES SANS RENOUVELLEMENT DE DROIT	21,59	18,9
ASSISTANTS DES HOPITAUX	2	1,92
PRATICIENS CONTRACTUELS PLEIN TEMPS	19,6	18,57
PRATICIENS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL	1,81	0,56
INTERNES	**3**	**3,68**
FAISANT FONCTION D'INTERNES	**1**	**0,33**
PRATICIENS REMUNERES SUR RAF (hors internes)	**6,02**	**5,23**
Total	**88,7**	**81,8**

LA FORMATION

La fonction recherche au sein de l'AP-HP est une activité en constant progression depuis ces dernières années pour laquelle les effectifs ont augmenté et les métiers se 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 supports et aux foncions 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'informations organisées par des organismes extérieurs dédiées aux métiers de la recherche.
- Les responsables des URC pour une diffusion large ou ciblée au personnel ;
- Les responsables des services de formation continue des sites hospitaliers pour le suivi administratifs 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 la recherche clinique ;
- L'apprentissage.

Par ailleurs, depuis 5 ans, le DRCD offre une formation de qualité et évolutive : les Ateliers de la recherche clinique. Cette formation accueille tous les professionnels de la recherche (TEC, ARC, CEC, chefs de projets, chargés de missions, investigateurs,…) souhaitant bénéficier d'une formation, d'une remise à niveau ou d'informations pratiques. Elle est constituée de 15 modules répartis pour cette cinquième édition, de septembre 2014 à juillet 2015, à raison d'une session tous les 15 jours. Depuis 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 membre du GIRCI Ile de France.

Elaboration et suivi du budget

L'élaboration et le suivi du budget général sont assurés par Vincent CUADRADO.

LES RECETTES

Les recettes du DRCD proviennent :

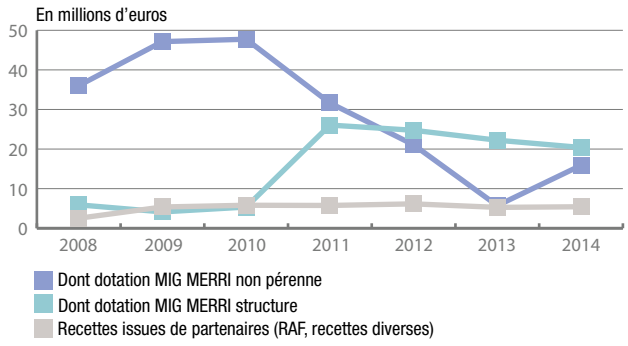
- de la dotation MIG MERRI DRCI (qui passe de 18,3 M€ en 2013 à 17,3 € en 2014, et qui finance notamment le personnel du DRCD-Siège, le personnel structure des URC, des emplois PUI, les PIE,…) ;
- des dotations ciblées (3,0 M€ : GIRCI, Centre Cochrane, EMRC, …) ;
- les financements des appels à projets ministériels (PHRC, PHRIP, PRME, PREPS, PRT : 5,4 M€ en 2013, 15,8 M€ en 2014, le faible montant de 2013 est imputable aux nouvelles modalités de financement établies par la DGOS cette année-là) ;
- des apports de partenaires extérieurs, appelés recettes affectées (RAF : 5,1 M€).

Des modifications importantes, à l'initiative de la DGOS, des modalités de financement ont provoqué une baisse des recettes en 2012. De nouvelles modifications intervenues en octobre 2013 ont provoqué une chute marquée des recettes en 2013.

Recettes (2008-2014)

	Recettes MIG MERRI	Dont dotation MIG MERRI non pérenne	Dont dotation MIG MERRI structure	Recettes issues de partenaires (RAF, recettes diverses)	TOTAL RECETTES
2008	41 935 783 €	36 028 790 €	5 906 993 €	2 524 285 €	44 460 068 €
2009	51 267 545 €	47 146 000 €	4 121 545 €	5 365 744 €	56 633 289 €
2010	53 090 522 €	47 744 000 €	5 346 522 €	5 801 090 €	58 891 612 €
2011	57 695 699 €	31 639 453 €	26 056 246 €	5 751 238 €	63 446 937 €
2012	45 810 151 €	21 062 971 €	24 747 180 €	6 152 519 €	51 962 670 €
2013	27 947 944 €	5 716 502 €	22 231 442 €	5 268 215 €	33 216 159 €
2014	36 286 265 €	15 883 262 €	20 403 003 €	5 424 473 €	41 528 738 €

Source : CEX DEFIP



Les modifications successives, en 2012 et 2013, des modalités de financement des appels à projets ministériels, y compris pour partie applicables rétroactivement aux campagnes 2010 et 2011, ont entrainé une chute drastique du versement des crédits finançant les projets de recherche.

Les modalités de financement par tranche mises en place par la DGOS en 2013, ont obligé le DRCD à adapter son suivi budgétaire (cf. fait marquant 2014). Malgré l'amélioration des recettes constatées en 2014, la gestion budgétaire du DRCD et des projets reste complexe en raison :

- d'une 1ère tranche parfois trop faible pour débuter la recherche (d'autant qu'elle est plafonnée à 50 000 €) ;

- d'une 3ème tranche qui n'intervient qu'à la condition d'avoir atteint 50% des inclusions et avec seulement 40% du financement ;
- d'une 5ème tranche exigeant un manuscrit soumis à comité de lecture, étape qu'un certain nombre d'études n'atteint pas.
- d'un délai de traitement des informations par la DGOS supérieur à celui annoncé.

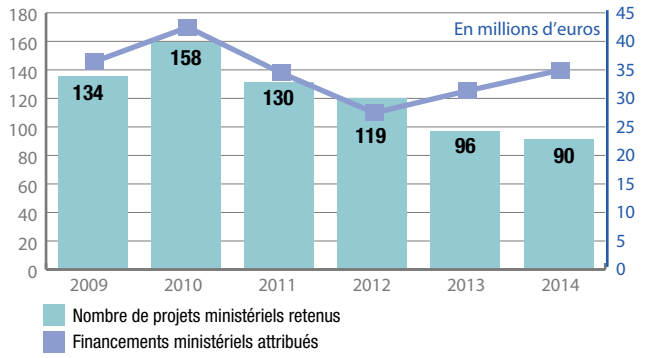
Les crédits versés nationalement par la DGOS aux appels à projets ministériels sont passés de 25,6 M€ en 2013 à 33,9 M€ en 2014. Les crédits alloués à l'AP-HP passaient dans le même temps de 9,5 M€ à 10,5 M€.

Bien que le montant des financements alloués à l'AP-HP soit en augmentation, l'impact des modalités de financement des projets de recherche ministériels représente un frein au niveau de recettes perçues.

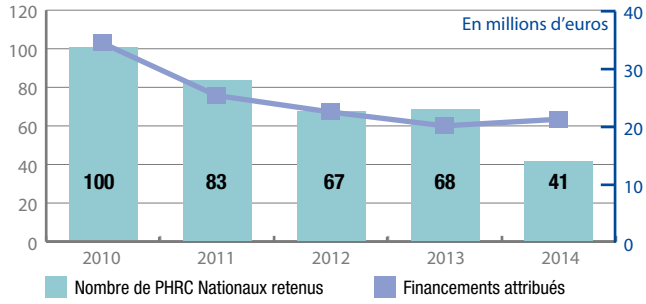
Par ailleurs, la dotation DRCI passe de 18,3 M€ en 2013 à 17,3 M€ en 2014.

Enfin, la dotation DIRC de 2,3 M€ en 2011 est remplacée par la dotation GIRCI de 0,9 M€ en 2012, 2013 et 2014.

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



Evolution du nombre de projets de recherche de l'AP-HP retenus en fonction de l'appel d'offre et de leurs financements prévisionnels



En 2014, comme en 2013, la DGOS a retenu moins de projets de recherche à ces appels à projets. Le budget moyen par projet est plus important, mais il s'agit désormais d'un budget prévisionnel maximum, dont le versement par tranches est conditionné à l'avancement de l'étude. Si l'essai n'atteint pas les jalons fixés par la DGOS ou ne va pas à son terme, les crédits ne seront pas versés.

LES DÉPENSES

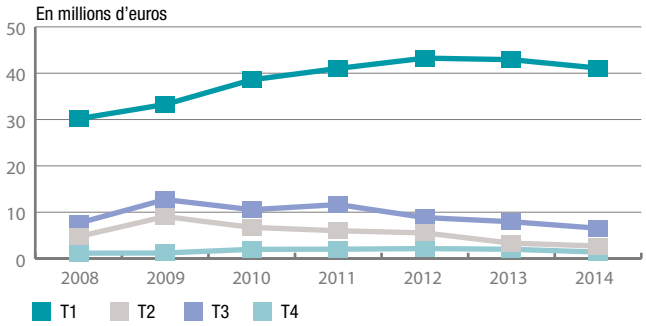
En 2014, le DRCD est parvenu à baisser sensiblement son déficit (réduction de moitié par rapport à 2013). L'amélioration du résultat est dû en grande partie à l'augmentation des recettes des projets, 5,7 M€ en 2013 contre 15,9 M€ en 2014 (soit +179%) mais également à une meilleur maitrise des dépenses, passant de 56,2 M€ en 2013 à 51,7 M€ en 2014 (soit - 8%).

Les dépenses constatées de 2008 à 2014 sont les suivantes :

	T1	T2	T3	T4	TOTAL
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	43 255 459 €	5 524 193 €	8 840 435 €	2 145 977 €	**59 766 064 €**
2013	42 922 333 €	3 313 855 €	7 944 133 €	1 998 403 €	**56 178 724 €**
2014	41 104 944 €	2 698 775 €	6 538 844 €	1 394 291 €	**51 736 854 €**

Source : Compte de résultat notifié DEFIP
* 2014 : dépenses constatées
T1 : Charges d'exploitation relatives au personnel ; T2 : Charges d'exploitation à caractère médical; T3 : Charges d'exploitation à caractère hôtelier ; T4 : Amortissement, provisions et dépréciations.

Evolution des dépenses (2008-2014)



Faits marquants 2014

- Poursuite du Reclassement des personnels contractuels conformément au guide de gestion V3
- Amélioration de la veille et du suivi mensuel des effectifs et de leur cadre budgétaire (mise en place de tableaux de bord)
- Travail sur l'amélioration des circuits avec les pôles du CGCRH
- Poursuite du déploiement d'une politique de GPMC (Gestion Prévisionnelle des Métiers et des Compétences)
- Transfert d'activité dans les GH des effectifs des Tumorothèques (20 ETP)
- Maitrise des dépenses de personnel
- Recensement des personnels mal affectés et demande de correction aux GH
- Amélioration des conditions de travail suite à l'obtention de locaux supplémentaires sur le site de Fernand WIDAL

Chiffres clés 2014

- ETPRM : 871 €
- Masse salariale réalisée : 41 104 944 €

Dossiers prioritaires en 2015 :

- Déprécarisation des emplois recherche
- Poursuite de l'amélioration des outils de suivi mensuel des ETP et de la Masse salariale pour une meilleure maitrise des dépenses
- Contrôle des affectations budgétaires des agents imputés sur les projets
- Poursuite du déploiement d'une politique de GPMC et de suivi des carrières
- Poursuite de l'harmonisation des pratiques en termes de gestion des ressources humaines des personnels contractuels

Annexe sur les ateliers de formation de la recherche clinique 2014-2015

En 2010, le DRCD a mis en place les ateliers de formation qui s'inspirent très largement du référentiel de formation des investigateurs, élaboré en 2009 par le Leem, l'AFCRO et l'ANSM. Depuis 2012, ces formations ont été ouvertes à l'ensemble des établissements du GIRCI d'Ile-de-France et sont offertes aux professionnels des établissements de santé.

QUELQUES INFORMATIONS EN 3 POINTS :

I) L'organisation

Cette formation continue s'adresse à l'ensemble des professionnels de la recherche : ARC, TEC, CEC, Chefs de projets, biostatisticiens, médecins, pharmaciens, juristes, gestionnaires… souhaitant bénéficier d'une mise à jour de leurs connaissance ou découvrir les spécificités du domaine de la recherche hospitalière.

Composée de plusieurs modules thématisés, elle permet une « formation à la carte ». Les participants ont ainsi la possibilité de suivre un ou plusieurs modules en fonction de leurs besoins.

Les formations ont lieu à l'Hôpital Saint-Louis. La capacité d'accueil est de 63 places par module : 46 places sont destinées aux professionnels du DRCD et de l'AP-HP, et 17 sont réservées à chacun des membres du Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation d'Ile-de-France (GIRCI).

II) Les nouveautés

Les Ateliers 2014-2015 sont au nombre de 15 modules d'une demi-journée, répartis de septembre 2014 à juillet 2015. Le programme a été retravaillé afin de lui apporter plus de lisibilité. Certains modules ont été allégés, d'autres plus étoffés pour accueillir de nouveaux intervenants.

III) Les perspectives

La session 2015-2016 devrait commencer en septembre et permettre de ce fait d'accueillir de nouvelles présentations. Par ailleurs, une réflexion est engagée sur la possibilité d'organiser quelques modules de cas pratiques. Ces derniers offriraient à un petit nombre de participants de travailler sur des études de cas et outils.

Pour accéder au programme de formation et vous inscrire, consultez le site internet du DRCD (rubrique « Le DRCD », 'Travailler au DRCD », puis « Formation recherche ») : **http://rechercheclinique.aphp.fr/-La-formation-Recherche-.html?rubrique**

Effectifs par métier

Métiers de la recherche	Nombre de participants
Attaché de recherche clinique	242
Technicien d'étude clinique	64
Médecin	33
Coordinateur d'étude clinique	27
Autres	23
Chef de projet	20
Infirmière de recherche	16
Chef de projet assistant	8
Chargé de mission	6
Gestionnaire de bases de données	6
Adjoint administratif	5
Ingénieur de recherche	5
Biostatisticien	5
Cadre de santé	3
Evaluateur vigilance	3
Directeur	3
Chargé d'étude clinique	1
Juriste	1
Pharmacien	1
Responsable d'étude clinique	1
Total général	**473**

Effectifs par module

Modules		Date	Nombre de participants
Module 1	12 septembre 2014	L'Histoire et l'organisation de la recherche clinique	32
Module 2	10 octobre 2014	La typologie des appels à projets	42
Module 3	7 novembre 2014	Les aspects contractuels et la valorisation de la recherche clinique	48
Module 4	28 novembre 2014	La typologie des projets de recherche et la rédaction des protocoles	51
Module 5	12 decembre 2014	Le montage budgétaire des projets de recherche	57
Module 6	16 janvier 2015	Les médicaments dans le cadre de la recherche	50
Module 7	30 janvier 2015	Dispositifs médicaux, thérapie cellulaire et génique et ressources biologiques en recherche clinique	43
Module 8	13 février 2015	La vigilance des essais cliniques	53
Module 9	13 mars 2015	Les bonnes pratiques cliniques et l'assurance de la qualité de la recherche	59
Module 10	27 mars 2015	Le cahier d'observation et la remontée des inclusions	20
Module 11	17 avril 2015	MERRI, les modalités de financements et d'attribution des crédits recherches et le budget du DRCD	18
Module 12	29 mai 2015	Protocoles de recherche et évaluation médico-économique	-
Module 13	5 juin 2015	Les demandes d'autorisation	-
Module 14	19 juin 2015	La mise en place de la recherche sur les centres d'investigation	-
Module 15	3 juillet 2015	Le monitoring et la clôture de la recherche	-
		Total	**473**

Répartition des effectifs par établissement

Etablissements		Nombre de participants
AP-HP	Ambroise-Paré	16
	Armand-Trousseau	3
	Avicenne	5
	Beaujon	4
	Bicêtre	26
	Bichat-Claude Bernard	27
	Cochin	64
	Fernand-Widal	7
	HEGP	9
	Henri-Mondor	24
	Hôtel-Dieu	1
	La Pitié-Salpêtrière	28
	Lariboisière	34
	Louis-Mourier	2
	Necker-Enfants malades	27
	Raymond Poincaré	7
	Robert-Debré	6
	Saint-Antoine	31
	Saint-Louis	44
	DRCD siège	18
	URC Médico-economique	3
	AGEPS	7
GIRCI Ile-de-France	St Joseph	13
	CH de Versailles	3
	CH Sainte-Anne	17
	CH Sud Francilien	1
	CHI Creteil	4
	Fondation Oph Rothschild	2
Autres	Autres établissements de santé	40
Total		**473**

Contrôle de gestion des projets de recherche clinique

La cellule contrôle de gestion des projets est en charge du suivi de toutes les dépenses afférentes aux projets. Elle est composée de 4 contrôleurs de gestion (cf. ci-dessous).

Sa structuration a pour objectif d'optimiser les échanges avec, tout particulièrement le pôle Promotion, les URC et les directions fonctionnelles des sites, notamment les directions des ressources humaines et les directions en charge de la recherche des GH.

Afin de répondre au mieux à ces missions, les différents projets à promotion ou gestion AP-HP (gérés par le DRCD) sont attribués aux contrôleurs de gestion en fonction du GH auquel sont rattachés les essais.

La répartition est la suivante :

Alexis ALBRESPY (jusqu'au 31/12/2014) **Frank NGAMBOU** (depuis le 01/01/2015)	GH HU Paris Seine-Saint-Denis
	GH HU Paris Nord Val de Seine
	GH HU Saint-Louis – Lariboisière-Fernand Widal
	GH HU Robert Debré (jusqu'au 31/06/2014)
Nathalie FAYOUX	GH HU Paris Sud
	GH HU Paris Ouest
	GH HU Henri Mondor
	URC Eco (au 01/12/2013)
Sandra MOUTIEN	GH HU Paris Centre
	GH HU Paris Ile-de-France Ouest
	GH HU Necker - Enfants malades
Raymond BA	GH HU La Pitié-Salpêtrière – Charles Foix
	GH HU Est Parisien
	GH HU Robert Debré (à partir du 01/07/2014) pour les projets postérieur à 2013
Vincent CUADRADO	GH HU Robert Debré pour les projets antérieurs à 2013

Gestion des recettes affectées (RAF)

La gestion administrative et financière des fonds alloués sous forme de recettes affectées (RAF) est sous la responsabilité de 3 agents : Agnès BARBAZANGE, Sehenoarisoa RAKOTOMANGA (contrôleur de gestion sur la RAF F-CRIN depuis le 05/11/2014) et Frank NGAMBOU (contrôleur de gestion sur le suivi des RAF européennes).
La mission de cette cellule consiste en la gestion des conventions, des contrats d'accès aux données, des crédits et des dépenses, y compris les RAF européennes, Cancer, CeNGEPS, Régions,… Ce suivi est réalisé en lien avec la DEFIP. 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, locatif 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

Gestion économique et conventions

La cellule de gestion économique est composée de 3 agents.
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 (DMP)

Le suivi des commandes et des paiements est assuré par Gaëlle QUENTIN et Rajalakshmi MOURTY (depuis le 08/09/2014).
La majorité des commandes réalisées porte sur les remboursements des frais de 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).

Année	Bons de commande	Evolution / N-1	Evolution / 2010	Lignes de commande	Evolution / N-1	Evolution / 2010
2010	1560			1632		
2011	1864	19,49%	19,49%	2009	23,10%	23,10%
2012	1798	-3,54%	15,26%	3035	51,07%	85,97%
2013	1767	-1,72%	13,27%	3078	1,42%	88,60%
2014	1932	8,54%	23,85%	3217	4,52%	97,12%

		DMP Direct (sans engagement préalable)			
		Charges sur exercices antérieurs		Remboursements des Agents	
ANNÉE	Nombre de DMP total	Nombre pièces	Montant	Nombre pièces	Montant
2010	2112	180	1 723 873,38 €	275	73 848,97 €
2011	2582	197	1 746 649,55 €	579	94 492,79 €
2012	2653	117	1 668 112,14 €	587	119 838,86 €
2013	2778	147	1 446 824,01 €	430	57 491,75 €
2014	2452	179	863 908,22 €	555	92 953,47 €

La cellule a été mise en difficulté en 2014 suite au départ successif de 2 agents sur le 2nd trimestre, malgré une activité en augmentation, particulièrement dans le traitement des déplacements des agents (agence de voyage et traitement des frais de missions).

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, etc.…)

De ce fait, la nature des conventions diffèrera selon le partenaire et la nature du partenariat. Elles peuvent être :

- des conventions de prestation ;
- des conventions de collaboration ;
- des conventions de reversements ;
- des contrats centres.

Faits marquants en 2014

NOUVELLES MODALITÉS DU SUIVI DU FINANCEMENT DES APPELS À PROJETS MINISTÉRIELS

Depuis la circulaire N° DGOS/R1/2013/376 du 30 octobre 2013 relative à la campagne tarifaire 2013 des établissements de santé, la direction générale de l'offre de soins (DGOS) conditionne le financement des appels à projets à leur niveau d'avancement.

Le déroulement d'un projet est désormais découpé en 5 phases associées à 5 tranches de financement. Le versement effectif de la tranche de financement, sous réserve de la validation des éléments de suivi par la DGOS ou l'INCa, intervient lors de la parution de la circulaire tarifaire suivante.

Le DRCD a adapté ces outils afin de pouvoir réaliser un suivi régulier des demandes de versement de tranches complémentaires faites à la DGOS, l'INCa et l'ANRS et des réponses reçues de ceux-ci.

Par ailleurs, le délai observé pour le traitement des demandes faites à la DGOS des tranches complémentaires est de six mois. Les demandes transmises d'Août à Novembre 2013 n'ont donc pas pu aboutir au versement des crédits en circulaire tarifaire de fin d'année.

MISE EN PLACE DES CONFÉRENCES BUDGÉTAIRES DRCD-URC

Compte tenu des impératifs de bonne gestion et de la situation financière actuelle, des conférences budgétaires entre le DRCD-Siège et les 12 URC, l'URC Eco et le DEC ont été mises en place avec la participation des cellules de recherche et/ou directions recherches des GH. L'objectif a été de faire un état des lieux des projets actuellement en cours au sein de chaque URC, des personnels en poste, des dépenses et recettes à venir. Au regard de ces éléments, des ajustements ont été demandés en terme de rendu d'emplois. Des mesures ont être prises pour contenir les dépenses (notamment, la fermeture d'études trop anciennes et n'ayant plus de recettes en regard) et pour accélérer les études en cours (afin d'atteindre les jalons permettant le versement des tranches de financement conditionnelles). Ces conférences ont également été l'occasion d'échanges sur les différentes problématiques auxquelles peuvent être confrontées les URC. Le renforcement du partage d'information entre le DRCD-Siège et les URC a permis de fluidifier les relations. Les conférences budgétaires DRCD-URC seront reconduites en 2015.

PRISE EN CHARGE DE LA GESTION DE LA PLATEFORME PARTNERS FINANCÉ PAR F-CRIN

L'infrastructure de recherche clinique F-CRIN (*French Clinical Research Infrastructure Network*) a été sélectionnée dans le cadre de l'Appel à projets 2010/11 « Infrastructures en Biologie et Santé » par l'Agence nationale de la recherche (ANR). Au terme de la procédure de sélection et après audition des porteurs de projets par le Conseil scientifique de F-CRIN, 2 plateformes et 8 INI (*Investigation Network Initiative*) ont été initiés. La plateforme PARTNERS, portée par les Professeurs Corinne ALBERTI et Eric VICAUT, est gérée par le DRCD. Sehenoarisoa RAKOTOMANGA , contrôleur de gestion sur la RAF F-CRIN depuis le 05/11/2014, a été recrutée à cet effet.

FORMATION DES ÉQUIPES DU PÔLE

En 2014, la formation du personnel du pôle Gestion s'est poursuivie. Les agents ont pu suivre plusieurs ateliers de formation dispensés par le Centre de compétences domaine gestion (CCDG) de l'AP-H. La maitrise des outils institutionnels (SAP notamment) en a été renforcée.

Dossiers prioritaires en 2015

LES CONFÉRENCES BUDGÉTAIRES DRCD-URC

Compte tenu des impératifs de bonne gestion et de la situation financière actuelle et du bon retour des conférences 2014, les conférences budgétaires entre le DRCD-Siège et les URC seront maintenues en 2015.

RÔLE DE RÉFÉRENT DES BUDGETS DES PROJETS

Le pôle Gestion doit poursuivre la montée en charge de son rôle de référent budget 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 la soumission de projets aux budgets homogènes et réalistes.

DEUXIÈME PARTIE

Unités de recherche clinique

DRCD-URC Hôpitaux universitaires Paris Centre (URC Paris Centre)

Responsable : Pr. Jean-Marc TRELUYER
Adjoints : Dr Hendy ABDOUL - Dr Caroline ELIE

Hôpitaux AP-HP rattachés	> Cochin > Hôtel-Dieu > Broca - La Roche Foucauld
Hôpitaux hors AP-HP rattachés	> CH Sainte-Anne > Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph > Institut Mutualiste Montsouris > Hôpital d'instruction des armées du Val-de-Grâce

PRÉSENTATION DE L'URC

Organisation :

L'activité et le fonctionnement de l'Unité de recherche clinique (URC) du Groupe hospitalier (GH) Hôpitaux universitaires Paris Centre sont mutualisés avec celles du GH Necker - Enfants malades 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 14 19) Cochin Necker - Enfants malades) pour la partie aide à l'acquisition des données.

Une convention a été établie avec le Centre hospitalier Sainte-Anne pour prendre en charge les projets de recherche clinique de celui-ci.

L'URC/CIC associe des fonctions transversales (méthodologie, data management, assurance qualité, éthique, Pharmacovigilance, ….) et des fonctions longitudinales de suivi des études coordonnées par des chefs de projets pour former des équipes de 4 à 8 ARC ou TEC.

L'organigramme ci-dessous présente l'organisation fonctionnelle globale.

Recherche Clinique Paris Descartes Cochin Necker (www.rechercheclinique cocinnecker.fr)
Responsable : Pr. Jean-Marc Tréluyer
Coordinatrice : B. Barbier
Assistante : M. Caboche

Fonctions transversales

Méthodologie

Biostatistique
Dr C. Elie
Dr H. Abdoul
Dr N. Bouazza
Dr F. Foissac
A. Baptiste

Modélisation
Dr S. Urien
Dr D. Hirt
Dr S. Benaboud

Maladies rares
Dr N. Bouazza
Dr F. Foissac

Epidémiologie et cohorte mère-enfant
Dr PY. Ancel

Biologie de transfert
G. Lui

Ethique
A. de Haut de Sigy

Data management
F. Gourmelon
C. Mathely
Z. Rahmanian
J. Wang

Consultations recherche
Pr. JL. Bresson
Dr C. Meyzer
Dr A. Mogenet
Dr M. Semeraro

Obstétrique
Dr L. Bussières

Enseignement Formation
Dr H. Abdoul
C. Auger
Dr M. Semeraro

Gestion
L. Amouche
MO Alphonse
D. Robert

Correspondants
IHU
V. Jolaine
DHU
L. Lecomte
INCA
V. Fauroux

Assurance Qualité
C. Figuerola
Y. Boulahdaj

Appels à projets
Dr H. Abdoul
Dr PY. Ancel
Dr L. Bussières
Dr C. Elie

Pharmaco vigilance
Pr JM. Tréluyer

Organisation et suivi longitudinal des essais

Chefs de projets

S. Aït El Ghaz-Poignant : Médecine Interne, Addictologie
C. Auger : Endocrinologie, Hépato Gastro-Entérologie, Nutrition, Urgences
P. Bakouboula : Pneumologie, Infectiologie, Odontologie
B. Barbier : Neurologie, Dermatologie, Ethique
A. Bellino : Cancérologie, Cardio-pneumologie, Périnatalogie
N. Briand : Périnatalogie
S. Colas : Urologie, Néphrologie, Pédiatrie
V. Fauroux : Appareil locomoteur, Anesthésie Réanimation, Endocrinologie
M. Godard : Gériatrie, Neuropsychiatrie
V. Jolaine : Pédiatrie, Hématologie
L. Lecomte : Périnatalogie, Anesthésie, Réanimation
C. Simon : Rhumatologie, Imagerie
S. Sotou Bere : Pédiatrie
C. Turuban : Périnatalogie

Suivi Technico-Réglementaire des essais
ARC

Aide à l'acquisition des données
MEC, TEC, infirmières, psychologues, sages-femmes, diététiciennes

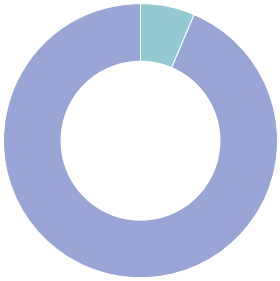
Moyens humains :

181 personnes sont mutualisées entre l'URC et le CIC-P du GH Hôpitaux universitaires Paris Centre et l'URC du GH Necker - Enfants malades.

Tableau prévisionnel des emplois rémunérés (TPER)

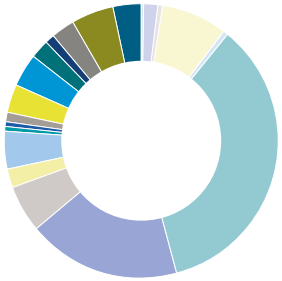
- TPER du GH permanents : **19**
- TPER du GH non permanents : **34**
- TPER PNM / PNM permanents du DRCD : **24**
- TPER non permanents du DRCD : **104**

Répartition PM et PNM



- Personnel médical (PM) : **12**
- Personnel non médical (PNM) : **169**

Répartition par métiers



- Responsable **1**
- Adjoints **3**
- Chargé de mission **1**
- Chefs de projets **14**
- CEC **1**
- ARC **63**
- TEC **33**
- Biostatisticiens **10**
- Data Managers **4**
- ACH / Adjoints administratifs **8**
- Secrétaire médicale **1**
- Assistant assurance-qualité **1**
- Etudiants en contrat d'apprentissage **2**
- Tech. Labo **6**
- Psychologues **7**
- IDE **4**
- Sages-femmes **2**
- IE **5**
- IR **9**
- MEC **6**

Moyens matériels :

L'URC dispose d'environ 500 m² à l'Hôpital Cochin (Pavillon Tarnier) avec 50 postes de travail plus 5 postes au CH Sainte-Anne. Ces postes sont mutualisés.

LE MOT DU RESPONSABLE DE L'URC

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 de la conception de l'étude jusqu'à la publication. Cela a été possible grâce à la mutualisation des activités entre les URC et CIC-P du GH Hôpitaux universitaires Paris Centre et du GH Hôpital universitaire Necker - Enfants malades (organisation supra GH).

Nous travaillons aussi en collaboration avec le services d'épidémiologie du GH, le Centre de Recherche en Épidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité (UMR-1153) pour ce qui concernent les maladies chroniques et les pathologies de la mère et de l'enfant, et l'équipe de recherche en Pharmacologie.

Les grands axes de recherche de l'URC et du CIC sur PARIS CENTRE sont la pathologie périnatale, les maladies de système et la rhumatologie, l'endocrinologie, la pharmacologie, la cancérologie, 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. Notre attractivité est démontrée aussi par le nombre très important de projets provenant d'investigateurs.

Nous avons sur Cochin une collaboration forte avec les deux DHU du GH (plus de 100 projets en commun avec ces deux structures).

L'évolution de la structure a été marquée par une importante augmentation de l'activité jusqu'en 2013 puis une stabilisation en 2014 (cf infra). La baisse du nombre d'études financées par les appels d'offres ministériels a été compensée par l'augmentation de nouveaux projets financés par d'autres sources (europe, ANSM, ANR, ….).

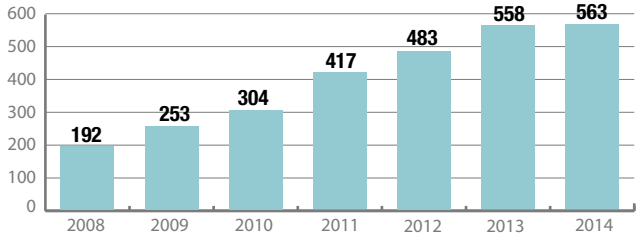
Notre second objectif essentiel, en tant que structure de recherche clinique hospitalo-universitaire, est de développer l'enseignement de la recherche clinique, tant théorique que pratique. Cela se traduit par plus de 500 heures de cours organisées en recherche clinique et l'accueil de nombreux étudiants.

Plus de 650 publications ont été réalisées avec l'aide de la structure depuis 2006.

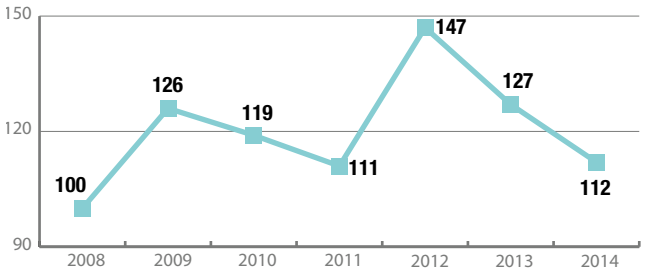
Nous avons aussi une importante mission d'information avec plus de 200 connexions par jour à notre site (www.rechercheclinique descartescochinnecker.fr)

Chiffres clefs

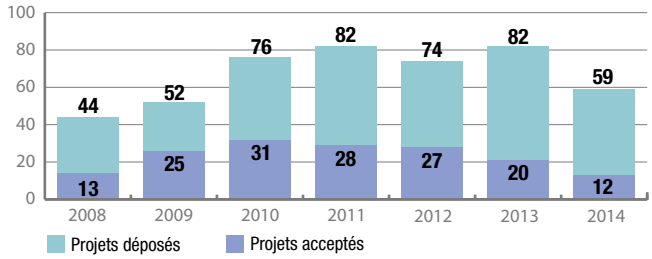
Evolution du nombre d'études suivies par l'URC, tous promoteurs confondus



Evolution du nombre de nouvelles études suivies par l'URC



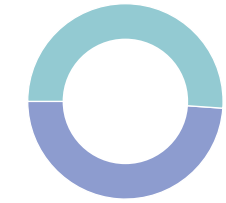
Evolution du nombre de projets à financement ministériel déposés et acceptés



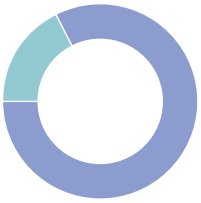
Typologie des projets à financement ministériels déposés et acceptés en 2014

	Lettres d'intention déposées	Projets déposés	Projets acceptés
PHRC-N et PREPS	31	10	6
PHRC-K et PRME-K	2	1	0
PHRC-I	18	11	6
PHRIP	8	4	0
Total	**59**	**26**	**12**

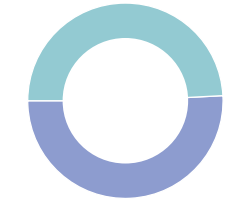
Typologie des études suivies par l'URC en 2014, tous promoteurs confondus



Etudes en cours en 2014 : **563**
dont promotion AP-HP : **274**



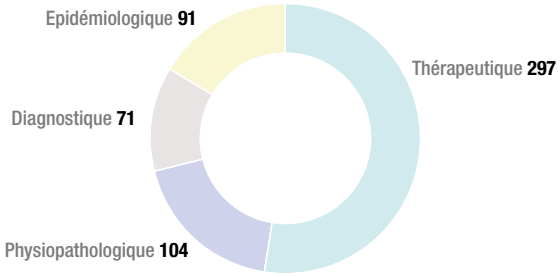
Etudes en cours en 2014 : **563**
dont phase I/II : **100**



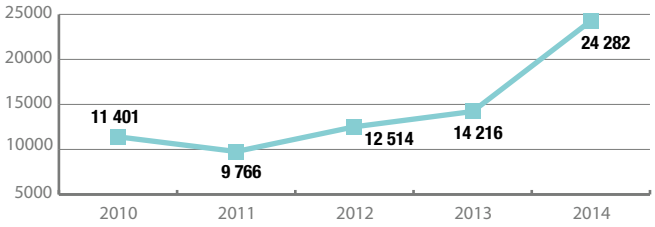
Etudes en cours en 2014 : **563**
dont multicentriques : **277**

Etudes en cours en 2014 : **563**
dont recherches biomédicales : **371**
dont recherches en soins courants : **60**
dont recherches non interventionnelles : **132**

Répartition par type de recherche des études en cours en 2014

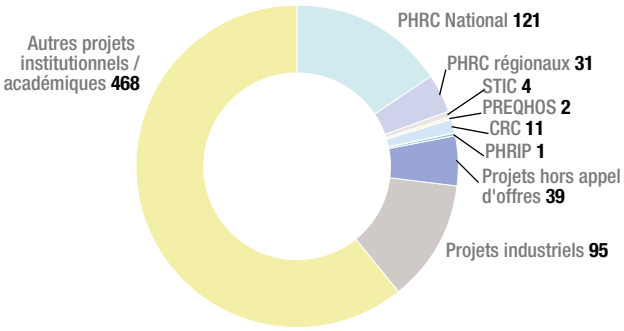


Evolution du nombre de patients inclus dans l'année



Nombre de centres recruteurs impliqués dans les études suivis par l'URC : **3 608**

Nombre de projets par type de financement en 2014



5 recherches phares en 2014 sur Paris Centre

BACLOVILLE (PHRC 2011, Pr. JAURY)

L'efficacité du baclofène dans la prise en charge de l'alcoolo-dépendance n'a jamais été démontrée même si des données observationnelles ont mis en évidence des bénéfices cliniques chez certains patients. L'essai BACLOVILLE, essai thérapeutique multicentrique randomisé, en double insu contre placebo, a pour objectif de montrer l'efficacité à un an du baclofène à 300 mg/j maximum sur la proportion à 1 an de patients avec une consommation d'alcool à faible niveau de risque ou nulle (selon les critères de l'OMS).

Les inclusions se sont terminées en juin 2013 et le suivi en 2014. Plus de 300 sujets de plus de 18 ans et de moins de 65 ans ayant une consommation d'alcool excessive (« consommateurs à haut risque ») ont été inclus. Les résultats de l'étude sont attendus au cours du deuxième semestre 2015

MAINRITSAN (PHRC 2011, Pr. GUILLEVIN)

Il s'agit d'une étude thérapeutique, de phase III, prospective, muticentrique, randomisée, avec deux groupes parallèles. L'objectif du protocole était d'évaluer l'intérêt du rituximab comparé à l'azathioprine chez des patienst atteints d'une vascularite à ANCA pour maintenir la rémission des patients après traitement par une association cyclophosphamide–glucocorticoïdes. Le pourcentage de rechute était de 29% dans le groupe azathioprine vs 5% dans le groupe rituximab. Les résultats de l'essai thérapeutique MAINRITSAN, coordonné par le Pr Loïc GUILLEVIN, ont été publiés le 6 novembre 2014 dans la revue *New England Journal of Medicine*.

MANGAFODIPIR (HAO, 2011, Pr BATTEUX)

Intérêt du mangafodipir dans le traitement des neuropathies périphériques dues à une chimiothérapie par platines. Dans le cadre d'une collaboration entre les services d'immunologie biologique (Pr BATTEUX), de cancérologie, de gastro-entérologie, de pharmacologie de Cochin ainsi que de l'URC/CIC Paris Centre Descartes, une publication dans JCI sur l'intérêt du mangafodipir pour la protection des neuropathies périphériques chez les patients traités par une chimiothérapie incluant du cisplatine.

La Cohorte Désir (Pr DOUGADOS) :

DESIR est une cohorte française sur le **DE**venir des **S**pondylarthropathies **I**ndifférenciées **R**écentes sous la direction du Pr DOUGADOS incluant 700 patients souffrant de douleurs inflammatoires du dos susceptibles de correspondre à une spondylarthrite ankylosante. Cette cohorte a comme promoteur l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris et comme partenaires principaux la Société Française de Rhumatologie, l'INSERM et les laboratoires Wyeth. Environ 15 publications sont déjà issues de cette cohorte mise en place en 2009

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.

EPIPAGE (PY Ancel, F GOFFINET)

Une étude épidémiologique sous la direction du Dr PY ANCEL et du Pr GOFFINET (CIC mère enfant Paris Descartes Necker Cochin, maternité Port Royal et Unité Inserm U1153) parue dans JAMA Pédiatrics sur le devenir des grands prématurés montre une amélioration importante de la survie de ces grands prématurés en France depuis 10 ans (Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 Through 34 Weeks' Gestation in France in 2011: Results of the EPIPAGE-2 Cohort Study)

Ebola (JM TRÉLUYER)

Dans le cadre d'une collaboration avec le laboratoire "Infection Antimicrobials Modelling Evolution", l'UMR1137, l'INSERM U1012 et le Département Hospitalo-Universitaire (DHU), l'URC/CIC Necker Cochin a participé à une étude visant à déterminer les posologies de favipiravir optimales dans le traitement du virus Ebola par des méthodologies innovantes basées sur des approches bayésiennes que nous avons développées (Lancet, 2015)

5 dossiers prioritaires en 2015

- Le développement d'études basées sur les entrepôts de données en relation avec le DHU Risques et grossesses (SNIIRAM en particulier)
- Développer l'utilisation des objets connectés et l'utilisation des données de patients en vie réelle
- 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)
- Poursuivre la diversification des sources de financement des projets en particulier dans le cadre des financements Horizon 2020
- Préparer la structure aux conséquences de la nouvelle législation européenne sur les essais cliniques

PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2014

10 PUBLICATIONS

1. Chaussain C, Bouazza N, Gasse B, Laffont AG, Opsahl Vital S, Davit-Béal T, Moulis E, Chabadel O, Hennequin M, Courson F, Droz D, Vaysse F, Laboux O, Tassery H, Carel JC, Alcais A, Treluyer JM, Beldjord C, Sire JY. Dental caries and enamelin haplotype. J Dent Res. 2014 Apr;93(4):360-5.
2. Delongchamps NB, Lefèvre A, Bouazza N, Beuvon F, Legman P, Cornud F. Detection of Significant Prostate Cancer with Magnetic Resonance Targeted Biopsies-Should Transrectal Ultrasound-Magnetic Resonance Imaging Fusion Guided Biopsies Alone be a Standard of Care? J Urol. 2015 Apr;193(4):1198-204
3. Stepanian A, Alcaïs A, de Prost D, Tsatsaris V, Dreyfus M, Treluyer JM, Mandelbrot L; ECLAXIR Study Group. Highly significant association between two common single nucleotide polymorphisms in CORIN gene and preeclampsia in Caucasian women. PLoS One. 2014 Dec 4;9(12):e113176.
4. Dougados M, Soubrier M, Perrodeau E, Gossec L, Fayet F, Gilson M, Cerato MH, Pouplin S, Flipo RM, Chabrefy L, Mouterde G, Euller-Ziegler L, Schaeverbeke T, Fautrel B, Saraux A, Chary-Valckenaere I, Chales G, Dernis E, Richette P, Mariette X, Berenbaum F, Sibilia J, Ravaud P. Impact of a nurse-led programme on comorbidity management and impact of a patient self-assessment of disease activity on the management of rheumatoid arthritis: results of a prospective, multicentre, randomised, controlled trial (COMEDRA). Ann Rheum Dis. 2014 May 28. pii: annrheumdis-2013-204733
5. Duron E, Vidal JS, Funalot B, Brunel N, Viollet C, Seux ML, Treluyer JM, Epelbaum J, Bouc YL, Hanon O. Insulin-like growth factor I, insulin-like growth factor binding protein 3, and atrial fibrillation in the elderly. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014 Aug;69(8):1025-32. doi: 10.1093/gerona/glt206. Epub 2013 Dec 24. PubMed PMID: 24368776.
6. Empana JP, Boulanger CM, Tafflet M, Renard JM, Leroyer AS, Varenne O, Prugger C, Silvain J, Tedgui A, Cariou A, Montalescot G, Jouven X, Spaulding C. Microparticles and sudden cardiac death due to coronary occlusion. The TIDE (Thrombus and Inflammation in sudden DEath) study. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2015 Feb;4(1):28-36. doi: 10.1177/2048872614538404
7. Schmitz T, Fuchs F, Closset E, Rozenberg P, Winer N, Perrotin F, Verspyck E, Azria E, Carbonne B, Lepercq J, Maillard F, Goffinet F; Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie (GROG). Outpatient cervical ripening by nitric oxide donors for prolonged pregnancy: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2014 Dec;124(6):1089-97.
8. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, Maurier F, Decaux O, Ninet J, Gobert P, Quémeneur T, Blanchard-Delaunay C, Godmer P, Puéchal X, Carron PL, Hatron PY, Limal N, Hamidou M, Ducret M, Daugas E, Papo T, Bonnotte B, Mahr A, Ravaud P, Mouthon L; French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2014 Nov 6;371(19):1771-80.
9. Ancel PY, Goffinet F; EPIPAGE-2 Writing Group, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, Chabanier P, Joly-Pedespan L, Lecomte B, Vendittelli F, Dreyfus M, Guillois B, Burguet A, Sagot P, Sizun J, Beuchée A, Rouget F, Favreau A, Saliba E, Bednarek N, Morville P, Thiriez G, Marpeau L, Marret S, Kayem G, Durrmeyer X, Granier M, Baud O, Jarreau PH, Mitanchez D, Boileau P, Boulot P, Cambonie G, Daudé H, Bédu A, Mons F, Fresson J, Vieux R, Alberge C, Arnaud C, Vayssière C, Truffert P, Pierrat V, Subtil D, D'Ercole C, Gire C, Simeoni U, Bongain A, Sentilhes L, Rozé JC, Gondry J, Leke A, Deiber M, Claris O, Picaud JC, Ego A, Debillon T, Poulichet A, Coliné E, Favre A, Fléchelles O, Samperiz S, Ramful D, Branger B, Benhammou V, Foix-L'Hélias L, Marchand-Martin L, Kaminski M. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. JAMA Pediatr. 2015 Mar;169(3):230-8.
10. Coriat R, Alexandre J, Nicco C, Quinquis L, Benoit E, Chéreau C, Lemaréchal H, Mir O, Borderie D, Tréluyer JM, Weill B, Coste J, Goldwasser F, Batteux F. Treatment of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy by intravenous mangafodipir. J Clin Invest. 2014 Jan;124(1):262-72.

DRCD-URC Hôpital universitaire Necker - Enfants malades

Responsable : Pr. Jean-Marc TRELUYER
Adjoints : Dr Hendy ABDOUL - Dr Caroline ELIE

Hôpitaux AP-HP rattachés	> Cochin > Hôtel-Dieu > Broca - La Roche Foucauld
Hôpitaux hors AP-HP rattachés	> CH Sainte-Anne > Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph > Institut Mutualiste Montsouris > Hôpital d'instruction des armées du Val-de-Grâce

PRÉSENTATION DE L'URC

Organisation :

L'activité et le fonctionnement de l'Unité de recherche clinique (URC) du Groupe hospitalier (GH) Hôpitaux universitaires Paris Centre sont mutualisées avec celles du GH Necker - Enfants malades 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 14 19) Cochin Necker - Enfants malades) pour la partie aide à l'acquisition des données.

Une convention a été établie avec le Centre hospitalier Sainte-Anne pour prendre en charge les projets de recherche clinique de celui-ci.

L'URC/CIC associe des fonctions transversales (méthodologie, data management, assurance qualité, éthique, Pharmacovigilance, ….) et des fonctions longitudinales de suivi des études coordonnées par des chefs de projets pour former des équipes de 4 à 8 ARC ou TEC.

L'organigramme ci-dessous présente l'organisation fonctionnelle globale.

Recherche Clinique Paris Descartes Cochin Necker (www.rechercheclinique cocinnecker.fr)
Responsable : Pr. Jean-Marc TRÉLUYER
Coordinatrice : B. BARBIER
Assistante : M. CABOCHE

Fonctions transversales

Méthodologie

Biostatistique
Dr C. ELIE
Dr H. ABDOUL
Dr N. BOUAZZA
Dr F. FOISSAC
A. BAPTISTE

Modélisation
Dr S. URIEN
Dr D. HIRT
Dr S. BENABOUD

Maladies rares
Dr N. BOUAZZA
Dr F. FOISSAC

Epidémiologie et cohorte mère-enfant
Dr Py ANCEL

Biologie de transfert
G. LUI

Ethique
A. de HAUT DE SIGY

Data management
F. GOURMELON
C. MATHELY
Z. RAHMANIAN
J. WANG

Consultations recherche
Pr. JL. BRESSON
Dr C. MEYZER
Dr A. MOGENET
Dr M. SEMERARO

Obstétrique
Dr L. BUSSIÈRES

Enseignement Formation
Dr H. ABDOUL
C. AUGER
Dr M. SEMERARO

Gestion
L. AMOUCHE
MO ALPHONSE
D. ROBERT

Correspondants
IHU
V. JOLAINE
DHU
L. LECOMTE
INCA
V. FAUROUX

Assurance Qualité
C. FIGUEROLA
Y. BOULAHDAJ

Appels à projets
Dr H. ABDOUL
Dr Py ANCEL
Dr L. BUSSIÈRES
Dr C. ELIE

Pharmaco vigilance
Pr JM. TRÉLUYER

Organisation et suivi longitudinal des essais

Chefs de projets
S. Aït El Ghaz-Poignant : Médecine Interne, Addictologie
C. Auger : Endocrinologie, Hépato Gastroentérologie, Nutrition, Urgences
P. Bakouboula : Pneumologie, Infectiologie, Odontologie
B. Barbier : Neurologie, Dermatologie, Ethique
A. Bellino : Cancérologie, Cardio-pneumologie, Périnatalogie
N. Briand : Périnatalogie
S. Colas : Urologie, Néphrologie, Pédiatrie
V. Fauroux : Appareil locomoteur, Anesthésie Réanimation, Endocrinologie
M. Godard : Gériatrie, Neuropsychiatrie
V. Jolaine : Pédiatrie, Hématologie
L. Lecomte : Périnatalogie, Anesthésie, Réanimation
C. Simon : Rhumatologie, Imagerie
S. Sotou Bere : Pédiatrie
C. Turuban : Périnatalogie

Suivi Technico-Réglementaire des essais
ARC

Aide à l'acquisition des données
MEC, TEC, infirmières, psychologues, sages-femmes, diététiciennes

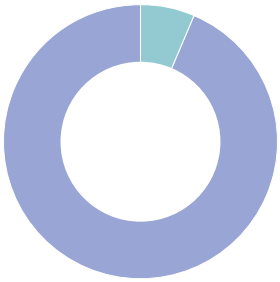
Moyens humains :

181 personnes sont mutualisées entre l'URC et le CIC-P du GH Hôpitaux universitaires Paris Centre et l'URC du GH Necker - Enfants malades.

Tableau prévisionnel des emplois rémunérés (TPER)

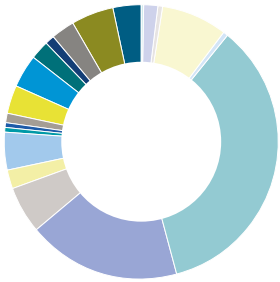
- TPER du GH permanents : **19**
- TPER du GH non permanents : **34**
- TPER PNM / PNM permanents du DRCD : **24**
- TPER non permanents du DRCD : **104**

Répartition PM et PNM



- Personnel médical (PM) : **12**
- Personnel non médical (PNM) : **169**

Répartition par métiers



- Responsable **1**
- Adjoints **3**
- Chargé de mission **1**
- Chefs de projets **14**
- CEC **1**
- ARC **63**
- TEC **33**
- Biostatisticiens **10**
- Data Managers **4**
- ACH / Adjoints administratifs **8**
- Secrétaire médicale **1**
- Assistant assurance-qualité **1**
- Etudiants en contrat d'apprentissage **2**
- Tech. Labo **6**
- Psychologues **7**
- IDE **4**
- Sages-femmes **2**
- IE **5**
- IR **9**
- MEC **6**

Moyens matériels :

L'URC/CIC dispose d'environ 500 m2 à l'intérieur du bâtiment Imagine dans un ensemble regroupant URC, CIC, CRB et biostatistique mais aussi consultations de patients (CMR) et laboratoires de Recherche avec 50 postes de travail, 4 chambres et deux box de consultations mis à disposition de l'URC/CIC.

LE MOT DU RESPONSABLE DE L'URC

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 de la conception de l'étude jusqu'à la publication. Cela a été possible grâce à la mutualisation des activités entre les URC et CIC-P du GH Hôpitaux universitaires Paris Centre et du GH Hôpital universitaire Necker - Enfants malades (organisation supra GH)

Les grands axes de recherche de l'URC et du CIC sur Necker sont l'ensemble des pathologies pédiatriques notamment les maladies rares, la pathologie périnatale, l'hématologie et la néphrologie. L'URC travaille avec l'ensemble des pôles et des services du GH. Nous avons une collaboration forte avec l'IHU Imagine (plus de 100 projets en commun) et avec le CIC (thérapie génique).

L'évolution de la structure a été marquée par une importante augmentation de l'activité jusqu'en 2013 puis une stabilisation en 2014 (cf infra). La baisse du nombre d'études financées par les appels d'offres ministériels a été compensée par l'augmentation de nouveaux projets financés par d'autres sources (europe, ANSM, ANR, ….).

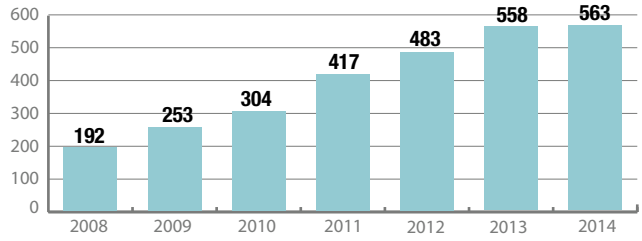
Notre second objectif essentiel, en tant que structure de recherche clinique hospitalo-universitaire, est de développer l'enseignement de la recherche clinique, tant théorique que pratique. Cela se traduit par plus de 500 heures de cours organisés en recherche clinique et l'accueil de nombreux étudiants

Plus de 650 publications ont été réalisées avec l'aide de la structure depuis 2006.

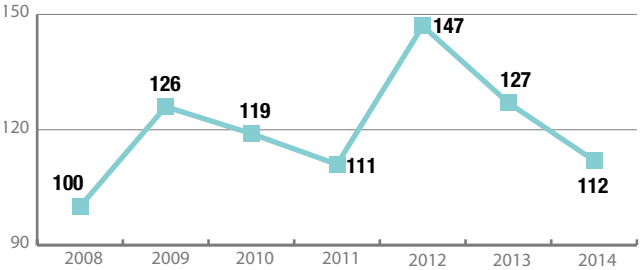
Nous avons aussi une importante mission d'information avec plus de 200 connexions par jour à notre site (www.rechercheclinique descartescochinnecker.fr).

Chiffres clefs

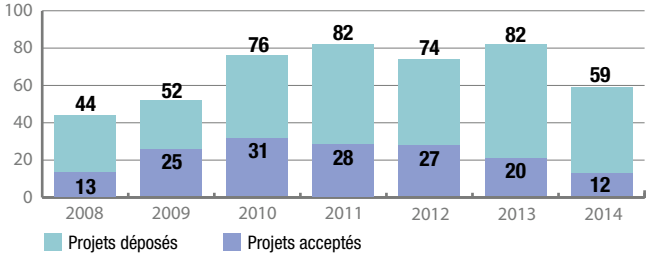
Evolution du nombre d'études suivies par l'URC, tous promoteurs confondus



Evolution du nombre de nouvelles études suivies par l'URC



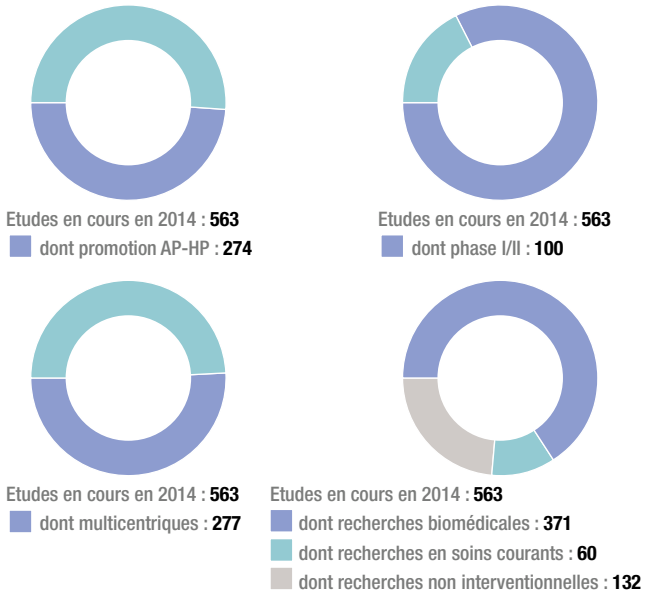
Evolution du nombre de projets à financement ministériel déposés et acceptés



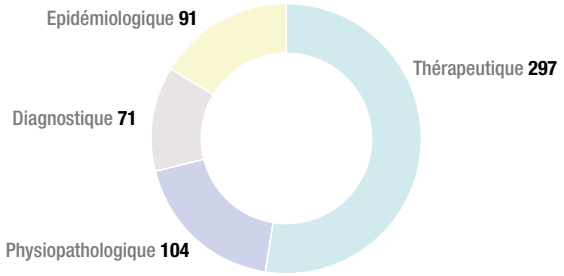
Typologie des projets à financement ministériels déposés et acceptés en 2014

	Lettres d'intention déposées	Projets déposés	Projets acceptés
PHRC-N et PREPS	31	10	6
PHRC-K et PRME-K	2	1	0
PHRC-I	18	11	6
PHRIP	8	4	0
Total	**59**	**26**	**12**

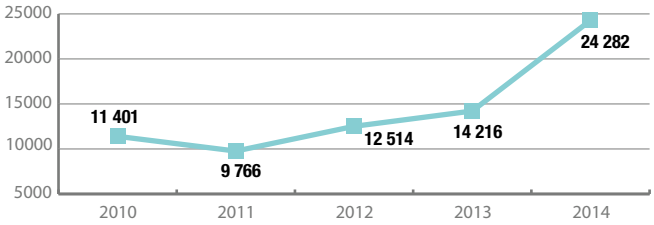
Typologie des études suivies par l'URC en 2014, tous promoteurs confondus



Répartition par type de recherche des études en cours en 2014

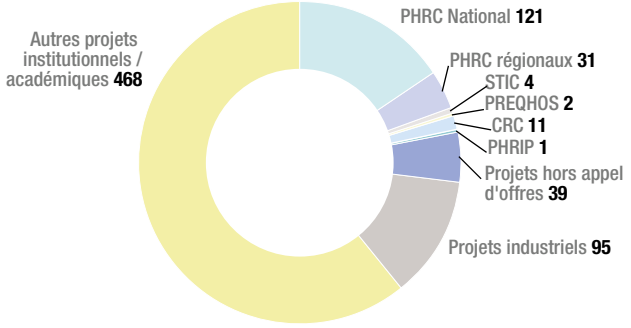


Evolution du nombre de patients inclus dans l'année



Nombre de centres recruteurs impliqués dans les études suivis par l'URC : 3 608

Nombre de projets par type de financement en 2014



5 recherches phares en 2014 sur Necker

Thérapie génique : l'URC/CIC apporte son soutien aux études de thérapies géniques à promotion APHP réalisées sur le site (Pr FISCHER, Pr CAVAZZANA). Nous collaborons en particulier de manière très étroite avec le CIC de biothérapie

Evaluation et pharmacologie des médicaments chez l'enfant : de très nombreux projets concernent l'évaluation des médicaments chez l'enfant en particulier dans les maladies rares

Recherche Paramédicale : un projet sur l'évaluation méthodologique de la recherche paramédicale est en cours

Mise en place de cohortes : de nombreuses cohortes sont suivies dans le cadre de l'URC/CIC (pathologies ORL, greffe de foie chez l'enfant, maladies rares, ….) malgré la difficulté de mettre en place des cohortes en l'absence de financement dédié actuellement en France

Médecine d'Urgence : plusieurs projets finis en 2014 concernent la médecine d'urgence ainsi l'étude SAMU KEPPRA, étude randomisée en double aveugle dans le cadre d'une collaboration entre le SAMU de Paris (Pr CARLI) et le service de neurologie de la Pitié (Pr BAULAC) réalisée selon une approche séquentielle (test triangulaire) pour évaluer l'intérêt du lévetiracétam dans la prise en charge des états de mal de l'adulte. L'étude est actuellement en cours de publication.

5 dossiers prioritaires en 2015

- Le développement d'études basées sur les entrepôts de données
- Développer l'utilisation des objets connectés et l'utilisation des données de patients en vie réelle
- 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)
- Poursuivre la diversification des sources de financement des projets en particulier dans le cadre des financements Horizon 2020
- Préparer la structure aux conséquences de la nouvelle législation européenne sur les essais cliniques

10 PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2014

1. Hacein-Bey Abina S, Gaspar HB, Blondeau J, Caccavelli L, Charrier S, Buckland K, Picard C, Six E, Himoudi N, Gilmour K, McNicol AM, Hara H, Xu-Bayford J, Rivat C, Touzot F, Mavilio F, Lim A, Treluyer JM, Héritier S, Lefrère F, Magalon J, Pengue-Koyi I, Honnet G, Blanche S, Sherman EA, Male F, Berry C, Malani N, Bushman FD, Fischer A, Thrasher AJ, Galy A, Cavazzana M. Outcomes following gene therapy in patients with severe Wiskott-Aldrich syndrome. JAMA. 2015 Apr 21;313(15):1550-63.
2. Hacein-Bey-Abina S, Pai SY, Gaspar HB, Armant M, Berry CC, Blanche S, Bleesing J, Blondeau J, de Boer H, Buckland KF, Caccavelli L, Cros G, De Oliveira S, Fernández KS, Guo D, Harris CE, Hopkins G, Lehmann LE, Lim A, London WB, van der Loo JC, Malani N, Male F, Malik P, Marinovic MA, McNicol AM, Moshous D, Neven B, Oleastro M, Picard C, Ritz J, Rivat C, Schambach A, Shaw KL, Sherman EA, Silberstein LE, Six E, Touzot F, Tsytsykova A, Xu-Bayford J, Baum C, Bushman FD, Fischer A, Kohn DB, Filipovich AH, Notarangelo LD, Cavazzana M, Williams DA, Thrasher AJ. A modified -retrovirus vector for X-linked severe combined immunodeficiency. N Engl J Med. 2014 Oct 9;371(15):1407-17.
3. Bouazza N, Urien S, Blanche S, Hirt D, Foissac F, Benaboud S, Tréluyer JM, Frange P. Concentration-response model of lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected pediatric patients. Pediatr Infect Dis J. 2014 Aug;33(8):e213-8
4. Oualha M, Urien S, Spreux-Varoquaux O, Bordessoule A, D'Agostino I, Pouard P, Tréluyer JM. Pharmacokinetics, hemodynamic and metabolic effects of epinephrine to prevent post-operative low cardiac output syndrome in children. Crit Care. 2014 Jan 24;18(1):R23. doi: 10.1186/cc13707
5. Bernard R, Salvi N, Gall O, Egan M, Treluyer JM, Carli PA, Orliaguet GA. MORPHIT: an observational study on morphine titration in the postanesthetic care unit in children. Paediatr Anaesth. 2014 Mar;24(3):303-8.
6. Barete S, Lortholary O, Damaj G, Hirsch I, Chandesris MO, Elie C, Hamidou M, Durieu I, Suarez F, Grosbois B, Limal N, Gyan E, Larroche C, Guillet G, Kahn JE, Casassus P, Amazzough K, Coignard-Biehler H, Georgin-Lavialle S, Lhermitte L, Fraitag S, Canioni D, Dubreuil P, Hermine O. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. Blood. 2015 May 22
7. González Briceño L, Grill J, Bourdeaut F, Doz F, Beltrand J, Benabbad I, Brugières L, Dufour C, Valteau-Couanet D, Guerrini-Rousseau L, Aerts I, Orbach D, Alapetite C, Samara-Boustani D, Pinto G, Simon A, Touraine P, Sainte-Rose C, Zerah M, Puget S, Elie C, Polak M. Water and electrolyte disorders at long-term post-treatment follow-up in paediatric patients with suprasellar tumours include unexpected persistent cerebral salt-wasting syndrome. Horm Res Paediatr. 2014;82(6):364-71
8. Halphen I, Elie C, Brousse V, Le Bourgeois M, Allali S, Bonnet D, de Montalembert M. Severe nocturnal and postexercise hypoxia in children and adolescents with sickle cell disease. PLoS One. 2014 May 30;9(5):e97462
9. Elie C, Landais P, De Rycke Y. A model combining excess and relative mortality for population-based studies. Stat Med. 2014 Jan 30;33(2):275-88.
10. Prié D, Forand A, Francoz C, Elie C, Cohen I, Courbebaisse M, Eladari D, Lebrec D, Durand F, Friedlander G. Plasma fibroblast growth factor 23 concentration is increased and predicts mortality in patients on the liver-transplant waiting list. PLoS One. 2013 Jun 25;8(6):e66182

DRCD-URC Hôpitaux universitaires Henri Mondor (URC Mondor)

Responsable : Pr. Sylvie BASTUJI-GARIN
Adjoint : Dr Sandrine Katsahian, puis Dr Pierre-André Natella
Localisation : Hôpital Henri Mondor

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)

PRÉSENTATION DE L'URC

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) ; 3 data managers ; 3 statisticiens.

> **Attachés de recherche clinique (ARC) et techniciens d'études cliniques (TEC), 36 personnes et 24 ETP**, dont 4 ARC/TEC sur poste pérenne ; 2 ETP EMRC ; ainsi que 30 TEC et ARC sur projets (18 ETP).

Organisation

Notre organisation pyramidale se compose d'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, qui comporte le coordonnateur, son adjoint, le cadre de pôle et le délégué à la recherche clinique permettent d'ajuster la politique de l'URC. L'année 2014 a vu l'arrêt des financements des TEC CeNGEPS (-1.5 ETP), ainsi qu'une diminution de nos effectifs, de 31 ETP TEC/ARC (38 personnes) à 24 ETP (36 personnes).

Comité de Direction

Patricia NOYER
Direction de la Recherche clinique
Coordination financière

Pr Sylvie BASTUJI-GARIN
Responsable
Coordination scientifique

Dr Sandrine KATSAHIAN
Dr Pierre-André NATELLA
Adjoints au responsable

Marie-Laure BOURHIS
Cadre de pôle

Délégation à la Recherche Clinique
Delphine L'HENORET
Sonia UDINO

Secrétariat
Isabelle VEILLARD

Plateforme de Gestion et d' Analyses de données
Emanuelle BOUTIN
Esther GUERY
Julie BERNARD
Statistiques

François PIERRANG
Nosimanana MANGOLO
Data management

Cédric VIALLETTE
Data management/ Informatique

Coordination des études
Coordinatrices
Samia BALOUL
Laetitia GREGOIRE
Amandine RIALLAND

Référent Techniciens d'Etudes cliniques
Julia FRANCESE (TEC INCa)

ARC support
David SCHMITZ
Amel GOUJA

TEC
Noel BOUDJEMA (TEC INCa)

ARC projets

TEC EMRC
Nabila TAGUETT
Rebiha LOUAILECHE

TEC projets

LE MOT DU RESPONSABLE DE L'URC

Cette année a été marquée par l'obtention d'un nombre important de contrats en dépit du contexte de plus en plus concurrentiel (17 projets en réponse aux AAP ministériels). Le défi pour l'année à venir est l'instruction rapide de ces projets dans un contexte de réduction d'effectifs, ainsi que l'obtention d'inclusions dans un délai raisonnable afin d'obtenir la libération des tranches conditionnelles nous permettant de recruter le personnel nécessaire au bon déroulement de ces études.

Nous poursuivons notre collaboration avec le Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, grâce à l'impulsion d'un groupe de travail axé sur la coordination de la recherche clinique entre nos 2 établissements.

Nous poursuivons notre engagement dans la formation et la recherche, par l'encadrement de stagiaires au sein de l'URC (M2 de coordination, M2 de recherche clinique, de statistique et stagiaires TEC ou de Licence de recherche clinique) mais également par l'implication des personnels (CEC, ARC, data et méthodologiste) dans différents enseignements.

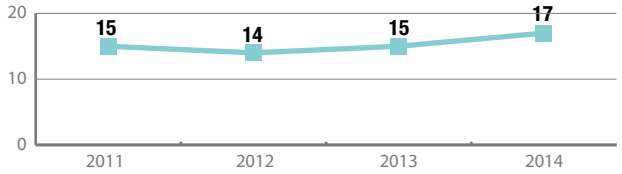
Le rapprochement de l'équipe de gestion des données et des statisticiens de l'URC avec les médecins hospitalo-universitaires du service de santé publique (méthodologistes, épidémiologistes, biostatisticiens) a permis d'améliorer l'efficience de notre plateforme de gestion et d'analyse des données. La diminution de nos effectifs, le recrutement d'un pharmacien responsable adjoint, et la nomination d'un chef de projet ont eu pour conséquences une réorganisation dynamique du travail et marque la volonté de l'URC de s'adapter à l'évolution des objectifs de recherche.

Chiffres clefs

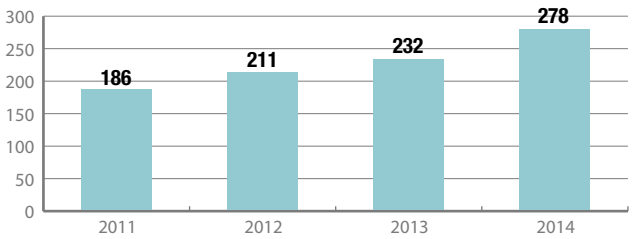
Evolution du nombre de projets de recherche soumis aux appels à projets et acceptés

Types d'appel à projets de recherche	2011		2012		2013			2014		
	Projets déposés	Projets acceptés	Projets déposés	Projets acceptés	Lettres d'intentions	Projets déposés	Projets acceptés	Lettres d'intentions	Projets déposés	Projets acceptés
PHRC N (dont K)	20	10	15	2	18	10	5	15	9	8
PHRC I	7	4	5	2	9	4	3	13	7	3
PSTIC/PRME					1	0	0	3	1	0
CIRC/CRC	6	1		1				15	6	4
PHRIP					2	0	0	2	2	1
PREPS (dont indicateurs)					3	2	1	2	2	1
PRTS/PRT-K						7	3	1	1	0
Autres sans LI (InCA, IReSP)			18	9		7	2	-	4	0
Autres avec LI					2	2	1	4	1	0
Total*		**15**		**14**	**35**	**32**	**15**	**55**	**33**	**17**

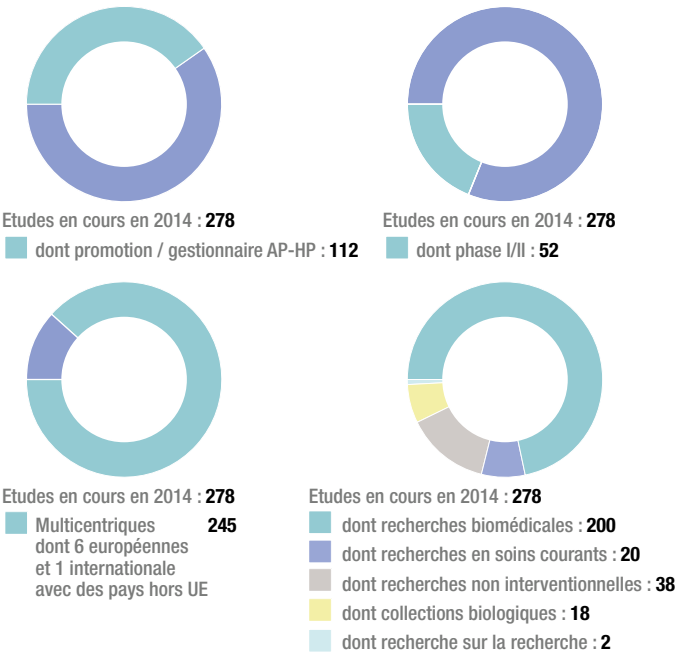
Evolution du nombre de projets acceptés aux appels à projets



Evolution du nombre d'études suivies par l'URC, tous promoteurs confondus

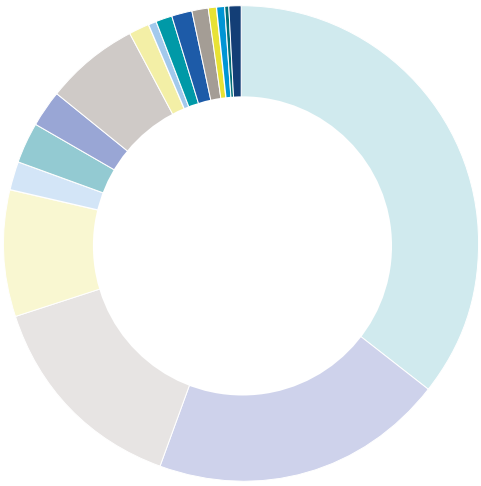


Répartition des études suivies par l'URC, tous promoteurs confondus



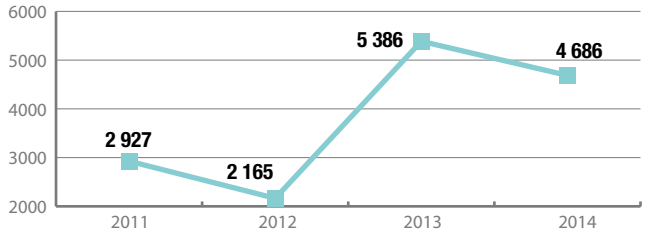
Nombre d'études en cours en 2014 par thématique de recherche

- Oncologie (digestif, urologie, poumon, rein, sein, ….) **99**
- Hémopathies **56**
- Maladies rares (dermatologie, neurologie, drépanocytose, PTI…) **40**
- Neurologie (dont réadaptation fonctionnelle) et neurochirurgie **24**
- Psychiatrie **5**
- Gériatrie **8**
- Réanimation **7**
- Cardiologie, chirurgie cardiovasculaire et Explorations fonctionnelles **18**
- Hépatologie et Gastro-entérologie (cancer exclu) **4**
- Chirurgie autre **1**
- Urologie (cancer exclu) **3**
- Rhumatologie **4**
- Infectieux **3**
- Recherche/Recherche **2**
- Gynécologie-obstétrique **1**
- Odontologie **1**
- Néphrologie **2**



* NB : Une étude peut avoir trait à plusieurs thématiques. Seule la thématique principale est présentée ici.

Evolution du nombre de patients inclus selon les années*



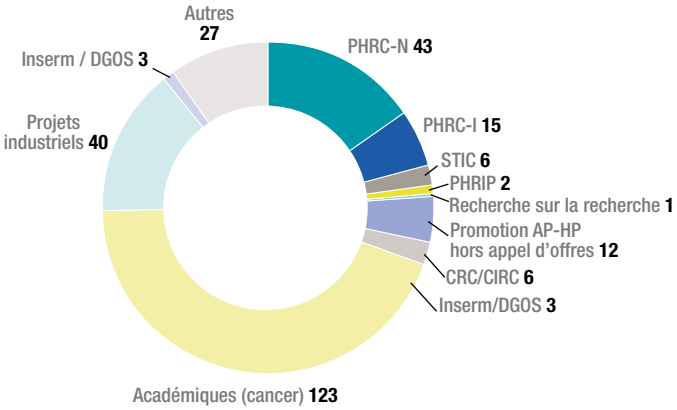
* NB : De nombreuses études sont en suivi ou monitoring sans nouvelles inclusions, les études sans promotion AP-HP et gérées par des TEC dans les services n'ont pas été comptabilisées

Nombre de centres recruteurs impliqués dans les études suivies par l'URC en 2014

Nombres de centres* ouverts sur l'ensemble des études : 775, dont 323 centres ayant réellement inclus des patients en 2014.

* Un centre est comptabilisé plusieurs fois lorsqu'il participe à plusieurs études (sauf Henri-Mondor qui n'est comptabilisé qu'une seule fois). Les centres avec inclusion par les TEC sans promotion AP-HP ne sont pas comptabilisés.

Nombre de projets en cours par type de financement



Recherches phares en 2014

CEPIA Study (Comparaison de l'Efficacité d'une évaluation gériatrique en soins Primaires réalisée par une Infirmière ou un médecin généralIste : un essai pragmatique contrôlé randomisé en 3 bras, PREPS 2014, Investigateur coordonnateur, Dr Emilie Ferrat, médecin généraliste). Cet essai pragmatique randomisé en cluster sera le premier essai réalisé au sein de maisons de santé pluriprofessionnelles universitaires. Son objectif est de tester l'efficacité d'une intervention complexe associant plusieurs professionnels sur la morbi-mortalité de patients âgés de 70 ans et plus atteints de maladies chroniques et suivis en ville. Ce projet pourrait en outre permettre d'améliorer la coopération interprofessionnelle autour de la personne âgée et de favoriser le décloisonnement ville-hôpital.

ELCAPA (Cohorte prospective multicentrique sur les sujets âgés atteints de cancer, ELderly CAncer Patients, Investigateur coordonnateur, Dr Philippe Caillet, financement INCa). Il s'agit d'une cohorte de plus de 1 800 patients de 70 ans et plus atteints de cancer et ayant bénéficié d'une évaluation gériatrique approfondie (EGA), créée à partir de l'Unité de Coordination en Oncogériatrie (UCOG) de Mondor, elle s'étend à présent sur l'ensemble de l'Ile-de-France. Une problématique majeure en oncogériatrie concerne le manque de connaissances « evidence-based medicine» sur l'efficacité et la tolérance des traitements anti-cancéreux, en particulier des chimiothérapies, dans la population âgée. Les principaux objectifs sont d'évaluer l'impact de l'EGA sur la décision thérapeutique, la réalisation du projet thérapeutique, d'identifier les facteurs pronostiques, de faisabilité du traitement anticancéreux et associés à la toxicité des chimiothérapies.

ILD-TK (Injection de lymphocytes T du donneur génétiquement modifiés -par transduction du gène HSV-TK- pour le traitement de la rechute d'une hémopathie maligne après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, Dr Sébastien Maury, PHRC-K). Chez les patients présentant une rechute d'hémopathie maligne après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), l'injection de lymphocytes du donneur (ILD) peut induire à elle seule une nouvelle rémission de la maladie. La principale complication potentiellement létale rencontrée après ILD est la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD). Ce protocole de phase I/II vise à tester la faisabilité et la tolérance d'une injection de lymphocytes T génétiquement modifiés du donneur pour le traitement de la rechute d'une hémopathie maligne survenant après allogreffe.

Faits marquants en 2014

Changement de l'adjoint au responsable de l'URC. L'année 2014 a été avant tout marquée par l'arrivée de Pierre-André Natella, pharmacien, qui a pris les responsabilités d'adjoint au responsable de l'URC, et a permis une réorganisation des taches.

Projets obtenus en 2014. Nous avons cette année obtenu le financement institutionnel de 17 projets. Cependant, cette réussite est en partie liée au nombre très important de projets déposés (n=55) ce qui a fortement mobilisé l'équipe pendant plusieurs mois. Une réflexion devra être menée afin d'améliorer notre efficience.

Fin de l'étude PROPENLAP financée en 2006 (Cancer de la prostate : Étude prospective multicentrique comparant les résultats carcinologiques et fonctionnels de la chirurgie laparoscopique à ceux de la voie ouverte, coordonnateurs, Prs C. Abbou et L. Salomon, STIC 2006). Cette recherche de recherche en soins courants avait pour objectif de montrer que la prostatectomie radicale par voie laparoscopique permettait d'obtenir un résultat carcinologique à 3 ans non inférieur à celui de la chirurgie par voie rétropubienne. Tous les patients ont terminé le suivi, les analyses sont en cours et les résultats seront présentés au congrès de l'AFU en 2015.

Création d'une base de données commune avec l'hôpital intercommunal de Créteil (CHIC) afin de recenser l'ensemble des essais ouverts en cancérologie sur l'un ou l'autre des deux sites et améliorer le taux d'inclusion par la diffusion de cette information à l'ensemble des investigateurs concernés.

Dossiers prioritaires en 2015

La création d'une plateforme de connexion, de saisie et d'extraction de données sur la maladie de Huntington, regroupant des recherches en cours d'inclusion et de suivi (BioHD, NeuroHD, MigHD), ainsi qu'une nouvelle e-cohorte financée par le CRC (e-CogHD).

Amélioration 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.

Obtenir un délai de 6 mois entre l'acceptation des projets et la soumission réglementaire, et arriver à inclure les premiers patients dans un délai d'un an.

Projets orientés GIRCI

SAGE (Les Sujets AGés dans les Essais cliniques sur le cancer colorectal : représentativité et facteurs associés à la non inclusion, AOR 11153 Dr Canoui-Poitrine). Etude prospective multicentrique francilienne. Alors que l'âge des patients atteints de cancer augmente, la proportion de ces patients âgés dans les essais reste faible. Les hypothèses de SAGE sont que l'éligibilité, l'invitation à participer et l'inclusion dans un essai sont inversement liées à l'âge et que les critères d'éligibilités, n'expliquent qu'une faible part de la sous-représentation. Les objectifs de SAGE sont d'estimer prospectivement les proportions de patients de 65 ans ou plus éligibles à au moins un essai clinique ouvert, invités à participer et effectivement inclus. Il s'agit également d'identifier les déterminants liés aux essais, aux patients, aux médecins, et à l'organisation de la recherche clinique. Le modèle choisi est le cancer colo-rectal. Depuis le début de l'étude (11/ 2012), la coopération avec l'Institut Curie, et l'implication de plusieurs établissements franciliens a permis l'inclusion de 580 patients sur les 700 attendus. La fin des inclusions est prévue en novembre 2014.

De plus, nos TEC EMRC assurent l'inclusion et le suivi d'études de 7 hôpitaux ou cliniques du Val-de-Marne et de l'Essonne. Nous avons également contribué en 2014 aux activités des réseaux NS PARK et GMF Mélanome sur l'Ile-de-France.

PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2014

Ci-dessous, une sélection de 10 publications particulièrement significatives :

1. Amiot A, Mansour H, Baumgaertner I, Delchier JC, Tournigand C, Furet JP, Carrau JP, Canoui-Poitrine F, Sobhani I. The detection of the methylated Wif-1 gene is more accurate than a fecal occult blood test for colorectal cancer screening. PLoS One. 2014 Jul 15;9(7):e99233. doi: 10.1371/journal.pone.0099233. eCollection 2014.
2. Paillaud E, Liuu E, Laurent M, Le Thuaut A, Vincent H, Raynaud-Simon A, et al. Geriatric syndromes increased the nutritional risk in elderly cancer patients independently from tumour site and metastatic status. The ELCAPA-05 cohort study. Clin Nutr. 2014 Apr;33(2):330–5.
3. Le Corvoisier P, Bastuji-Garin S, Renaud B, Mahé I, Bergmann JF, Perchet H, Paillaud E, Mottier D, Montagne O. Functional status and co-morbidities are associated with in-hospital mortality among older patients with acute decompensated heart failure: a multicentre prospective cohort study. Age Ageing. 2015 Mar;44(2):225-31. doi: 10.1093/ageing/afu144. Epub 2014 Oct 12
4. Chauvin A, Le Thuaut A, Belhassan M, Le Baleur Y, Mesli F, Bastuji-Garin S, et al. Infliximab as a bridge to remission maintained by antimetabolite therapy in Crohn's disease: A retrospective study. Dig Liver Dis. 2014 Aug;46(8):695–700.
5. Laurent M, Paillaud E, Tournigand C, Caillet P, Le Thuaut A, Lagrange J-L, et al. Assessment of solid cancer treatment feasibility in older patients: a prospective cohort study. The Oncologist. 2014 Mar;19(3):275–82.
6. Brugel L, Laurent M, Caillet P, Radenne A, Durand-Zaleski I, Martin M, et al. Impact of comprehensive geriatric assessment on survival, function, and nutritional status in elderly patients with head and neck cancer: protocol for a multicentre randomised controlled trial (EGeSOR). BMC Cancer. 2014;14:427.
7. Salem L, Saleh N, Youssov K, Olivier A, Charles P, Scherer C, Verny C, Bachoud-Lévi AC, Maison P. The most appropriate primary outcomes to design clinical trials on Huntington's disease: meta-analyses of cohort studies and randomized placebo-controlled trials. Fundam Clin Pharmacol. 2014 Dec;28(6):700-10. doi: 10.1111/fcp.12077.
8. Laurent M, Bastuji-Garin S, Plonquet A, Bories PN, Le Thuaut A, Audureau E, et al. Interrelations of immunological parameters, nutrition, and healthcare-associated infections: prospective study in elderly in-patients. Clin Nutr. 2015 Feb;34(1):79–85.
9. Maury S, Rosenzwajg M, Redjoul R, Marcais A, Xhaard A, Cherai M, et al. Lymphodepletion followed by infusion of suicide gene-transduced donor lymphocytes to safely enhance their antitumor effect: a phase I/II study. Leukemia. 2014 Dec;28(12):2406–10.
10. Amiot A, Mansour H, Baumgaertner I, Delchier J-C, Tournigand C, Furet J-P, et al. The detection of the methylated Wif-1 gene is more accurate than a fecal occult blood test for colorectal cancer screening. PloS One. 2014;9(7):e99233.

DRCD-URC Hôpitaux universitaires La Pitié-Salpêtrière – Charles Foix

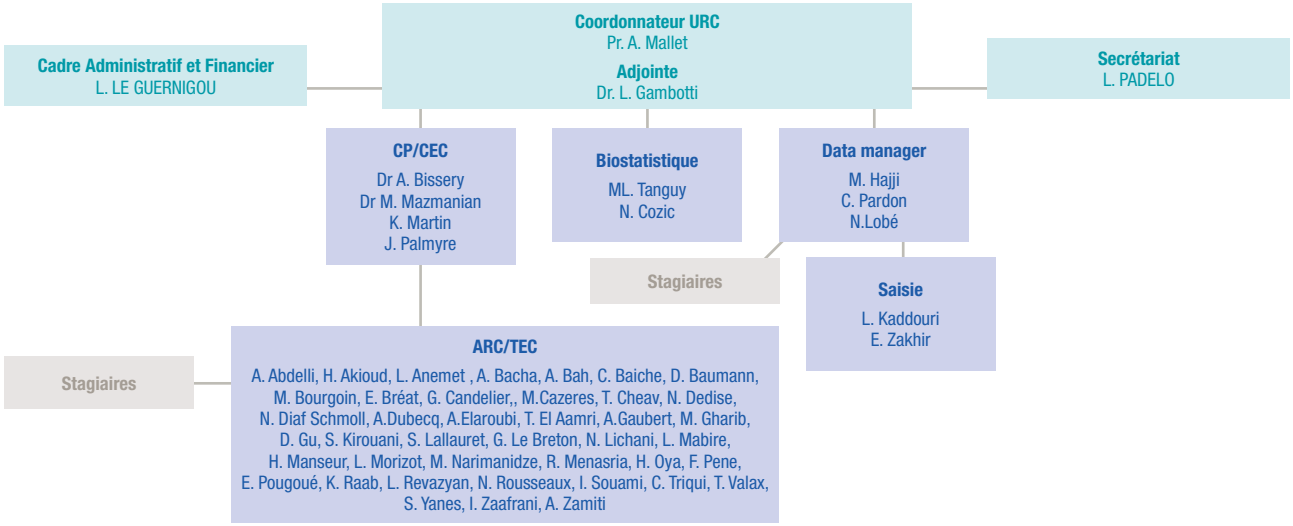
Responsable : Pr. Alain MALLET
Adjointe : Dr Laetitia GAMBOTTI
Localisation : Groupe hospitalier La Pitié-Salpêtrière (Pavillon Mazarin et Bâtiment de La Force)

Hôpitaux AP-HP rattachés	> Pitié-Salpêtrière > Charles Foix - Jean Rostand
Hôpitaux hors AP-HP rattachés	> CH de Meaux > CH de Lagny Marne-la-Vallée > CH de Coulommiers > Hôpital d'instruction des armées Bégin > Centre médical de Forcilles

PRÉSENTATION DE L'URC

Equipe :

1 PU-PH, 1 praticien hospitalier (PH), 4 coordonnatrices d'études cliniques (CEC), 2 biostatisticiens, 4 data managers (DM), 42 attachés de recherche clinique / techniciens de recherche clinique (ARC/TEC), 2 opératrices de saisie, 1 secrétaire, 1 cadre administratif et financier.



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 + statisticien) puis lorsque le projet est promu/financé la CEC participe, avec le responsable de l'unité et la PH, à la réunion tripartite (investigateur, URC, DRCD). Le travail sur le protocole et les autres documents de la recherche est réalisé en partenariat avec l'investigateur, la CEC et le chef de projet du DRCD. Parallèlement à l'obtention des autorisations réglementaires (CPP, ANSM, CCTIRS, CNIL), 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 réunissant la responsable adjointe, les CEC, le cadre administratif et le responsable de l'URC a lieu chaque semaine. Toutes les questions concernant l'URC y sont discutées et plus particulièrement le suivi de l'avancement (instruction et déroulement) des projets, la répartition des personnels (CEC, ARC, TEC, DM) intervenant sur les études. Des points réguliers sur les ressources humaines (renouvellements, recrutements) et le suivi budgétaire sont effectués.

Une réunion de l'ensemble des personnels de l'URC a lieu chaque mois. Elle porte sur nos pratiques et sur leur amélioration. Au cours de cette réunion sont par ailleurs données les nouvelles d'intérêt général dont la restitution des travaux des groupes de travail DRCD et des ateliers de la recherche clinique. 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.

Le rapprochement physique (cf. le § déménagement) avec le Bureau administratif de la recherche permet une meilleure communication et un meilleur échange d'informations.

LE MOT DU 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 efficience. 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 4è 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.

Après une année 2013 très fructueuse sur le plan des soumissions et des résultats aux appels d'offre ministériels, (PHRC, PHRIP, PREPS), l'année 2014 a produit des résultats dans la moyenne, plus modestes. On notera cependant le succès confirmé de l'appel à projets PHRIP au sein duquel l'URC a obtenu de bons résultats.

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 coordinatrices d'études cliniques) dans ce domaine.

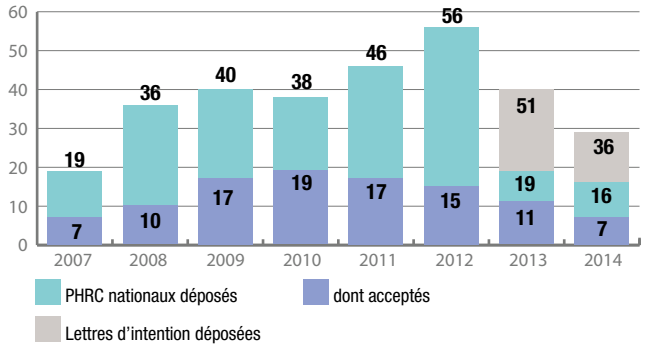
En 2014 s'est poursuivi le développement de l'Institut Universitaire de Cancérologie dont la vocation, à l'instar des IHU, est de coordonner et valoriser toutes les actions menées en cancérologie, de la recherche fondamentale aux soins. Les actions de coopération avec l'URC se sont renforcées. L'URC a ainsi contribué au succès de la demande de création d'une plateforme d'essais cliniques de phase précoce en cancérologie obtenue dans le cadre de l'appel à projets CLIP² de l'INCa. Elle a de même proposé de s'impliquer dans le volet recherche du projet de plateforme de soins et recherche en cancérologie et chirurgie ambulatoires.

L'année 2014 a vu l'organisation du bureau administratif de la recherche du GH se modifier profondément. L'an dernier nous appelions de nos vœux une réorganisation permettant d'atteindre un triple objectif : améliorer la gestion financière des projets, 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). La coopération et les échanges entre URC et bureau de la recherche se sont considérablement améliorés. Il reste à finaliser des procédures qui indiqueront aussi bien aux porteurs de projets qu'aux acteurs de l'URC et du GH les règles principales de gestion afin de clarifier ce qui relève du GH et du DRCD.

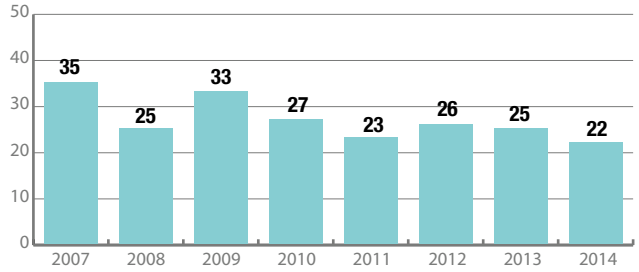
Enfin nous voulons féliciter tous les acteurs de l'Unité qui contribuent à ce qui est une véritable mission d'apport à la production de nouveaux savoirs, supports des soins futurs. Contribution encore perfectible, mais reconnue comme telle.

Chiffres clefs (2014)

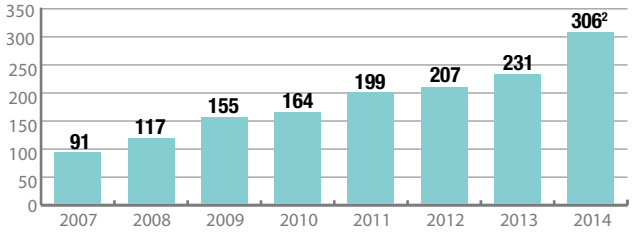
Nombre de PHRC déposés et acceptés



Nombre d'études nouvelles dans l'année[1]

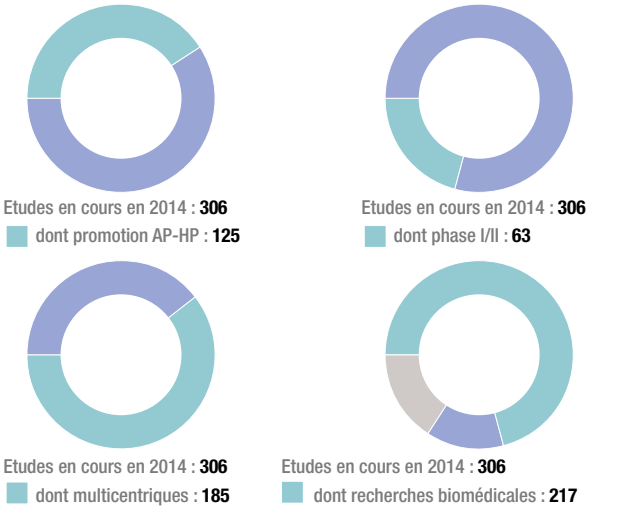


Evolution du nombre d'études suivies par l'URC, tous promoteurs confondus*



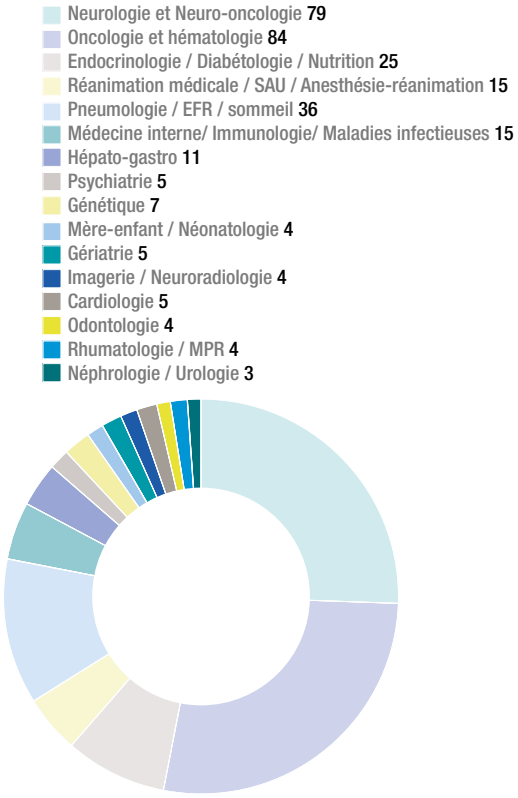
* Hors EMRC

Nombre d'études en cours en 2014



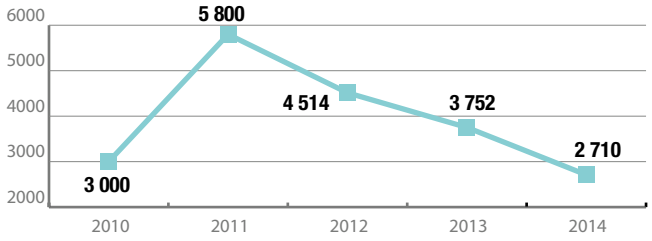
1. Promues ou gérées par l'APHP
2. EMRC inclus

Nombre d'études en cours en 2014 par thématique de recherche*



*NB : Une étude peut avoir trait à plusieurs thématiques. Seule la thématique principale est présentée ici.

Nombre de patients inclus en 2014



Recherches phares en 2014

AGEMOS (Pr. Geoffroy LORIN DE LA GRANDMAISON, PHRC 2013)

« Autopsie génétique et mort subite du sujet jeune »

Il s'agit d'une étude multicentrique, non interventionnelle dont l'objectif est de mieux identifier les causes cardiaques héréditaires de mort subite inattendue du sujet jeune par séquençage haut-débit du tissu autopsique. Les centres investigateurs sont des Services d'Anatomopathologie et Instituts médicaux légaux. Les données collectées : anatomopathologiques, génétiques et virologiques serviront à déterminer l'apport de l'approche génétique dans l'élucidation des causes de mort subites du sujet jeune et son impact sur la prise en charge familiale.

Si l'hypothèse se vérifie, cette étude constituerait une avancée importante dans la connaissance du domaine concerné et aboutirait à la perspective de réduire ainsi la mort subite du sujet jeune dans le reste des familles concernées.

Les sujets inclus sont des personnes décédées âgées de plus de 2 ans et moins de 41 ans.

Nombre de sujets prévu : 100

L'inclusion des apparentés des sujets décédés permettra de confronter les résultats du bilan cardiaque familial avec ceux du test génétique chez le sujet décédé.

Une analyse médico-économique permettra aussi d'évaluer l'impact médico-économique de l'autopsie moléculaire génétique en termes de vie sauvée au sein de la famille via la surveillance cardiologique familiale et la prise en charge thérapeutique précoce.

Étude en cours de soumission : autorisation CPP obtenue et CCTIRS en cours.

BLOCAGE (Pr. Khê HOANG XUAN, PHRC 2013)

L'essai de phase III « Blocage « concernant les sujets âgés souffrant de lymphome primitif du système nerveux central, avec randomisation des patients en rémission complète après la chimio d'induction en « surveillance » versus « chimio de maintenance » (MTX-Rituximab-TMZ), arrive dans sa dernière ligne droite pour la mise en place, après obtention de l'avis positif du CPP et de l'autorisation de l'ANSM.

27 centres participeront à cette étude nationale. La durée prévisionnelle de l'étude est de 6 ans et 5 mois, pour une durée d'inclusion de 4 ans. 295 patients sont à inclure.

L'équipe –projet de l'URC qui prépare la mise en place de l'étude est composée de 2 ARC, 2 TEC, 2 data managers, 1 statisticienne et 1 Chef de Projet. Le CRF électronique développé par les data managers de l'URC permettra le recueil en temps réel des données de l'ensemble des patients inclus dans les 2 phases de l'étude (phase de chimio d'induction et phase post-induction).

Avec l'ajout d'une chimiothérapie de maintenance, nous espérons améliorer le pronostic, en termes de survie sans progression (objectif principal), mais également de survie globale, de qualité de vie et de fonctions neurocognitives (objectifs secondaires) des patients.

Résultats attendus pour 2022 !

COLIVAP (Dr Qin LU, PHRC 2013)

« Comparaison de l'efficacité de la Colimycine par voie intraveineuse et par nébulisation pour le traitement des pneumonies à bacilles gram négatif multi-résistantes acquises sous ventilation mécanique : Étude prospective, multicentrique, randomisée en double aveugle »

La Pneumonie sous ventilation assistée (PVA) est l'infection nosocomiale la plus fréquente chez les patients gravement malades et affecte la durée du séjour et le coût en unité de soins intensifs. L'incidence accrue des infections nosocomiales causées par des bactéries Gram-négatives multirésistantes devient un problème majeur de santé dans le monde entier. Aujourd'hui, quelques antimicrobiens sont disponibles pour traiter les PVA causées par des bactéries Gram-négatives multirésistantes et la colimycine reste souvent le seul antibiotique actif. L'efficacité et la sécurité de la colimycine nébulisée à haute dose a été rapportée chez des patients avec une pneumonie sous ventilation assistée dues à des bactéries à Gram négatif multirésistantes. Cependant, à ce jour, il n'existe aucune étude comparant l'efficacité clinique de la colimycine par voie de nébulisation et par voie intraveineuse. L'hypothèse faite est que la nébulisation de colimycine augmente le taux de guérison clinique de pneumonie sous ventilation assistée causée par des bactéries Gram-négatives multirésistantes par rapport à la colimycine par voie intraveineuse et le choix d'une analyse séquentielle triangulaire a été fait, avec une première analyse intermédiaire après 90 patients randomisés (Bras 1 : Colimycine nébulisée & Placebo de colimycine en IV ; Bras 2 : Placebo de colimycine nébulisée & Colimycine en IV).

C'est une étude qui nécessite un suivi rigoureux et une forte implication tant pour l'équipe médicale porteuse de ce projet qui assurera la formation du personnel à la nébulisation dans les centres participants, que pour l'URC pour la gestion logistique complexe (lié au circuit pharmaceutique et à la gestion des dispositifs médicaux nécessaire à la nébulisation) et pour le monitoring en temps réel pour les analyses intermédiaires avec un critère principal à 12 jours.

HYPNODIET (Dr Philippe GIRAL, PHRIP 2013)

Responsable scientifiques : Guillaume LEHERICEY et Fabienne DELESTRE, service de diététique Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière

« Etude de l'influence de l'hypnose éricksonienne et de la pratique de l'autohypnose sur l'impulsivité alimentaire et la perte de poids chez le patient obèse : projet pilote ».

Il est prévu d'inclure 80 personnes présentant une obésité de grade 1 et 2 ($30 \leq IMC < 40$ kg/m²) et une désinhibition élevée (tendance à se suralimenter en présence de facteurs stimulants comme les aliments appétant, le stress, etc.).

Etude randomisée, avec deux groupes de prise en charge :

- Groupe 1 : Prise en charge avec des ateliers d'hypnose et d'apprentissage de l'auto-hypnose, et de diététique
- Groupe 2 : Prise en charge avec uniquement des ateliers de diététique

Critère d'évaluation principal de l'étude : score du questionnaire TFEQ51 à 8 mois. eCRF développé à l'URC.

Mise en place de l'étude le 28/07/2014, première inclusion le 12/09/2014, au 19/11/2014 : 17 inclus.

L'étude ne rencontre aucune difficulté pour le recrutement, attirant même les patients éligibles, informés grâce à des affiches, une page sur le site AP-HP, une adresse mail et un numéro de téléphone dédiés.

Faits marquants en 2014

Déménagement

Depuis de longues années, les locaux de l'URC se trouvaient disséminés entre plusieurs pavillons. Au cours du premier trimestre 2014 un regroupement a été opéré sur le pavillon Mazarin. Il n'en résulte pas un plus grand espace, mais une meilleure fonctionnalité. En effet, ce déménagement a aussi été l'occasion de regrouper en un même lieu les personnels de l'URC et du bureau administratif de la recherche, ceci permettant une meilleure communication. Malheureusement cela été fait au détriment de 6 personnels de l'URC qui restent isolés dans un autre bâtiment de l'hôpital.

Interactions URC/Bureau administratif de la Recherche

Durant l'année 2013 un effort d'information mutuelle entre URC et Bureau administratif de la recherche a été accompli et un « guichet unique » de la recherche clinique a été mis en place. Succinctement, il s'agit d'offrir à tous les partenaires (porteurs de projets, investigateurs, promoteurs, financeurs,…) internes ou extérieurs au GH un contact téléphonique unique leur permettant d'exprimer toute question relative à la recherche clinique. Les fonctionnalités de « back office » devant accompagner un tel guichet ont été énumérées et leur mise en œuvre, à travers des procédures, a constitué un des dossiers prioritaires de 2014. Malheureusement ce guichet unique n'est pas encore vraiment fonctionnel. Néanmoins, le rapprochement physique de l'URC et du Bureau de la recherche permet maintenant d'optimiser la prise en charge des dossiers où l'URC et le Bureau de la recherche doivent intervenir conjointement.

COPIL recherche

Cette année, le COPIL recherche actuellement présidé par le Pr Jean-Yves Delattre a été particulièrement actif. Il a permis d'améliorer la communication entre l'ensemble des acteurs de la recherche clinique du groupe (cliniciens, biologistes…), les structures d'appui (CIC, URC) et les services administratifs (bureau de la recherche, direction des finances).

Implication particulière dans la recherche sur les médecines complémentaires

Depuis 2011, notre URC est particulièrement impliquée dans le champ de la recherche en médecine complémentaire (ostéopathie, hypnose) et particulièrement en médecine traditionnelle chinoise (acupuncture, plantes, Qi Gong). L'essai GAME portant sur l'acupuncture dans les douleurs pelviennes et lombaires de la femme enceinte (Pr Dommergues) a inclus le nombre de patient attendu au regard du financement (fin du suivi de la dernière incluse en mars 2015). L'année 2014 a été l'occasion de 2 déplacements en Chine : l'un pour assurer le niveau de qualité pharmaceutique du projet SHEN « Study of Huang Kui Efficacy in diabetic Nephropathy » (Dr Tostivint) et l'autre pour une communication orale lors d'un congrès de gynécologie sur la Méthodologie de la recherche clinique en médecine complémentaire. Cette communication avait été présentée lors du symposium franco-chinois organisé par l'AP-HP à l'hôtel Scipion le 15/05/2014.

Arrêt du financement CeNGEPS

La fin de l'année 2014 a vu l'arrêt du financement des TECs CeNGEPS. Ces TECs avaient pour mission l'aide à l'inclusion sur les études de médicament à promoteur industriel. Le GHPS recevait un financement pour 3,3 ETP. Il est maintenant impossible pour l'URC d'offrir ce temps TEC aux investigateurs sauf à le voir financé via les surcoûts et tout ou partie de l'IFI du Contrat Unique.

Dossiers prioritaires en 2015

Fonctionnement du guichet unique / interactions Bureau administratif de la Recherche

Le fonctionnement opérationnel du guichet unique suppose que soient précisément analysés tous les processus impliqués dans la recherche clinique. Cette tâche a été débutée en 2014 et doit être poursuivie cette année 2015, en étroite collaboration avec le bureau administratif de la recherche. Elle le sera dans le souci de renseigner et prendre en charge avec efficience les usagers du « guichet unique ».

Coordination TECs sur les études à promotion non AP-HP

Devant l'augmentation du nombre de sollicitations de services cliniques pour la mise à disposition de personnels TEC dans le cadre d'études non promues par l'AP-HP, le renforcement de la coordination des personnels TEC « isolés dans les services » devenait urgent. Nous avions choisi de faire un recrutement en interne d'un ARC senior de l'URC. Cet ARC a malheureusement été appelé à d'autres fonctions et nous avons effectué un nouveau recrutement en interne. Cette nouvelle CEC devra aussi travailler en étroite collaboration avec le cadre administratif et financier et le bureau de la recherche clinique pour veiller au niveau d'activité des TECs au regard du financement attribué, plus particulièrement pour les projets industriels.

Audit DRCD-URC

L'arrivée de la nouvelle directrice du DRCD au début de l'année 2015 est l'occasion d'établir un diagnostic objectif du fonctionnement du DRCD siège et des URCs avec pour objectif une meilleure efficience dans l'instruction des projets de recherche aussi bien du côté du siège que des URCs. Un audit interne va donc se faire courant 2015, audit auquel participe le responsable adjoint de l'URC de la Pitié.

Efficience

Avec le financement des projets par tranches en fonction du degré d'avancement, l'URC n'a plus aucune souplesse pour la mutualisation de ses personnels. Les projets doivent se dérouler conformément au calendrier prévisionnel et ne pas prendre de retard.

Dossiers orientés DIRC-GIRCI

Déploiement et coordination des TEC EMRC (dans les hôpitaux hors AP-HP rattachés).

Début 2014, il a été décidé de renforcer les liens entre notre GH et le Groupe Hospitalier Est Francilien (GHEF) regroupant les hôpitaux de Jossigny (ex-Lagny-sur-Marne), de Meaux et de Coulommiers,

hôpitaux dans lesquels interviennent déjà des personnes chargées du développement de la recherche clinique. Il s'agissait d'accueillir des cliniciens dans notre Comité Technique et d'être particulièrement attentifs à l'évaluation de la possibilité de proposer à des services cliniques de ce GH d'être centres investigateurs d'études coordonnées dans le GH Pitié-Salpêtrière. Cette coopération s'inscrit dans le cadre du GIRCI Ile De France auquel est rattaché le GHEF. Dès 2014 le GHEF a pu être centre investigateur d'une demande de PHRC ; l'opération sera reconduite dès notification des résultats de lettres d'intention proposées au PHRC 2015.

PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2014

Ci-dessous, une sélection de publications particulièrement significatives :

1. Berlin I, Grangé G, Jacob N, Tanguy ML. Nicotine patches in pregnant smokers: randomised, placebo controlled, multicentre trial of efficacy. BMJ. 2014.
2. Haïk S, Marcon G, Mallet A, Tettamanti M, Welaratne A, Giaccone G, Azimi S, Pietrini V, Fabreguettes JR, Imperiale D, Cesaro P, Buffa C, Aucan C, Lucca U, Peckeu L, Suardi S, Tranchant C, Zerr I, Houillier C, Redaelli V, Vespignani H, Campanella A, Sellal F, Krasnianski A, Seilhean D, Heinemann U, Sedel F, Canovi M, Gobbi M, Di Fede G, Laplanche JL, Pocchiari M, Salmona M, Forloni G, Brandel JP, Tagliavini F. Doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2014
3. Gállego Pérez-Larraya J, Paris S, Idbaih A, Dehais C, Laigle-Donadey F, Navarro S, Capelle L, Mokhtari K, Marie Y, Sanson M, Hoang-Xuan K, Delattre JY, Mallet A. Diagnostic and prognostic value of preoperative combined GFAP, IGFBP-2, and YKL-40 plasma levels in patients with glioblastoma. Cancer. 2014
4. Guihot A, Luyt CE, Parrot A, Rousset D, Cavaillon JM, Boutolleau D, Fitting C, Pajanirassa P, Mallet A, Fartoukh M, Agut H, Musset L, Zoorob R, Kirilovksy A, Combadière B, van der Werf S, Autran B, Carcelain G; FluBAL Study Group. Low titers of serum antibodies inhibiting hemagglutination predict fatal fulminant influenza A(H1N1) 2009 infection. Am J Respir Crit Care Med. 2014
5. Dhédin N, Krivine A, Le Corre N, Mallet A, Lioure B, Bay JO, Rubio MT, Agape P, Thiébaut A, Le Goff J, Autran B, Ribaud P. Comparable humoral response after two doses of adjuvanted influenza A/H1N1pdm2009 vaccine or natural infection in allogeneic stem cell transplant recipients. Vaccine. 2014
6. Thabut D, Rudler M, Dib N, Carbonell N, Mathurin P, Saliba F, Mallet A, Massard J, Bernard-Chabert B, Oberti F, Cales P, Golmard JL, Bureau C; for the French Club for the Study of Portal Hypertension (CFEHTP). Multicenter prospective validation of the Baveno IV and Baveno II/III criteria in cirrhosis patients with variceal bleeding. Hepatology. 2014.
7. Gambotti L, Adrien J, Bertolus C, Mallet A, Baujat B. Why are head and neck squamous cell carcinoma diagnosed so late? Influence of health care disparities and socio-economic factors. Oral Oncol. 2014.
8. Schoindre Y, Jallouli M, Tanguy ML, Ghillani P, Galicier L, Aumaître O, Francès C, Le Guern V, Lioté F, Smail A, Limal N, Perard L, Desmurs-Clavel H, Le Thi Huong D, Asli B, Kahn JE, Sailler L, Ackermann F, Papo T, Sacré K, Fain O, Stirnemann J, Cacoub P, Leroux G, Cohen-Bittan J, Hulot JS, Lechat P, Musset L, Piette JC, Amoura Z, Souberbielle JC, Costedoat-Chalumeau N; Group PLUS. Lower vitamin D levels are associated with higher systemic lupus erythematosus activity, but not predictive of disease flare-up. Lupus Sci Med. 2014.
9. Rothan-Tondeur M, Courcier S, Béhier JM; participants of round table N°1 of Giens XXIX: Leblanc J, Peoch N, Lefort MC, Barthélémy P, Bassompierre F, Bilbault P, Déal C, Diebolt V, Fraleux M, François B, Gambotti L, Lévy-Marchal C, Misse C, Roussel C, Sibenaler C, Simon T, Tavernier B, Thoby F. Promoting the Place of the Allied Health Professions in Clinical Research. Therapie. 2014.

DRCD-URC Hôpitaux universitaires Est parisien (URC Paris Est)

Responsable : Pr. Tabassome SIMON
Adjoint : Dr Laurence BERARD
Localisation : Hôpital Saint-Antoine

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

PRÉSENTATION DE L'URC

Organisation en 9 sections :

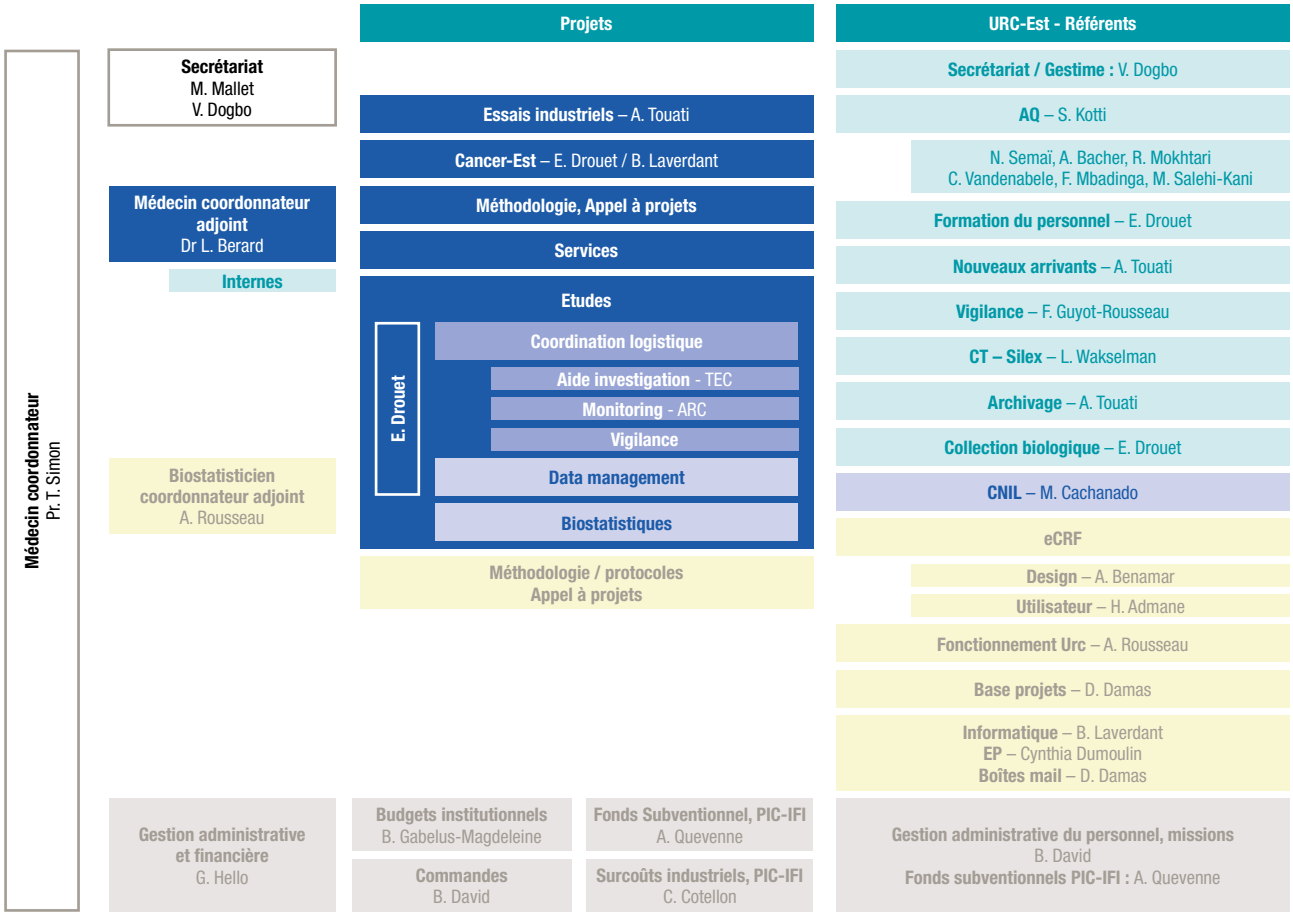
- Méthodologie/data-management/biostatistiques ;
- Technico-réglementaire ;
- Formation/enseignement ;
- Communication/information ;
- Organisation et suivi de la recherche institutionnelle ;
- Essais industriels (CeNGEPS / PiC-IFI) ;
- Etudes en Cancérologie (en partenariat avec Cancerest) ;
- Gestion administrative et financière de la recherche clinique sur le GH ;
- Assurance Qualité.

Moyens humains :

Le personnel recruté de l'URC-Est est passé de 3 en 2002 à 67 en 2014 :

- 17 personnes constituent le personnel d'encadrement et de gestion :
  - 2 personnels médicaux (1 PU-PH, 1 faisant fonction de PH), 7 chefs de projets et coordonnatrices d'études cliniques (CP/CEC) ; 1 méthodologiste-biostatisticienne, 5 administratifs, 2 ingénieurs de recherche
  - 1 secrétaire médicale
  - 49 contractuels :
- 45 ARC et TEC
- 3 data managers
- 1 secrétaire médicale

Organigramme fonctionnel – URC-Est



LE MOT DU RESPONSABLE DE L'URC

Grâce au travail et au dynamisme de l'ensemble du personnel de l'URC-Est, nous avons poursuivi notre mission d'aide dans toutes les étapes de la recherche clinique pour les médecins et leurs collaborateurs du GH Hôpitaux Universitaires Est Parisien (GH HUEP), ainsi que les deux hôpitaux hors AP-HP (CHNO des Quinze-Vingts et le GH Diaconesses – Croix Saint-Simon).

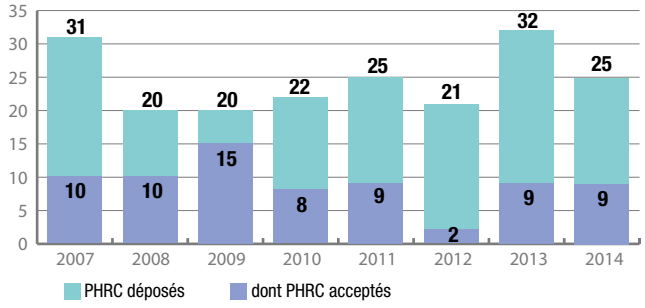
L'aide aux investigateurs pour les appels à projets médicaux a été poursuivie en 2014 avec succès puisque 9 PHRC sur les 16 LI acceptées ont été obtenus.

Parallèlement, nous avons organisé en 2014 deux séminaires de formation destinés au personnel paramédical. Ces séminaires ont été mis en place depuis 2011 dans les différents hôpitaux pour aider à répondre à l'appel d'offre PHRIP. Cette formation à la recherche clinique a été couronnée de succès avec l'obtention depuis 2012 de 5 PHRIP.

La plateforme de recherche clinique, composée de trois structures complémentaires URC-CRC-CRB, permet de mettre à disposition de cliniciens-chercheurs un formidable outil pour le développement de la recherche clinique au sein des hôpitaux de notre GH. La collaboration entre l'URC-Est, le CRB, et le CRC-Est est restée efficace. En effet, l'URC-Est est intervenue dans 13 études en collaboration avec le CRC-Est et le CRB au cours de l'année 2014 et sur 16 études en collaboration avec le CRC-Est.

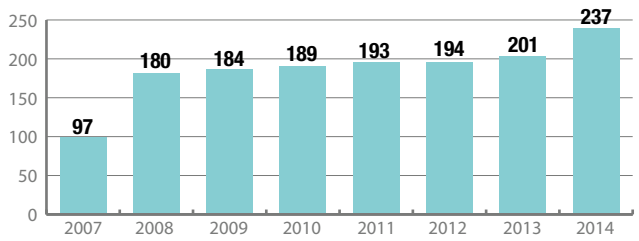
Chiffres clefs (2014)

Nombre de PHRC déposés et acceptés

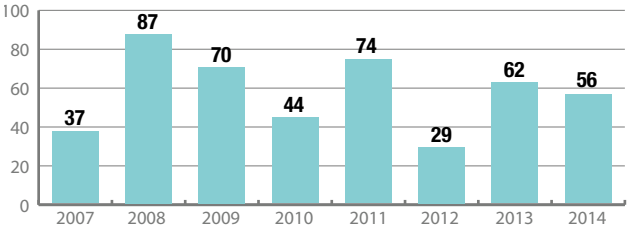


Vingt-cinq lettres d'intention ont été déposées au PHRC (national, régional et cancer), PRME et PHRIP en 2014, 16 LI ont été acceptées et entrainé un dépôt de dossier complet, 9 projets ont été finalement retenus et financés. Le ratio des PHRC acceptés sur déposés est en moyenne de 37% entre 2006 et 2014.

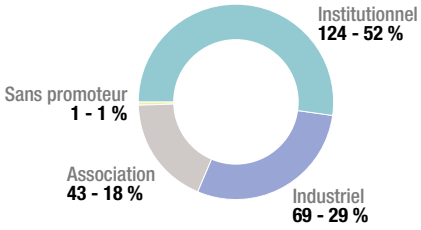
Nombre d'études en cours et nombre d'études nouvelles



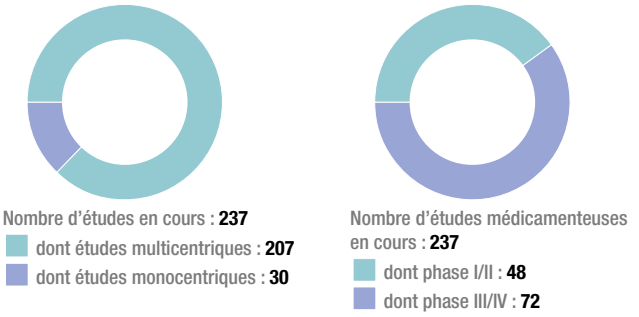
Nombre d'études nouvelles



Type de promoteur



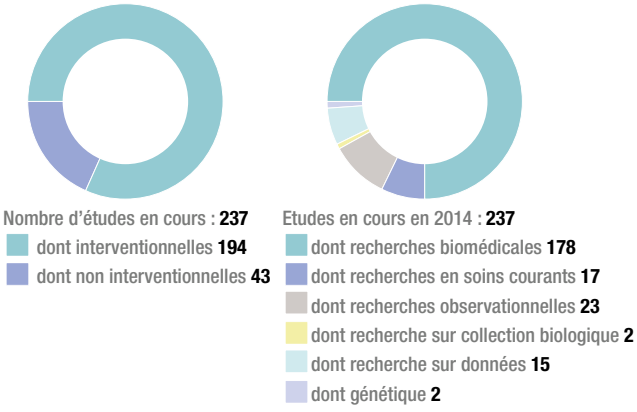
Nombre d'études en cours en 2014



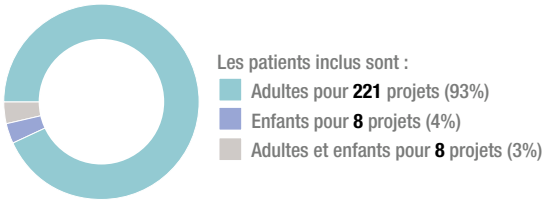
- **Essais médicamenteux :** Parmi les 237 études en cours en 2014, 120 (51 %) sont des essais médicamenteux dont **48 (40 %) études de phase I/II et 72 (60%) de phase III/IV.**
- **Etudes multicentriques : 207 études (87 %) parmi celles en cours sont des études multicentriques** et 30 (13 %) des études monocentriques.

Par ailleurs, 194 études (81%) en cours sont de type « interventionnelles ». Parmi elles, 178 études (soit 82%) sont de type recherche biomédicale.

Qualification de la recherche



Population concernée par les études en cours en 2014



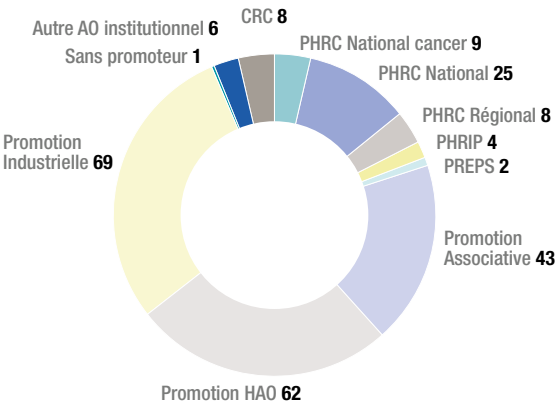
Nombre de patients inclus en 2014 et de centres recruteurs dans les études en cours suivis par l'URC :

Au total **16 308** patients ont été inclus dans les études suivies par l'URC. La répartition de ces patients est détaillée dans le tableau ci-dessous.

	Nombre de patients inclus	Nombre de centres recruteurs
Etudes institutionnelles	16 150	217
Etudes Cancer (financement DGOS/GIRCI)	783 (dont 640 DGOS/DIRC)	9 centres du GH ont des TEC DGOS/DIRC
Etudes industrielles (financement CeNGEPS/GIRCI)	158	10 centres

La quasi-totalité des services des GH participent à la recherche clinique.

Nombre d'études en cours par type de financement en 2014



En conclusion, 237 études sont en cours en 2014 à l'URC-Est dont 50% à promotion AP-HP (appels d'offres et hors appel d'offres HAO) avec 50% d'essais médicamenteux, et 23.6% d'études nouvelles. Les études sont majoritairement interventionnelles de type RBM, Enfin, la quasi-totalité des services cliniques des différents hôpitaux du GH participent à la recherche clinique.

Recherches phares en 2014

IMPACT-CROHN (Investigateur coordonnateur Dr H.SOKOL-Saint Antoine, PHRC 2013). Cet essai randomisé contrôlé en simple aveugle vise à évaluer, chez un patient atteint de maladie de Crohn colique ou iléocolique en rémission après traitement par corticoïdes, l'efficacité de la transplantation fécale sur la modification du microbiote dysbiotique en le rendant plus proche de celui d'un donneur sain. En raison de son caractère novateur, cette étude a donné lieu à l'émission de recommandations par l'ANSM qui sont depuis appliquées pour d'autres essais similaires (La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques -Mars 2014). Les inclusions sont actuellement en cours.

DICI-VIH (Coordonnatrice de l'étude J. LEBLANC -IDE doctorante au CRC-Est Saint Antoine) Cet essai multicentrique randomisé en cluster, en cross-over vise à déterminer l'efficacité du dépistage infirmier ciblé du VIH par test rapide associé à la pratique habituelle par rapport à la pratique habituelle seule. Un flux de 140.000 patients a été estimé nécessaire pour obtenir 15.000 à 20.000 questionnaires complétés. L'étude a débutée en Juin 2014 et doit se terminer en Avril 2015 (selon le flux de patient)

ICECUB II (Investigateur coordonnateur : Pr B. GUIDET – St 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. L'étude se poursuit selon le rythme attendu (2816 patients ont été inclus au 31/12/2014), la fin du suivi des patients dans l'étude est prévue pour la fin de l'année 2015.

VATNIMAD (Investigateur coordonnateur Pr I. SOBHANI -H.Mondor). Financé par un PHRC en 2009, cette étude multicentrique, visait à évaluer chez des sujets asymptomatiques sélectionnés par un test Hémoccult positif, les performances d'un test moléculaire par rapport à la coloscopie. L'étude est en cours d'analyse statistique.

Programmes FAST-MI (Investigateurs coordonnateurs : Pr. N. DANCHIN [HEGP] – Pr. T. SIMON [Saint-Antoine]) a eu pour objectif d'apprécier les pratiques concernant la prise en charge des infarctus du myocarde avec marqueurs de nécrose positifs dans le « monde réel » et mesurer leur impact sur le pronostic à court, moyen et long terme des patients admis en unité de soins intensifs pour un infarctus. Son but était également d'observer l'évolution des pratiques en France au cours des dix dernières années. FAST-MI 2005 et 2010 ont fait l'objet de nombreuses communications lors de congrès nationaux et internationaux et de publications d'impact factor élevé. Leur suivi, prévu pour 10 ans, est actuellement en cours. Le programme FAST-MI se poursuit avec FAST 2015 prévu pour débuter au 3ème trimestre 2015.

CONTALAIT (Investigateur coordonnateur Dr R.SERREAU –Saint Antoine) : Cette étude prospective multicentrique cherche à évaluer la présence et la concentration de contaminants à risque (PCB, dioxines, furanes et retardateurs de flammes bromés) dans le lait maternel en France. L'objectif d'inclusion (180 mères) devrait être atteint conformément aux prévisions en Avril 2015.

FLUWAY (Investigateur coordonnateur Pr O. LAUNAY – CIC Cochin-Pasteur) : Cet essai de phase I/II, randomisé en ouvert, sur 3 groupes parallèles de sujets, visait à évaluer la réponse cellulaire T CD8 spécifique des antigènes influenza, induite à J21 par la vaccination antigrippale administrée par voies transcutanée (TC, via les follicules pileux), intradermique (ID) et la voie conventionnelle intramusculaire (IM) chez des adultes sains. Les 60 volontaires sains prévus ayant été inclus et suivis dans les délais prévus, la publication des résultats de l'étude est en cours.

Faits marquants en 2014

1- DÉMARCHE QUALITÉ

- Optimisation du groupe « Assurance Qualité », composé d'un coordonnateur référent Assurance Qualité, d'une coordonnatrice d'études cliniques référente, 5 ARC/TEC référents et 1 étudiant en licence Pro avec projet tutoré dédié à l'AQ.
- Mission : rédaction, mise à jour des documents « qualité » et harmonisation des procédures : 7 procédures internes à l'URC-Est ont été élaborées, mises en place ou remise à jour en 2014.
- Mise en place en 2014 de contrôles qualité interne avec 2 audits réalisés sur 2 études gérées par l'URC-Est et 2 contrôles de qualité des données saisies
- Former et sensibiliser le personnel de l'URC à la démarche qualité.

L'assurance qualité est une des priorités de la plate-forme de recherche clinique (URC-CRB-CRC).

2- FORMATIONS ET ANIMATIONS DE LA RECHERCHE CLINIQUE

a) Formations universitaires (UPMC – Paris 06 coordonné par Pr. T. SIMON) :

1. Formation universitaire UPMC – Paris 06 : DIU-FIEC : Formation des investigateurs aux essais cliniques, avec 19 médecins, pharmaciens ou doctorants formés par an en Île-de-France : http://urcest.chusa.jussieu.fr/accueil.php?site=FIEC ;
2. Formation universitaire UPMC – Paris 06 : Formation de 15 étudiants (dont 4 à l'URC-Est) en Licence professionnelle (L3) des métiers de la recherche clinique en collaboration avec le Leem-Apprentissage : http://www.upmc.fr/fr/formations/diplomes/sciences_et_technologies2/licences_professionnelles2/lp_metiers_de_la_recherche_clinique.html ;
3. Formation universitaire UPMC – Paris 06 : DIU-FARC-TEC: Formation Attachés de recherche clinique – Technicien d'étude clinique), 65 étudiants en 2014 en formation initiale ou formation continue en Île-de-France.

b) Séminaires et formations méthodologiques en recherche clinique :

Organisation de 2 séminaires de formation aux PHRIP sur 1 journée, ouvert à tout le personnel paramédical de l'AP-HP les 10 avril et 15 mai 2014.

Six heures de cours de formation ont été effectuées à Paris 6 pour le personnel paramédical par le personnel de l'URC-Est (coordonnatrice, méthodologiste biostatisticienne, référent qualité, gestionnaire financier).

c) Formation professionnelle aux différents métiers de la recherche (TEC, ARC, data, coordonnateurs d'études cliniques) : l'ensemble du personnel de l'URC-Est (TEC, ARC, Data, CEC) a été formé.

> Formations (n=33)
13 Formations Technico-Réglementaires
8 Formations des Internes
12 Formations paramédicales

> Enseignements aux étudiants FIEC, FARC, IFSI, ESF, LP-MRC : 35 cours en LP/FARC, 2 cours en IFSI, 5 au FIEC, ont été donnés par le personnel de la plate-forme de recherche clinique en 2014

d) Site web – appels d'offre

> Mise à jour du site internet dédié à la RC, d'accès libre, gratuit (http://www.urcest.chusa.upmc.fr/) : 5290 inscriptions ;

> Mise à jour d'une base regroupant les appels d'offres publics ou privés en recherche clinique ;

> Informations des médecins des 7 hôpitaux sur les appels d'offres, bourses et prix.

Le site web permet d'informer en temps réel et de manière pro-active les investigateurs sur tous les appels d'offre pouvant les concerner.

3- COLLABORATIONS AVEC DES SOCIÉTÉS SAVANTES (CARDIOLOGIE, PNEUMOLOGIE, PÉDIATRIE)

Exemples : organisation et coordination logistique de 18 registres promus par la Société Française de Cardiologie : FAST-MI 2005 (3750 patients ; syndrome coronaire aigu), FAST-MI 2010 (4169 patients ; syndrome coronaire aigu), KaRen (Essai franco-suédois (375 patients ; échographie cardiaque), ODIN (3250 patients ; insuffisance cardiaque), ONACI (1.106 patients ; actes de cathétérismes cardiaques), REMY (1142 patients inclus ; myocardiopathies hypertrophiques), STIDEFIX (188064 patients, rythmo-stimulation), FRAGILE (309 patients, rythmo-stimulation), ARVA (472 patients, anticoagulants et valves), France TAVI (8754 patients, valves), PH-HF (333 patients, insuffisance cardiaque), OMAGA 2 (67 patients ; grippe et myocardite), AMYLO-STUDY (334 patients ; amylose et cardiopathies ischémiques), FH Care (16 patients, hypercholestérolémie familiale), Fragile (310 patients, rythmo-stimulation), ItinerAir (66 patients, cardiopathies congénitales), France Absorb (773 patients, stents), FRESH (774 patients, insuffisance cardiaque).

4- 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) ;
- FAST-MI : Université de l'Utrech, Pays-Bas, Université de Londres, Royaume-Uni, Université de Cambridge (Cambridge, Royaume Uni), Harvard Medical School, Etats-Unis ;
- Neo 2 (Cleveland clinic foundation – Etats-Unis).
- Compass en collaboration avec le réseau FACT: PHRI (Population Health Research Institute), Canada ;
- Odyssey en collaboration avec le réseau FACT : Duke University School of Medicine, Etats-Unis.

5- AMÉLIORATION DE LA DYNAMIQUE DE LA RECHERCHE CLINIQUE SUR SITE

a) Etudes industrielles (CeNGEPS) :

Mutualisation de 5 TEC ETP dans 10 services : Saint-Antoine (6), Tenon (1), CHNO des Quinze-Vingt (1), Diaconesses – Croix Saint-Simon (1) et HEGP (1). L'activité a concerné 54 essais actifs en 2014, pour 26 promoteurs industriels. Répartition par phase : 3 essais en phase I/II, 16 en phase II et 35 en phase III. L'activité financée (pré-screening et inclusion) a permis de mettre en place des conventions pour le suivi des études avec prise en charge de 28 études par les TEC suivis mutualisés dans 6 services.

b) Etudes en cancérologie :

Au total, 783 patients ont été inclus en 2014 dans les essais institutionnels et industriels.

En ce qui concerne le travail des TEC financés par la DGOS-INCA pour aide à l'inclusion et au suivi des patients dans les études académiques en cancérologie : la répartition de leur mutualisation est revue semestriellement après réévaluation des besoins par l'URC-Est et le bureau de CIN-ONCO et présentée à l'ensemble des médecins concernés. En 2014, les TEC ont été mutualisés dans 9 services.

Dossiers prioritaires en 2014

A) Poursuite des actions qui ont fait la preuve de leur efficacité

> Communication ciblée vis-à-vis de la communauté médicale des six hôpitaux rattachés à l'URC-Est ;

> Mutualisation du personnel dédié à la recherche clinique ;

> Collaboration active avec les administrations hospitalières du GH HUEP.

> Développement de la formation à la recherche clinique pour le personnel médical et paramédical ;

> Poursuite de la formation aux BPC de l'ensemble du personnel de la structure à l'aide d'une version plus élaborée d' e-learning.

> Poursuivre la démarche-qualité avec élaboration et/ou amélioration des procédures existantes.

B) Projets prioritaires

1- Réorganisation de la plateforme unique de gestion administrative et financière de la recherche clinique sur le GH.

2- Accélérer le démarrage des protocoles de recherche. Optimisation de l'ensemble des démarches réglementaires et organisationnelles avant la mise en place des études afin de raccourcir les délais et améliorer la qualité des données des études. Ce processus fait suite aux propositions d'un groupe de travail transversal à l'URC-Est

3- Consolidation de la plate-forme de recherche clinique sur les 2 GH (HUEP [AP-HP] et Diaconesses [Hors AP-HP]) grâce à une complémentarité harmonieuse et efficace des structures de la plateforme de recherche clinique.

4- Mise en place d'une démarche active d'optimisation des inclusions permettre aux PHRC d'aboutir compte tenu des nouvelles modalités budgétaires par tranches.

Projets orientés DIRC

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 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.

I. CHNO DES QUINZE-VINGTS (CORRESPONDANT : PR. SAHEL)

Les investigateurs du CHNO des Quinze-Vingts bénéficient de toutes les aides proposées par l'URC-Est (transmission des informations sur les appels à projets, conseils méthodologiques, aide à la rédaction de protocole, à la préparation des budgets, à la conception et à la réalisation des études cliniques (coordination logistique, monitoring, mise à disposition de TEC mutualisés, aide au data-management) et à l'analyse statistique depuis 2002.

Le CHNO des Quinze-Vingts est également représenté au comité de pilotage de l'URC-Est par le Pr. SAHEL ou son suppléant.

1. Séminaires de formation sur la recherche clinique :

a) Pour les médecins hors AP-HP : L'URC-Est a organisé plusieurs séminaires de formation à la recherche clinique ouverts aux médecins du CHNO des Quinze-Vingts, entre 2007 et 2014. Cette formation concernait l'utilisation de la recherche bibliographique, la conception de protocole, la législation liée à la recherche, la conception gestion de budget de la recherche, l'analyse statistique des résultats de l'étude. Le public de ces séminaires était constitué de chefs de clinique, de PH et jeunes PU-PH.

b) Séminaires de formation aux PHRIP pour le personnel paramédical : l'URC-Est a organisé 2 séminaires de 1 jour de formation en 2014 pour le personnel paramédical, ouverts au personnel du CHNO des Quinze-Vingts.

2. Aide pour le dépôt des PHRC :

L'URC-Est organise des consultations de méthodologie rassemblant les médecins-chercheurs et le personnel de l'URC-Est (méthodologistes, coordinateur d'études cliniques, personnel administratif et financier). Des consultations individuelles sont par la suite organisées.

3. Mutualisation du personnel de l'URC EST :

> 2 TEC/ARC de l'URC-Est ont collaboré à la prise en charge des 7 études au sein du CHNO des Quinze-Vingt.

> Le personnel de l'URC-Est a également participé à la mise en place de deux bases de données :
  - Pour les patients atteints d'occlusion veineuse rétinienne ;
  - Pour les patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge.

II. GH DIACONESSES - CROIX SAINT-SIMON (CORRESPONDANT : PR. SEZEUR)

Une convention de collaboration en recherche clinique entre l'AP-HP et le GH Diaconesses –Croix Saint-Simon a été signée dès Juillet 2007 avec l'aide de l'URC-Est. Ainsi, la communauté médicale du GH Diaconesses - Croix Saint-Simon bénéficie de l'ensemble des prestations et activités proposées par l'URC-Est, et les projets de recherche clinique sont admissibles à l'ensemble des appels d'offres émis par le DRCD au même titre que les médecins de l'AP-HP. Par ailleurs, depuis 2008, le GH Diaconesses - Croix Saint-Simon est représenté au comité de pilotage de l'URC-Est par le Pr. SEZEUR.

1. Séminaires de formation sur la recherche clinique :

a) Pour les médecins hors AP-HP : L'URC-Est a organisé plusieurs séminaires de formation à la recherche clinique ouverts aux médecins GH Diaconesses – Croix Saint-Simon entre 2007 et 2014. Cette formation concernait l'utilisation de la recherche bibliographique, la conception de protocole, la législation liée à la recherche, la conception gestion de budget de la recherche, l'analyse statistique des résultats de l'étude.

b) Le coordonnateur de l'URC-Est intervient chaque année au DU de Génie biologique et médical organisé par le Pr. SEZEUR du GH Diaconesses – Croix Saint-Simon pour former les étudiants à la recherche clinique et à l'apport des URC dans les différentes étapes des études cliniques.

c) Séminaires de formation aux PHRIP pour le personnel paramédical : L'URC-Est-CRC-Est a organisé 2 séminaires de 1 jour de formation en 2014 pour le personnel paramédical, ouverts au personnel GH Diaconesses – Croix Saint-Simon.

2. Consultations de méthodologie pour le dépôt des PHRC/CRC/PHRIP :

L'URC-Est organise des consultations de méthodologie rassemblant les médecins-chercheurs et le personnel de l'URC-Est (méthodologistes, coordinateur d'études cliniques, personnel administratif et financier). Des consultations individuelles sont par la suite organisées.

3. Aide méthodologique et logistique pour la mise en place de l'étude COPINS pour le suivi clinique des infections ostéo-articulaires (Investigateur Coordonnateur Dr V. ZELLER).

Les moyens de communication et d'échange mis en œuvre pour les deux établissements :

Compte tenu de la dispersion géographique des six hôpitaux et pour répondre efficacement aux besoins pour l'organisation de la recherche, le site internet dédié à la recherche clinique a été mise à disposition y compris pour les cliniciens des établissements hors AP-HP pour les informer sur les étapes de conception d'un protocole, les protocoles types, les aspects réglementaires, le fonctionnement des CPP et les appels à projets publics ou privés.

Par ailleurs, les informations sur les appels à projets, bourses et prix sont également transmises par mail aux médecins du CHNO des Quinze-Vingt et du GH Diaconesses – Croix Saint-Simon en ciblant selon la spécificité et la spécialité de l'appel à projet.

Toutes les informations nouvelles concernant la recherche clinique sont immédiatement relayées dès réception par mail.

PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2014

Ci-dessous une sélection des 10 publications les plus significatives

1. (PMID 24162591) Beaugerie L, Carrat F, Colombel JF, Bouvier AM, Sokol H, Babouri A, Carbonnel F, Laharie D, Faucheron JL, Simon T, de Gramont A, Peyrin-Biroulet L, CESAME Study Group. Risk of new or recurrent cancer under immunosuppressive therapy in patients with IBD and previous cancer. Gut, 63, 1416-23, 2014 (rang Sigaps A; IF 13.3).
2. (PMID 24894084) Selle F, Wittnebel S, Biron P, Gravis G, Roubaud G, Bui BN, Delva R, Bay JO,Fléchon A, Geoffrois L, Caty A, Soares DG, de Revel T, Fizazi K, Gligorov J, Micléa JM, Dubot C, Provent S, Temby I, Gaulet M, Horn E, Brindel I, Lotz JP. A phase II trial of high-dose chemotherapy (HDCT) supported by hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) in germ-cell tumors (GCTs) patients failing cisplatin-based chemotherapy: the Multicentric TAXIF II study. Ann Oncol. 2014 Sep;25(9):1775-82. doi: 10.1093/annonc/mdu198. Epub 2014 Jun 3. (Rang Sigaps A; IF 6.6).
3. (PMID: 23831596) Périé S, Trollet C, Mouly V, Vanneaux V, Mamchaoui K, Bouazza B, Marolleau JP, Laforêt P, Chapon F, Eymard B, Butler-Browne G, Larghero J, St Guily JL. Autologous myoblast transplantation for oculopharyngeal muscular dystrophy: a phase I/IIa clinical study. Mol Ther. 2014 Jan; 22(1):219-25. doi: 10.1038/mt.2013.155. Epub 2013 Jul 8. (rang Sigaps A; IF 6.4).
4. (PMID 24657993) Danchin N, Puymirat E, Steg PG, Goldstein P, Schiele F, Belle L, Cottin Y, Fajadet J, Khalife K, Coste P, Ferrières J, Simon T, FAST-MI 2005 Investigators Five-year survival in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction according to modalities of reperfusion therapy: the French Registry on Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) 2005 Cohort. Circulation, 129; 1629-36, 2014 (Rang Sigaps A; IF 14.9).
5. (PMID 24616336) Sorbets E, Labreuche J, Simon T, Delorme L, Danchin N, Amarenco P, Goto S, Meune C, Eagle KA, Bhatt DL, Steg PG. Renin-angiotensin system antagonists and clinical outcomes in stable coronary artery disease without heart failure. Eur Heart J; 35, 1760-8, 2014 (Rang Sigaps A; IF 14.7).
6. (PMID 24401063) Danchin N, Puymirat E, Simon T. Door-to-balloon time and mortality. N Engl J Med, 370;179-80, 2014 (rang Sigaps A; IF 54.4).
7. (PMID 24315920) Holmes MV, Simon T, Exeter HJ, Hingorani AD, Sabatine MS, Mallat Z, Casas JP, Talmud PJ Reply: limits of Mendelian randomization analyses in selection of secretory phospholipase A2-IIA as a valid therapeutic target for prevention of cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol; 63, 943, 2014 (rang Sigaps A; IF 15.3).
8. (PMID 24258072) Bougouin W, Marijon E, Puymirat E, Defaye P, Celermajer DS, Le Heuzey JY, Boveda S, Kacet S, Mabo P, Barnay C, Da Costa A, Deharo JC, Daubert JC, Ferrières J, Simon T, Danchin N, FAST-MI Registry Investigators. Incidence of sudden cardiac death after ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction: a 5-year cause-of-death analysis of the FAST-MI 2005 registry. Eur Heart J, 35; 116-22, 2014 (rang Sigaps A; IF 14.7).
9. (PMID 25238639) Bisseriex H, Guinet-Lacoste A, Chevret-Méasson M, Costa P, Sheikh Ismael S, Rousseau A, Amarenco G, SEA-MS-F Group Sexual Dysfunction Management and Expectations Assessment in Multiple Sclerosis-Female (SEA-MS-F): creation and validation of a specific questionnaire. J Sex Med; 11 ,2955-65,2014 (Rang Sigaps B; IF 3.15).
10. (PMID 24899237) Dossier C, Sellier-Leclerc AL, Rousseau A, Michel Y, Gautheret-Dejean A, Englender M, Madhi F, Charbit M, Ulinski T, Simon T, Jacqz-Aigrain E, Deschênes G Prevalence of herpesviruses at onset of idiopathic nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 29: 2325-31, 2014 (Rang Sigaps B, IF 2.9).

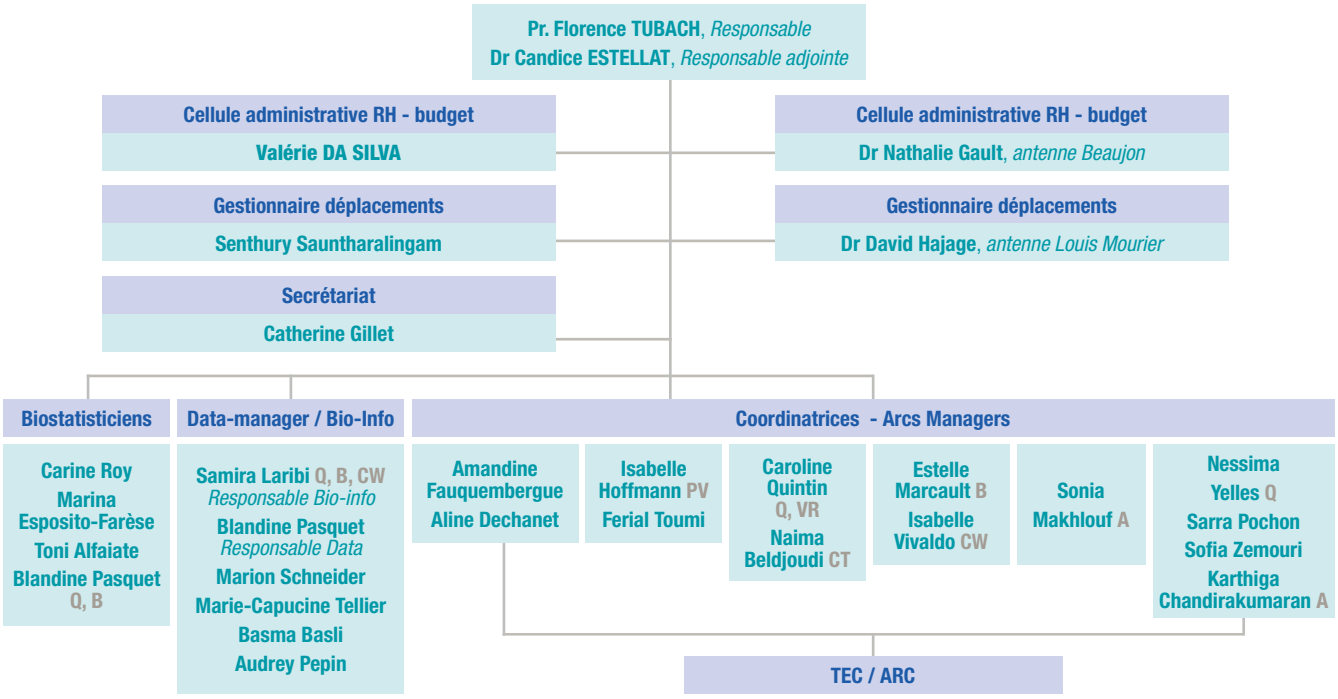
DRCD-URC Hôpitaux universitaires Paris Nord Val de Seine

(URC Paris Nord)

Responsable : Pr. Florence TUBACH
Adjoint : Dr Candice ESTELLAT
Localisation : Hôpital Bichat, Hôpital Beaujon, Hôpital Louis Mourier

Hôpitaux AP-HP rattachés
> Bichat
> Beaujon
> Louis Mourier
> Bretonneau
> Charles Richet

PRÉSENTATION DE L'URC



Référents : Q qualité VR veille réglementaire PV pharmaco-vigilance B base projet/Silex CW cleanweb CT Clinical trials A Audit DRCD

Organisation :

L'URC est fonctionnellement organisée 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 règlementaire 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 biostatisticiens.

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 biostatisticiens, 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 par métier et inter-métiers, et de nombreuses fonctions transversales avec des référents identifiés (pharmacovigilance, assurance qualité, veille réglementaire, système d'information, clinicaltrials.gov, eCRF CleanWeb).

L'identification au sein de l'URC d'un interlocuteur dédié à l'ensemble des aspects financiers et administratifs liés aux déplacements des ARC, en lien avec la cellule de gestion administrative de la recherche, permet aux ARC de recentrer leur activité sur les tâches faisant appel à leurs compétences spécifiques et ainsi d'optimiser le temps dédié réellement au monitoring.

Le démarrage du data management et l'émission des queries en cours d'étude, sans attendre la fin des inclusions ou des suivis des patients nous permet de mettre en place au plus vite d'éventuelles mesures correctives, d'optimiser la qualité des données recueillies et d'accélérer leur exploitation à la fin de l'étude et ainsi d'en publier plus rapidement les résultats.

Implantation locale

L'ensemble des forces de soutien à la recherche clinique (CIC-P plurithématique, CIC-EC épidémiologie clinique, CRB, département d'épidémiologie et recherche clinique et service de biostatistique), rassemblé au sein du pôle SPRIM (Santé publique recherche clinique et information médicale), 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.

Moyens humains

L'équipe de l'URC se compose au 31/12/2014 de 85 personnes (correspondant à 68,4 ETP), financées en grande majorité sur les budgets des études. Quatorze personnes sont en CDI ou titulaires.

Ces ETP se répartissent en 1,5 ETP de personnel médical (médecin délégué et 4 médecins d'études cliniques recrutés à temps partiel sur projets) et 66,9 ETP de personnel non médical correspondant à 1 cadre administratif, 6 coordinatrices, 63 ARC, GEC ou TEC, 4 bio-informaticiens, 4 bio-statisticiens et 2 data managers.

S'ajoute à cette équipe 5 médecins méthodologistes et un ingénieur de recherche en biostatistique, financés par le GH et pour certains l'université, et contribuant pour une part de leur activité à la bonne marche de l'URC (responsabilité de l'URC, d'antennes de l'URC, aide méthodologique ou statistique).

Locaux

Les locaux de l'URC sont mis à disposition par les hôpitaux qui lui sont rattachés : 344 m² à Bichat, 25 m² à Beaujon et 30 m² à Louis Mourier.

LE MOT DU RESPONSABLE DE L'URC

L'équipe de l'URC Paris Nord a eu cœur en 2014 d'accompagner tous les porteurs de projets en mettant à leur disposition l'ensemble des moyens et des compétences nécessaires à la bonne réalisation des études de recherche clinique. La diversité des compétences rassemblées au sein de l'URC permet de mener des projets ambitieux.

Pour chaque étude, nous recherchons systématiquement l'organisation la plus efficiente afin de s'adapter aux exigences scientifiques, éthiques, réglementaires, logistiques et budgétaires de celle-ci.

Notre expertise nous amène naturellement à apporter aussi notre savoir-faire à des investigateurs extérieurs au GH, qu'ils soient ou non AP-HP.

La démarche qualité mise en œuvre depuis plusieurs années porte ses fruits et l'investissement réalisé précédemment par tous pour rédiger des procédures internes nous permet à présent d'avoir des pratiques homogènes, de clarifier les interactions entre métiers et ainsi de gagner en efficience.

Toute notre équipe est engagée dans la formation à la recherche : médecins méthodologistes, CEC, biostatisticiens et 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.

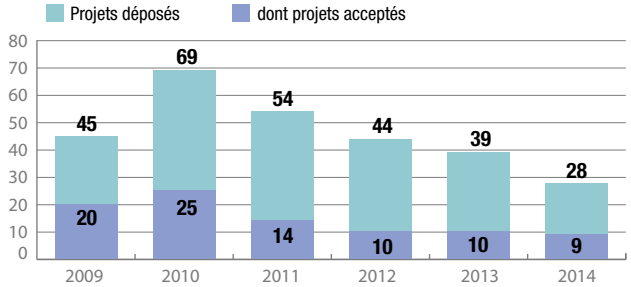
En interne, le développement des compétences est lui aussi favorisé par des évaluations régulières, y compris des managers par les agents qu'ils encadrent, par la participation à des formations, par l'organisation de réunions thématiques par métiers, ainsi que par l'encouragement à réaliser des démarches de Validation des Acquis de l'Expérience.

Cet engagement commun du personnel de l'URC à faire avancer chacune de nos études, les nombreuses interactions entre métiers, la diversité des thématiques abordées et des tâches à accomplir, et l'attachement à la formation, 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.

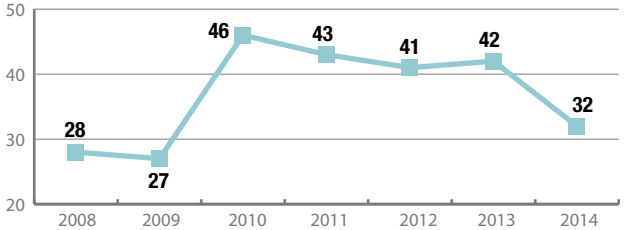
Chiffres clefs

NB : à partir de 2011 ces chiffres n'intègrent plus l'antenne Robert Debré.
Celle-ci, suite à la création du GH Hôpital universitaire Robert Debré, constitue à présent une URC à part entière.

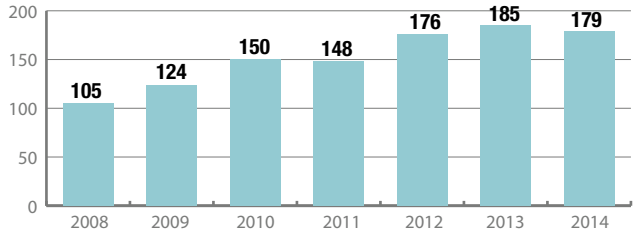
Nombre de PHRC (PHRC National, PHRC Régional, PREQHOS/PREPS, PHRI)



Nombre d'études nouvelles dans l'année

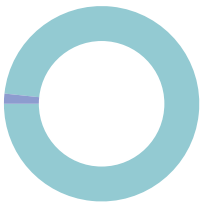


Nombre d'études en cours durant l'année



Nombre d'études suivies par l'URC en 2014, tous promoteurs confondus

Etudes en cours en 2014 : **179**
dont à promotion (ou gestion) AP-HP : **153**

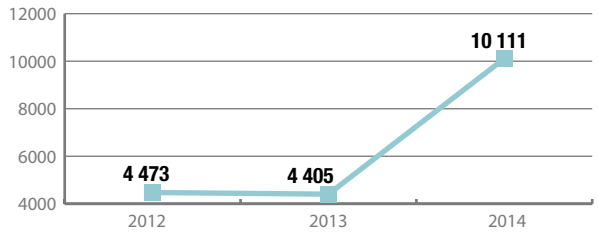


Etudes en cours en 2014 : **179**
dont phase I/II : **3**

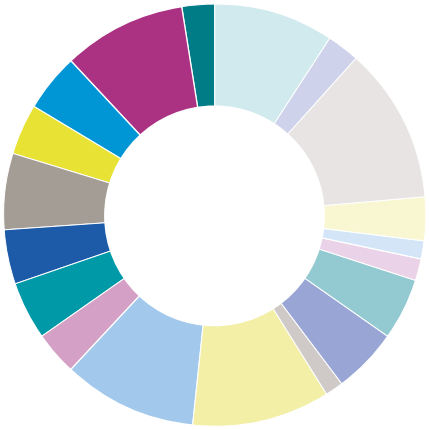
Etudes en cours en 2014 : **179**
dont multicentriques : **117**

Etudes en cours en 2014 : **179**
dont recherches biomédicales : **87**
dont recherches en soins courants : **11**
dont recherches non interventionnelles : **81**

Nombre d'inclusions en 2014 dans les études gérées par l'URC : **10 111**



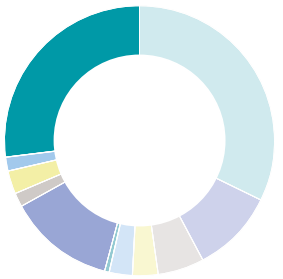
Nombre d'études en cours en 2014 par thématique principale de recherche



- Anesthésie-Réanimation 19
- Cancérologie 5
- Cardio-vasculaire 24
- ORL-Odontologie 7
- Dermatologie 3
- Endocrinologie 3
- Gériatrie 10
- Gynécologie-Obstétrique 10
- Hématologie-Immunologie 3
- Hepato-gastroentérologie 21
- Infectiologie-Microbiologie 21
- Médecine interne 7
- Neurologie 9
- Pneumologie 8
- Psychologie-Psychiatrie 12
- Imagerie 8
- Rhumatologie-Orthopédie 9
- Anesthésie-Réanimation 19
- Cancérologie 5

* Une étude peut avoir trait à plusieurs thématiques. Seule la thématique principale est présentée ici.

Nombre de projets par type de financement majoritaire



- PHRC National **58**
- PHRC Inter Régional **18**
- PREPS / PREQHOS **10**
- PHRIP **5**
- EUROPEEN **5**
- STIC **1**
- CIRC / AO internes AP-HP / recherche translationnelle **23**
- ABM / IReSP / INPES **3**
- Société savante / Association **5**
- Industriel **3**
- Autres **48**

Recherches phares en 2014

R-GNOSIS est une étude multinationale financée par le programme européen FP7, devant inclure 64 patients dans 4 pays (France, Pays-Bas, Suisse et Israël). Cet essai contrôlé randomisé a pour objectif d'étudier l'intérêt d'une transplantation de microbiote fécal suite à un traitement de 5 jours par Colistine et Néomycine, pour l'éradication du portage intestinal d'entérobactéries productrices de carbapénémase ou de bêta-lactamase à spectre étendu. Les donneurs de selles seront recrutés à l'hôpital Bichat, et le microbiote fécal sera préparé dans le même centre. L'URC Paris Nord est le représentant du promoteur DRCD en France et a réalisé en 2014 l'instruction réglementaire de l'étude et l'organisation logistique du circuit des prélèvements pour les patients.

TELEUNITY est une étude financée au PREPS 2014, dont l'objectif est d'étudier l'intérêt de la télé-expertise pour améliorer la prise en charge des

patients avec Cirrhose hépato cellulaire. L'étude comporte un volet médico-économique avec une analyse matricielle de critères d'évaluation dont la validation préalable sera réalisée par une enquête Delphi. L'URC Paris Nord accompagne la mise en place de cette enquête Delphi en collaboration étroite avec l'URC Eco et sera en charge de toute l'organisation de l'étude.

MUS-IRA est un essai randomisé en 3 groupes parallèles, multicentrique, évaluant l'intérêt de la musicothérapie sur la tolérance et l'acceptation de la ventilation non-invasive en réanimation. Cette étude a été financée par le PHRIP 2013. Les mises en place ont eu lieu en 2014 et les inclusions ont débuté.

FAST-TB propose d'évaluer, lors de l'instauration d'un traitement antituberculeux, une nouvelle stratégie de prise en charge reposant sur la réalisation de tests moléculaires par PCR pour identifier plus rapidement des éventuelles résistances aux antituberculeux. Cet essai randomisé multicentrique de non-infériorité a été financé par le PHRC national. Il est prévu d'inclure 400 patients dans 40 centres avec un suivi allant jusqu'à 24 mois. La première inclusion a eu lieu en juillet 2014.

VOYAG-R : Cette étude de cohorte prospective, multicentrique, a inclus en 1 an dans 6 centres de vaccinations internationales 820 sujets partant en zone tropicale. Outre le grand nombre de sujets inclus, l'originalité de l'étude tient à l'utilisation de techniques de culture de selles particulièrement exhaustives permettant de révéler une fréquence élevée (51%) d'acquisition de portage digestif d'Entérobactéries multi-résistantes pendant le voyage. Le suivi prolongé après le retour (jusqu'à 12 mois) montre que 95% des voyageurs ne sont spontanément plus porteurs de ces entérobactéries 3 mois après le retour de voyage. Ces résultats sont publiés dans la revue Clinical Infectious Diseases.

MARFAN-SARTAN est une étude contrôlée randomisée multicentrique en double aveugle visant à tester l'efficacité sur la vitesse de dilatation de l'aorte de l'adjonction du losartan à la prise en charge usuelle chez des patients présentant un syndrome de Marfan. 303 patients de plus de 10 ans ont été inclus en 30 mois (dernière inclusion en mars 2011) dans 7 centres de référence du syndrome de Marfan en France et ont pu être suivis entre 3 et 5 ans. L'étude montre que l'adjonction de losartan à la prise en charge habituelle n'a pas d'effet significatif sur la dilatation de l'aorte mesurée au niveau du sinus de Valsava. Les résultats ont été publiés dans la revue European Heart Journal.

Faits marquants en 2014

Obtention de **9 projets** à financement ministériel (3 PHRC-N, 1 PHRC-IR, 4 PREPS, 1 PHRIP) dont 1 en collaboration avec le CH de Pontoise.

Obtention de **4 CRC** à l'appel à projet 2014 (sur les 12 retenus au total) :

- **OROCOLI :** Etude multicentrique sur l'épidémiologie microbienne et sensibilité à la chlorexhidine de la colonisation oropharyngée des patients hospitalisés dans 4 types de secteurs de soins et des adultes sains.
- **PUMALT :** Etude sur données biologiques déjà collectées pour rechercher un agent pathogène associé aux lymphomes du MALT pulmonaire (mucosa associated lymphoid tissue, néoplasies rare).
- **CEREMI :** Etude prospective, ouverte, randomisée, en groupes parallèles conduite chez des volontaires sains et étudiant l'mpact du choix des Céphalosporines de 3ème génération sur l'Émergence de la RÉsistance dans le Microbiote Intestinal.
- **ARAM :** Etude exploratoire de type «preuve de concept», d'évaluation d'un test diagnostic de l'ascite réfractaire par étude de la pharmacocinétique de l'albumine marquée injectée en intra péritonéal et en intraveineuse.

Obtention de **4 PREPS** dont 2 évaluant des dispositifs de télémédecine et couvrant différents champs de la télémédecine : téléexpertise, téléconsultation et télésurveillance. La télémédecine est identifiée par le ministère de la Santé comme étant un des chantiers prioritaire pour les années à venir pour répondre aux défis auxquels est confrontée l'offre de soins aujourd'hui (accès aux soins, démographie médicale, décloisonnement du système). Il est donc indispensable d'évaluer ces nouveaux dispositifs mais cela impose d'adapter les circuits habituels (mise en place, consentements, …) et fait donc appel à toute l'expertise méthodologique, réglementaire et logistique du personnel de l'URC pour les mener à bien.

Bon taux d'inclusions réelles par rapport aux inclusions attendues sur les études en cours, reflet du dynamisme des investigateurs et des équipes de l'URC.

Clôtures de nombreux projets terminés pour épurer le portefeuille de projets gérés par la structure et permettre aux équipes de se concentrer sur les nouveaux projets.

Uniformisation entre métiers de l'outil de recueil de l'activité des agents. Cet outil permet un recueil du temps réellement passé sur chaque étude et ainsi de le confronter au budget disponible (coutenance).

Renforcement des moyens apportés par le GH en statistique et épidémiologie grâce à l'arrivée au sein du Département d'Epidémiologie et Recherche Clinique d'un Ingénieur de Recherche en biostatistique et d'un CCA supplémentaire. Par ailleurs, le Dr Nathalie GAULT, PHC sur le site Beaujon est à présent responsable de cette antenne et succède ainsi au Dr Béatrice LARROQUE.

Grâce à l'attribution de nouveaux locaux à Bichat, les ARCs de Beaujon se sont rapprochées des équipes de Bichat dans un objectif de mutualisation et pour favoriser les interactions au sein des équipes. Dans le cadre de cette restructuration, nous avons aussi pu intégrer de nouveaux locaux, plus adaptés, sur le site de Beaujon pour faciliter les interactions avec les investigateurs de cet hôpital.

Participation au DHU UNITY (consacré aux maladies digestives rares, sévères et réfractaires aux traitements). L'URC Paris Nord, en lien avec l'Unité d'épidémiologie et recherche clinique (UERC) de l'hôpital Beaujon, apporte une expertise méthodologique pour l'élaboration, la mise en place et la conduite de projets de recherche clinique. En particulier, son implication porte sur l'amélioration de la qualité des bases de données existantes, le développement de méthodologies appliquées aux maladies rares, le soutien à la gestion des données cliniques (centre de référence des maladies vasculaires du foie), le soutien règlementaire, l'analyse statistique de données, le lancement d'appel à candidature, l'aide pour la réponse à des appels d'offre et pour la publication des résultats. Une enquête sur la qualité des bases de données existantes parmi les partenaires du DHU a aussi été démarrée fin 2014.

Dossiers prioritaires en 2015

Optimiser les délais d'instruction malgré les contraintes imposées par les instances réglementaires.

Maintenir un taux élevé d'inclusion dans les études.

Poursuivre un suivi budgétaire et prévisionnel rigoureux des études, en favorisant l'efficience, afin que celles-ci puissent être menées à terme avec le budget alloué.

Favoriser la déprécarisation des agents contractuels, juste reconnaissance de leur rôle indispensable pour assurer une recherche clinique de haut niveau.

Favoriser encore davantage les échanges entre métiers, en particulier entre le pôle traitement de l'information et le pôle gestion d'études en mettant en place des réunions régulières réunissant les CEC et les responsables bio-info et data-management.

Et également, poursuivre le travail de mise en place d'un marché spécifique pour l'impression de CRF, compte tenu du volume de commandes liées aux études prises en charge par l'URC. Ce travail se fait en collaboration avec les différents acteurs de la gestion administrative de la recherche sur le GH, la cellule des marchés, notre cadre administrative et nos coordinatrices d'études cliniques.

Actions orientées GIRCI

L'activité de soutien à la recherche clinique de l'URC Paris Nord s'étend également dans 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 été sollicités et avons collaboré en 2014 avec des investigateurs du CH d'Argenteuil, du CH de Pontoise, de l'Institut Mutualiste Montsouris, de Maison Blanche, et de Montfermeil;
- La soumission d'un PHRIP en collaboration avec le service de soins palliatifs et les unités de soins intensifs du CH René Dubos de Pontoise concernant le burnout et la gestion du stress chez les soignants fréquemment confrontés à la mort.
- La soumission d'un PREPS en collaboration avec le CH René Dubos de Pontoise concernant la télétransmission des données des pompes à morphine installées au domicile de patients cancéreux pour favoriser leur adaptation. Ce projet a été retenu et financé à hauteur de 433 000 €.
- L'instruction d'un PHRIP obtenu en 2013 en collaboration avec des soignants de Maison Blanche : ATIASP : projet à promotion Maison-Blanche, recherchant les freins et les leviers à la construction de l'alliance thérapeutique avec les infirmiers et les aides-soignants en psychiatrie.
- La conception méthodologique, l'instruction réglementaire et l'analyse statistique d'une étude évaluant l'impact du livret thérapeutique sur la qualité des prescriptions médicamenteuses des résidents d'EHPAD, en collaboration avec le Groupe Hospitalier Le Raincy-Montfermeil et les EHPAD de la filière 93 SUD.
- L'encouragement à intégrer dans les études multicentriques que nous gérons des centres investigateurs de la région Ile-de-France. Une trentaine d'études en cours actuellement à l'URC incluent des patients dans des centres investigateurs en Ile-de-France hors AP-HP
- La coordination, le recrutement et la formation de 3 TEC EMRC qui aident aux inclusions et aux suivis de patients dans des études en cancérologie au sein de 4 établissements : Argenteuil, Montfermeil, Ermont et Sarcelles. Ce soutien permet de dynamiser la recherche menée dans ces centres et a ainsi concouru en 2014 à la réalisation de 140 inclusions et de 273 suivis de patients.

PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2014

1. Cohen A, Assyag P, Boyer-Chatenet L, Cohen-Solal A, Perdrix C, Dalichampt M,Michel PL, Montalescot G, Ravaud P, Steg PG, Boutron I; Réseau Insuffisance Cardiaque (RESICARD) PREVENTION Investigators. An education program for risk factor management after an acute coronary syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2014 Jan;174(1):40-8. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.11342.
2. Elkrief L, Chouinard P, Bendersky N, Hajage D, Larroque B, Babany G, Kutala B, Francoz C, Boyer N, Moreau R, Durand F, Marcellin P, Rautou PE, Valla D. Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. *Hepatology.* Sep 2014;60(3):823-831.
3. Milleron O, Arnoult F, Ropers J, Aegerter P, Detaint D, Delorme G, Attias D, Tubach F, Dupuis-Girod S, Plauchu H, Barthelet M, Sassolas F, Pangaud N, Naudion S, Thomas-Chabaneix J, Dulac Y, Edouard T, Wolf JE, Faivre L, Odent S, Basquin A, Habib G, Collignon P, Boileau C, Jondeau G. Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. European Heart Journal. In press.
4. Amarenco P, Davis S, Jones EF, Cohen AA, Heiss WD, Kaste M, Laouenan C, Young D, Macleod M, Donnan GA. Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. *Stroke.* May 2014;45(5):1248-1257.
5. Maubec E, Laouenan C, Deschamps L, Nguyen VT, Scheer-Senyarich I, Wackenheim-Jacobs AC, Steff M, Duhamel S, Tubiana S, Brahimi N, Leclerc-Mercier S, Crickx B, Perret C, Aractingi S, Escoubet B, Duval X, Arnaud P, Jaisser F, Mentre F, Farman N. Topical Mineralocorticoid Receptor Blockade Limits Glucocorticoid-Induced Epidermal Atrophy in human Skin. *The Journal of Investigative Dermatology.* In press.
6. Miguel-Montanes R, Hajage D, Messika J, Bertrand F, Gaudry S, Rafat C, Labbe V, Dufour N, Jean-Baptiste S, Bedet A, Dreyfuss D, Ricard JD. Use of high-flow nasal cannula oxygen therapy to prevent desaturation during tracheal intubation of intensive care patients with mild-to-moderate hypoxemia. *Critical Care Medicine.* In press.
7. Farges O, Goutte N, Dokmak S, Bendersky N, Falissard B. How Surgical Technology Translates Into Practice: The Model of Laparoscopic Liver Resections Performed in France. *Annals of surgery.* In press.
8. Nguyen V, Cimadevilla C, Estellat C, Codogno I, Huart V, Benessiano J, Duval X, Pibarot P, Clavel MA, Enriquez-Sarano M, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Haemodynamic and anatomic progression of aortic stenosis. *Heart.* In press.
9. Lucet JC, Abiteboul D, Estellat C, Roy C, Chollet-Martin S, Tubach F, Carcelain G. Interferon-gamma Release Assay vs. Tuberculin Skin Test for Tuberculosis Screening in Exposed Healthcare Workers: A Longitudinal Multicenter Comparative Study. *Infection Control and Hospital Epidemiology.* In press.
10. Kutz A, Briel M, Christ-Crain M, Stolz D, Bouadma L, Wolff M, Kristoffersen KB, Wei L, Burkhardt O, Welte T, Schroeder S, Nobre V, Tamm M, Bhatnagar N, Bucher HC, Luyt CE, Chastre J, Tubach F, Mueller B, Schuetz P. Prognostic value of procalcitonin in respiratory tract infections across clinical settings. *Critical care.* In press.
11. Goutagny S, Raymond E, Esposito-Farese M, Trunet S, Mawrin C, Bernardeschi D, Larroque B, Sterkers O, Giovannini M, Kalamarides M. Phase II study of mTORC1 inhibition by everolimus in neurofibromatosis type 2 patients with growing vestibular schwannomas. *Journal of neuro-oncology.* In press.
12. Roubaud Baudron C, Panhard X, Clermont O, Mentre F, Fantin B, Denamur E, Lefort A, And the COLIBAFI G. Escherichia coli bacteraemia in adults: age-related differences in clinical and bacteriological characteristics, and outcome. *Epidemiology and infection.* Dec 2014;142(12):2672-2683.
13. Petrolani M, Dombret MC, Thabut G, Knap D, Hamidi F, Debray MP, Taille C, Chanez P, Aubier M. Reduction of airway smooth muscle mass by bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine.* Dec 15 2014;190(12):1452-1454.
14. Necib S, Tubach F, Peuch C, Lebihan E, Samain E, Mantz J, Dahmani S. Recovery from Anesthesia after Craniotomy for Supratentorial Tumors: Comparison of Propofol-Remifentanil and Sevoflurane-Sufentanil (the PROMIFLUNIL Trial). *Journal of neurosurgical anesthesiology.* Jun 14, 2014;26(1):37-44.
15. de Lastours V, Chau F, Roy C, Larroque B, Fantin B. Emergence of quinolone resistance in the microbiota of hospitalized patients treated or not with a fluoroquinolone. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* Dec 2014;69(12):3393-3400.

DRCD-URC Hôpitaux universitaires Saint-Louis – Lariboisière-Fernand Widal

Responsable : Pr. Eric VICAUT
Adjointe : Pr. Sylvie CHEVRET
Localisation : Hôpital Saint-Louis et Hôpital Fernand Widal

Hôpitaux AP-HP rattachés
> Saint-Louis
> Lariboisière
> Fernand Widal

PRÉSENTATION DE L'URC

Pr. Eric VICAUT - *Coordonnateur URC*
Pr. Sylvie CHEVRET - *Coordonnatrice adjointe*

Véronique JOUIS
Chef de projet
Responsable logistique

Béatrice MIQUEL
Praticien hospitalier

Matthieu RESCHE-RIGON
MCU-PH
Jérôme LAMBERT
Assistant hospitalo-universitaire

Biostatisticiens Data Managers
Jean-Jacques PORTAL
Hélène ROUSSEAU
Diallo ABDOURAHMANE
Cendrine CHAFFAUT
Kristell DESSEAUX
Julie LEJEUNE
Claire PACHECO

Informaticien
Michel VANDERKRUK

Opératrices de saisie
Marie CORDOSO
Hélène BATIGA

ARC / TEC * / IRC ** / CEC * / Ingénieur de recherche **** / Adjoint administratif *****

Fariza ABEUD *
Nabil BROUK
Julie BUSSONE
Amel CHAMAM
Fazia CHELLI *
Carla DE STEFANO
Anaëlle GARDEUR ***
Fatima Zohra HOUSNI *
Djamila IKERBANE *
Nathalie KINGUE ELESSA ***
Hélène MAURO
Marie-Cécile PASQUIER
Vidhya RAGHAVAN ***
Chafia ABBOU
Elodie BEGUE *
Amel GABSI
Meryem GUECHI
Fabienne PRIEUR
Nassima Affef TOLBI *
Malika YAHMI *

Abdellah AIT BACHIR
Hermione FOLAL*
Azizath KABIROU *
Anna KAGLIC *
Alexandra KOBETZ *
Sarah KAMBIRE
Badr LOUADAH *
Valerie MAZUR **
Luminita NECULAITA
Oussama OUESLATI *
Anatilde PENA
Federica RASTELLI *
Zohra TALIB ****
Martine TANKE
Riad BAAMEUR
Betty BOSC
Monique CORDELLE
Elmountacer Billah EL ABBASSI ***
Dalila GHERAB
Farouk LOUNI
Nabil RAKED ***
Pernelle VAUBOIN

Marie-Eve ASSOSSOU
Nawal BOUDAOUD PUCHEU *
Hawa CAMARA *
Abdelwabah CHAFFAI *
Sofiane DJAILEB
Sophie GERARD
Adele HOUNGBEDJI *
Sofiane KABLA
Walid MAKHLOUF ***
Sarra MOKADMI
Ghislain NGOUALA
Carine PARE *
Nabila PIZZI
Anatta RAZAFINMANANTSOA*
Florence REBOULLET
Valérie ZALBERG
Halim BATAOUCHE *
Morgane DE MOUCHERON
Samia FEYFANT
Lakhdar MAMERI ***
Yann NEDELEC
Emilie VALLEE-WILLIEN *

Secrétariat
Michèle AGOR
Stéphanie GOURDAIN
Claire STAPF

Moyens humains et répartition par types de métiers

	Personnels
Personnels médicaux	**4**
Personnels non-médicaux :	**89**
Chef de projet	1
Coordonnateurs d'essais cliniques (CEC)	10
Ingénieurs de recherche	1
Attachés de recherche clinique (ARC)	33
Techniciens d'études cliniques (TEC) dont TEC (CeNGEPS)	22 0
Data managers	2
Statisticiens	6
Informaticien	1
Infirmière de recherche clinique	1
Opératrices de saisie	1
Secrétaires	6
Adjoint Administratif	1
TOTAL	**90**

Environnement Recherche du GH

- UMR 717
- SBIM (HU)
- CRC Lariboisière 24H
- UMR 1153 - équipe ECSTRA
- CIC Saint-Louis
- CEDM

LE MOT DU RESPONSABLE DE L'URC

Depuis sa création en 2002, nous avons cherché à promouvoir un développement équilibré de l'activité de l'URC sur deux sites hospitaliers principaux, Lariboisière-Fernand Widal d'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.

A l'heure où les moyens accordés à la recherche clinique diminuent, il est important de rappeler quelques réalités :

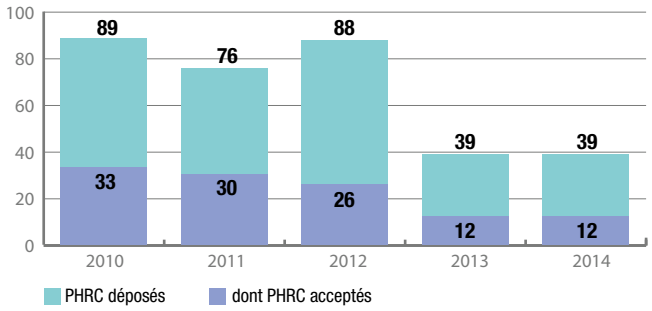
Les études menées par une structure publique comme notre URC sont réalisées avec des coûts de l'ordre de 10 à 20 fois inférieurs à celles menées par des structures privées. Mais, nous avons toujours défendu l'idée que les économies ne devaient pas se faire au détriment de la qualité des données et donc considéré l'idée que :

- Toute étude doit être monitorée pour ses critères d'évaluation les plus importants.
- La validation des critères d'évaluation par un comité indépendant doit être privilégiée.

Avec 14 publications dans les trois plus grands journaux de recherche clinique (*New England Journal of Medicine, Lancet, JAMA*) depuis 2013, nous avons montré que ces principes et les liens de confiance très forts, entre l'URC et les investigateurs qui font appel à nous, ont permis de porter les projets issus de la recherche publique au plus haut niveau dans la compétition internationale.

Chiffres clefs

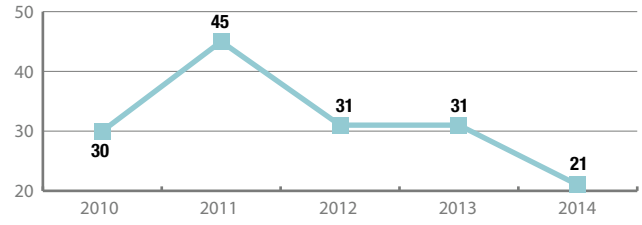
Evolution du nombre de PHRC déposés et acceptés



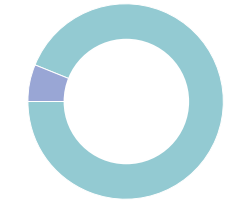
- **sur le site de F. Widal-Lariboisière : 119** études en cours en 2014
  - **66 études en cours d'inclusion ou de suivi**
  - **30 études dont les inclusions n'ont pas débutées / en cours de règlementaire en 2014**
  - 22 études en cours d'analyse / publication
  - 1 étude ajournée

- **sur le site de Saint-Louis : 69** études en cours en 2014
  - 27 études en cours d'inclusion ou de suivi
  - 19 études dont les inclusions n'ont pas débutées
  - 23 études terminées

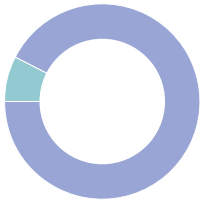
Evolution du nombre de nouvelles études suivies par l'URC



Etudes en cours en 2014

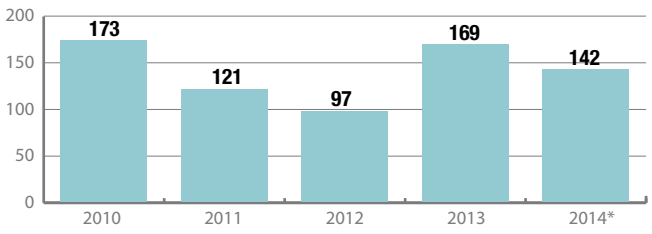


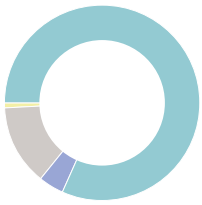
Etudes en cours en 2014 : **142**
dont promotion AP-HP : **133**



Etudes en cours en 2014 : **142**
dont phase I/II : **11**

Evolution du nombre d'études suivies par l'URC, tous promoteurs confondus

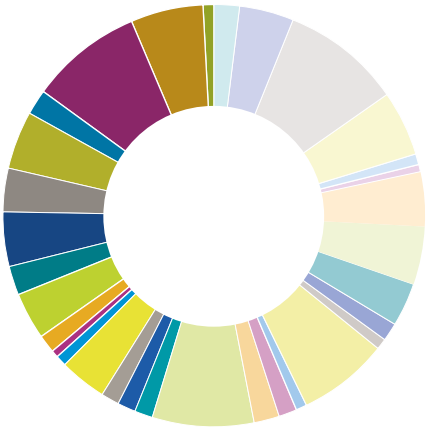




Etudes en cours en 2014 dont :
recherches biomédicales : **116**
recherches en soins courants : **6**
recherches non interventionnelles : **19**
recherches sur données : **1**

* au total 188 études en cours en 2014 pour l'URC Lariboisière Saint-Louis

Nombre d'études suivies par l'URC en 2014 par thématique de recherche*



- Cancérologie (hors hématologie) 6
- Cardiologie 13
- Chirurgie digestive 7
- Chirurgie orthopédique 1
- Chirurgie thoracique 1
- DAR 6
- Dermatologie 6
- Endocrinologie 5
- Gériatrie 2
- Gynécologie 1
- Hématologie 10
- Hépato-gastro-entérologie 1
- Histologie-Embryologie 2
- Infectieux 3
- Médecine interne / Immunothérapie 11
- Médecine nucléaire 2
- Médecine physique et réadaptation 2
- Neurochirurgie 2
- Neurologie 5
- Ophtalmologie 1
- ORL 1
- Pédiatrie 2
- Physiologie et explorations fonctionnelles 5
- Pneumologie 3
- Psychiatrie / Psychologie 6
- Radiologie 5
- Réanimation 6
- Rhumatologie 3
- Transplantation (moelle, rein) 12
- Urgences / Urgences céphalées / SAMU 8
- Urologie 1
- Autres 3

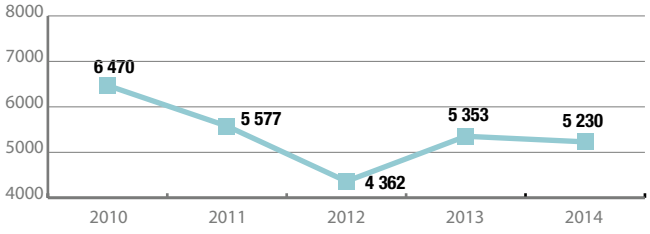
* Une étude peut avoir trait à plusieurs thématiques. Seule la thématique principale est présentée ici.

Evolution du nombre de patients inclus dans l'année

Site Lariboisière : cf SILEX et Cleanweb (via DRCD)

Site Saint-Louis :

n=12847 en inclusions cumulées sur 69 études dont 23 terminées totalisant 7617 inclusions sur les 7700 planifiées (soit 99%), et 27 en cours totalisant 5230 patients sur les 8571 à inclure (soit 61%)



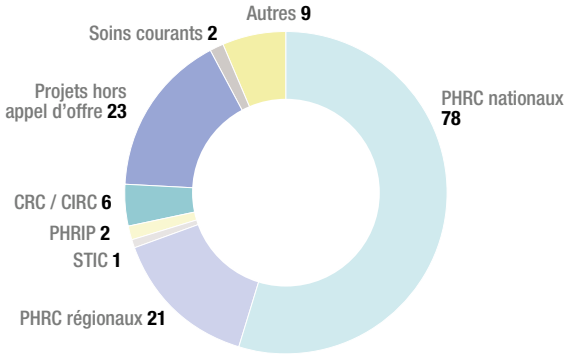
Nombre de centres recruteurs impliqués dans les études en cours suivies par l'URC en 2014 :

Site Lariboisière : cf SILEX et Cleanweb (via DRCD)

Site Saint-Louis :

n=1076 sur les 69 études dont 419 sur les 23 études terminées et 456 sur les 27 études en cours d'inclusion, et 201 sur les 19 études dont les inclusions n'ont pas débuté

Nombre de projets par type de financement en 2014



Recherches phares en 2014

ICEREA (PHRC Dr Nicolas DEYE)

Un des aspects importants du traitement des arrêts cardiaques est l'abaissement de la température corporelle des patients à 33°C. Le but de cette étude nationale multicentrique qui a recruté 400 patients, était de comparer une méthode nouvelle de refroidissement par sonde endovasculaire a la méthode classique par refroidissement externe. Cette étude a montré que la méthode endovasculaire permettait un refroidissement plus rapide et plus stable des patients tout en limitant la lourdeur du travail infirmier. L'étude est en cours de publication dans *Circulation*

EPO-TBI (Pr Jacques DURANTEAU)

Cette étude internationale en collaboration avec l'Université de Monash en Australie (School of Public Health and Preventive Medicine) teste l'effet de l'érythropoïétine administrée précocement dans le traitement des traumatismes graves associés à un choc hémorragique.

Cette étude a recrutés 114 patients en France, dans cinq services de réanimation chirurgicale. A ce jour, l'adjudication centralisée des derniers patients vient de terminer et les résultats ne sont pas encore disponibles. Toutefois, la rapidité et l'importance du recrutement Français a été souligné par nos collègues australiens et ont jeté les bases d'autres collaborations dans un avenir proche. Cette étude témoigne de la possibilité pour les investigateurs français, s'ils sont motivés et aidés efficacement, de prendre une place importante dans une étude internationale à recrutement compétitif.

HYBERNATUS (Dr Stéphane LEGRIEL)

Intérêt de l'hypothermie thérapeutique dans l'état de mal épileptique convulsif de l'adulte en réanimation. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité de l'application d'une procédure d'hypothermie thérapeutique modérée, entre 32 et 34°C pendant 24 heures, à diminuer la morbi-mortalité à 3 mois

(+/- 1 semaine) des patients hospitalisés en réanimation, placés sous ventilation mécanique, et présentant un état de mal épileptique convulsif. Pour répondre à cet objectif, une étude multicentrique, nationale, prospective, randomisée en deux groupes parallèles. Les inclusions ont été terminées et le suivi doit se terminer le 12/04/215.

IVNICTUS (Dr Virginie LEMIALE)

Il s'agit d'une recherche HAO conduite en réanimation médicale pour montrer l'intérêt de la ventilation non invasive comparativement à l'oxygénothérapie isolée. Les inclusions ont été réalisées en deux fois moins de temps que prévu, le suivi en fin de monitoring.

Faits marquants en 2014

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 collection 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, il faut souligner l'amélioration des communications avec la nouvelle cellule de gestion administrative de la recherche permettant une amélioration importante de nos capacités de gestion des projets de recherche clinique.

En regard des implications importantes de l'URC dans des essais internationaux et de l'impossibilité de bénéficier de formations de perfectionnement à l'anglais par les services de formations de notre institution nous avons organisé notre propre formation en interne utilisant les compétences d'une collaboratrice bilingue.

Par ailleurs, nous avons initié le premier projet en collaboration avec la plateforme nationale de recherche clinique F-CRIN PARTNERS (responsables : C. Alberti - E. Vicaut) qui sera un outil important pour tous les essais de grande taille menés par l'URC et en particulier pour les essais internationaux (qui pourront utiliser la connexion de F-CRIN avec le réseau européen ECRIN).

Dossiers prioritaires en 2014

Le programme IL2 faible dose (Pr D. KLATZMANN) est basé sur le concept d'une modulation préférentielle des Treg par l'administration d'Interleukine 2 à faible dose, ce programme de recherche translationnelle propose une voie innovante dans le traitement d'un certain nombre de pathologies auto-immunes.

Plusieurs études multicentriques issues de financements PHRC sont actuellement en cours et testent l'efficacité de l'IL2 à faible dose dans le diabète à sa phase initiale, dans la sclérose en plaque et dans des maladies inflammatoires (i.e. Spondylarthrite ankylosante, Crohn, Lupus, etc.). Issue d'un financement européen, une étude internationale randomisée versus placebo a débuté à la fin du premier semestre 2015 pour démontrer l'effet de l'IL2 faible dose à la phase initiale du diabète chez l'enfant et le sujet jeune.

L'étude FROG ICU (French and EuRopean Outcome reGistry in Intensive Care Unit) (Pr MEBAZAA) dont le but est d'identifier les patients qui sont à haut risque de décès dans l'année qui suit un séjour, pour maladie grave, dans un service de réanimation. Cette identification sera basée, d'une part, sur l'évaluation des critères cliniques, biologiques et des scores de gravité déjà connus comme facteurs de risque de mortalité hospitalière et, d'autre part, sur l'évaluation de l'intérêt potentiel de biomarqueurs dosés en réanimation. Avec ces 20 centres actifs ayant inclus plus de 2000 patients, analysé plus de 8000 ECG et réalisé plus de 60000 prélèvements pour identification de Biomarqueurs, cette étude qui rentrera cette année dans sa phase d'analyse constitue une des études européennes les plus ambitieuses dans ce domaine.

Le projet **ALLOZITHRO** - Evaluation de l'efficacité de l'azithromycine dans la prévention du syndrome de bronchiolite oblitérante au décours de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (AOM12621) – 460 malades à inclure sur deux ans (premier inclus le 12/02/2014) : 342 inclus au 10/03/2015 (près de 75%) soit au-delà de la courbe théorique des inclusions.

PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2014

Ci-dessous, 10 publications sélectionnées de l'année 2014 :

1. MONTALESCOT G VAN 'T HOF AW, LAPOSTOLLE F, SILVAIN J, LASSEN JF, BOLOGNESE L, CANTOR WJ, CEQUIER A, CHETTIBI M, GOODMAN SG, HAMMETT CJ, HUBER K, JANZON M, MERKELY B, STOREY RF, ZEYMER U, STIBBE O, ECOLLAN P, HEUTZ WM, SWAHN E, COLLET JP, WILLEMS FF, BARADAT C, LICOUR M, TSATSARIS A, **VICAUT E**, Hamm CW; ATLANTIC Investigators. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardialinfarction. ***N Engl J Med.*** 2014 Sep 11;371(11):1016-27
2. COLLET JP, SILVAIN J, BARTHÉLÉMY O, RANGÉ G, CAYLA G, VAN BELLE E, CUISSET T, ELHADAD S, SCHIELE F, LHOEST N, OHLMANN P, CARRIÉ D, ROUSSEAU H, AUBRY P, MONSÉGU J, SABOURET P, O'CONNOR SA, ABTAN J, KERNEIS M, SAINT-ETIENNE C, BEYGUI F, **VICAUT E**, MONTALESCOT G; for the ARCTIC investigators. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. ***Lancet.*** 2014 Nov 1;384(9954):1577-85.
3. MEYER G , **VICAUT E**, DANAYS T, AGNELLI G, BECATTINI C, BEYER-WESTENDORF J, BLUHMKI E, BOUVAIST H, BRENNER B, COUTURAUD F, DELLAS C, EMPEN K, FRANCA A, GALIÈ N, GEIBEL A, GOLDHABER SZ, JIMENEZ D, KOZAK M, KUPATT C, KUCHER N, LANG IM, LANKEIT M, MENEVEAU N, PACOURET G, PALAZZINI M, PETRIS A, PRUSZCZYK P, RUGOLOTTO M, SALVI A, SCHELLONG S, SEBBANE M, SOBKOWICZ B, STEFANOVIC BS, THIELE H,TORBICKI A, VERSCHUREN F, KONSTANTINIDES SV; PEITHO INVESTIGATORS. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. ***N Engl J Med.*** 2014 Apr 10;370(15):1402-11
4. MAGGIORI L, KHAYAT A, TRETON X, BOUHNIK Y, **VICAUT E**, PANIS Y. Laparoscopic Approach for Inflammatory Bowel Disease Is a Real Alternative to Open Surgery: An Experience With 574 Consecutive Patients. ***Ann Surg.*** 2014 Aug;260(2):305-10
5. MOHR JP, PARIDES MK, STAPF C, MOQUETE E, MOY CS, OVERBEY JR, AL-SHAHI SALMAN R, **VICAUT E**, YOUNG WL, HOUDART E, CORDONNIER C, STEFANI MA, HARTMANN A, VON KUMMER R, BIONDI A, BERKEFELD J, KLIJN CJ, HARKNESS K, LIBMAN R, BARREAU X,MOSKOWITZ AJ; INTERNATIONAL ARUBA INVESTIGATORS. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. ***Lancet.*** 2014 Feb 15;383(9917):614-21.
6. PHRC Régional ALLOFORB - Bergeron A, Chevret S, Chagnon K, Godet C, Bergot E, Peffault de Latour R, Dominique S, de Revel T, Juvin K, Maillard N, Reman O, Contentin N, Robin M, Buzyn A, Socié G, Tazi A. Budesonide/Formoterol for Bronchiolitis Obliterans After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Apr 2. [Epub ahead of print]
7. PHRC national GRAALL2004 - Beldjord K, Chevret S, Asnafi V, Huguet F, Boulland ML, Leguay T, Thomas X, Cayuela JM, Grardel N, Chalandon Y, Boissel N, Schaefer B, Delabesse E, Cavé H, Chevallier P, Buzyn A, Fest T, Reman O, Vernant JP, Lhéritier V, Béné MC, Lafage M, Macintyre E, Ifrah N, Dombret H; Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL)- Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2014 Jun 12;123(24):3739-49
8. PHRC National MINICORD - Rio B, Chevret S, Vigouroux S, Chevallier P, Fürst S, Sirvent A, Bay JO, Socié G, Ceballos P, Huynh A, Cornillon J, Françoise S, Legrand F, Yakoub-Agha I, Michel G, Maillard N, Margueritte G, Maury S, Uzunov M, Bulabois CE, Michallet M, Clement L, Dauriac C, Bilger K, Gluckman E, Ruggeri A, Buzyn A, Nguyen S, Simon T, Milpied N, Rocha V; Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire and Eurocord. Decreased nonrelapse mortality after unrelated cord blood transplantation for acute myeloid leukemia using reduced-intensity conditioning: a prospective phase II multicenter trial. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Mar;21(3):445-53.
9. PHRC Régional Chevret- Pibouleau L, Chevret S. An internet-based method to elicit experts' beliefs for bayesian priors: a case study in intracranial stent evaluation. Int J Technol Assess Health Care. 2014 Oct;30(4):446-53.
10. HAO - Lemiale V, Lambert J, Canet E, Mokart D, Pène F, Rabbat A, Kouatchet A, Vincent F, Bruneel F, Gruson D, Chevret S, Azoulay E; Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique Study. Identifying cancer subjects with acute respiratory failure at high risk for intubation and mechanical ventilation. Respir Care. 2014 Oct;59(10):1517-23

DRCD-URC Hôpitaux universitaires
PIFO : Ambroise Paré - Berck - Raymond Poincaré - Sainte-Périne
(URC Paris-Ouest URCPO)

Responsable : Pr. Philippe AEGERTER
Adjoint : Dr. Jacques ROPERS
Localisations : Hôpital Ambroise Paré, Hôpital Raymond Poincaré

Hôpitaux AP-HP rattachés	> Ambroise Paré > Raymond Poincaré – Berck > Sainte-Périne – Rossini – Chardon-Lagache > Hendaye > San Salvadour
Hôpitaux hors AP-HP rattachés	> CH Versailles > CHI Poissy-St-Germain-Mantes-la-Jolie-Meulan > C René Huguenin (Curie - Saint-Cloud) > CH des Quatre Villes (Saint-Cloud) > Hôpital Foch (Suresnes) > CH Pontoise

PRÉSENTATION DE L'URC

L'URC Paris-Ouest opère dans un environnement caractérisé par la dispersion des structures AP-HP et la concurrence avec des établissements hospitaliers de taille importante, dotés d'une DRCI, associés au sein du GIRCI.

L'URC Paris-Ouest tend peu à peu vers une structure plus robuste, dotée d'un noyau de fonctions support assurées par des personnels en situation non précaire.

La nomination du Dr Ropers a renforcé les compétences méthodologiques et élargi le champ d'intervention et de relations de l'URC PIFO. Mais aucune situation n'est acquise et le maintien ou la croissance de la position actuelle requiert un travail de tous les instants sur les appels à projets, l'accompagnement des investigateurs (éventuellement distants comme en témoignent les projets « palliatifs » montés avec F Guirimand à la Maison médicale J Garnier ou autour de la procréation assistée avec l'équipe de R Levy, ou enfin sur les urgences à Bry/Marne ou avec l'ARS) avec qui se sont nouées des collaborations et sur la qualité du service rendu. Enfin la fonction de gestion nécessite d'être sécurisée car elle reste actuellement financée sur les fonds propres de l'URC PIFO.

Au niveau du GH, la direction de la Recherche a de nouveau restructuré la Cellule Administrative de Recherche Clinique (CARC) qui ne compte plus qu'une personne dédiée et fédère des correspondants opérationnels dans les directions (RH, finances, économat). Cette gestionnaire RC du GH est centrée quasi-exclusivement sur le suivi des conventions et, par décision du GH, n'assiste pas l'URC PIFO dans la gestion de sa structure ou de ses projets.

Coordonnateur URC - Paris Ile-de-France Ouest
Pr Philippe AEGERTER

Adjoint
Dr Jacques ROPERS

Gestionnaire
Magdalena BASSO

Chefs de projet
Yasmine DOMINGO
Maud JACUBERT
Nawal DERRIDJ
Layidé MÉAUDE

Data Management – Bioinformatique
Yasmine DOMINGO

e-Design – Data Management	Sylvie AZERAD
Bio-informatique – Data Management	Éléonore PONSOT
Bio-informatique – Data Management	Laurence RAIZONVILLE

Méthodologie – Biostatistique
Jacques ROPERS

Méthodologie – Informatique médicale	Alain BEAUCHET
Méthodologie – Biostatistique	Idir GHOUT
Biostatistique	Ziyad MESSIKH
Biostatistique	Patricia SAMB
Économie de la santé	Marc SZNAJDER

Attachés de Recherche Clinique • Techniciens d'études cliniques • Psychologues

Rahamatou ADAMOU-ISSAKA
Nabil BEGHOUL
Amine BEKHECHI
Valérie BOYEAU
Benoît CHUPIET
Rawan EL–HAJJ
Yasmina GOUY
Corinne HURTAUD
Asmaa JOBIC
Linda WILLIAM
Victoria APETRI
Olga BRAJKO
Incaf DAOUD
Mourad DJADEL
Carla FERREIRA (EMRC)
Honorine KAYIRANGWA
Sonia KRIM
Patricia Lambert (EMRC)
Johana LIMEA
Chamseddine MEDIOUNI
Karima MESBAHI
Gaelle NELSON
Ahlam RAMDANI
Fatima SABRI
Nadia SALHI
Fatima SEGHOUANE
Wen TENG

Référents

Vigilance	Sylvie AZERAD
ClinicalTrials.gov	Wen TENG, Sonia KRIM
CleanWeb, Sphinx	Info/Data
Archivage	Mourad DJADEL

Correspondants Groupe Hospitalier

Cellule administrative	Christelle LÉVI, Sabrina AOUFI
Finances	Marie-Noëlle MAZETIER
Économat	Florence JAGOT
RH Ambroise Paré	Laure PICHON
RH Raymond Poincaré	Christian LEFEBVRE

Le périmètre de fonctionnement de l'URC PIFO couvre l'ensemble du processus de la recherche clinique et épidémiologique, à savoir :

a) Animation de la recherche :
- veille sur les appels d'offres et envoi par mels auprès de la communauté scientifique du GH et de la Faculté ;
- participation aux staffs des services ou des pôles ;
- participation aux instances locales : CLRCSP et commission recherche (CEML, UFR) ;
- séances mensuelles de bibiographie sur les thèmes recherche clinique, santé publique, méthodologie ;
- participation à de nombreuses formations et accueil de stagiaires.

b) Réponse aux appels d'offres : écriture du protocole et du dossier par un méthodologiste en relation avec l'investigateur, participation du biostatisticien (calcul de puissance, analyse statistique) et d'une Chef de projet (logistique, budget)

c) Instruction des projets : dès promotion ou financement, constitution de l'équipe projet autour des Chefs de projet (CdP), data-manager, biostatisticien, ARC, TEC. Une réunion précoce URC-Investigateur est mise en place en préparation de la tripartite DRCD.

d) Mise en œuvre :
Un point régulier sur les études est réalisé par les Chefs de projet (ex-CEC) avec les attachés de recherche clinique (ARC) et les technicien d'études cliniques (TEC), sur la base des bilans faits par eux, tandis qu'une session mensuelle réunit coordonnateur, Adjoint et CEC et qu'une réunion bi-mensuelle «data-stat» rassemble coordonnateur, adjoints, chefs de projet, data-managers et statisticiens pour répartir les projets et vérifier l'avancement.

e) Vie de l'Unité :
Une réunion mensuelle de l'ensemble de l'URC PIFO, organisée en alternance sur A Paré ou sur R Poincaré, permet :
1) d'informer sur l'organisation de la structure DRCD-URC ;
2) de présenter les évolutions technico-réglementaires ou assurance-qualité ;
3) de faire le point des nouveaux projets ou des difficultés (retour d'expérience) ;
4) de restituer le contenu des ateliers DRCD ;
5) de délivrer des formations locales (GED, Processus AQ, …..).

Moyens humains :

Le personnel de l'URC PIFO se répartit en 4 catégories :

a) Tableau prévisionnel des emplois rémunérés (TPER) du GH : trois personnes, le coordonnateur (PU-PH), un adjoint (PH contractuel financé par le DRCD), une IDE en tant que Chef de projet, tous affectés au département de Santé Publique (Pôle II) ;

b) TPER permanent du DRCD (juillet 2013) : 8 personnes, dont 2 CdP, 1 informaticien data-manager, 2 biostatisticiens et 3 ARC ;

c) TPER non permanents du DRCD : plus de 20 personnes dont une data-manager, un biostatisticien, un médecin économiste de la Santé et bien sûr des ARC/TEC. En complément et en fonction des études, l'URC emploie des enquêteurs ayant une compétence spécialisée : psychologues, sociologues, assistantes sociales, kinésithérapeutes, infirmières ;

d) Personnels sur financement RAF exclusif : environ 5 personnes. La personne assurant la gestion de l'URC PIFO est financée selon cette modalité.

L'Antenne RPC nous permet d'assurer une présence permanente sur ce site très actif avec une équipe composée de 13 personnes dont deux CdP.

Enfin, l'URC gère deux postes de TEC EMRC (réseaux Yvelines-Nord et Yvelines-Sud).

(Suite à la conférence budgétaire DRCD-URC du début 2014, 2,6 ETP ont été rendus).

Moyens matériels :

L'URC compte environ 130 m^2 de bureaux à l'hôpital Ambroise Paré, répartis sur 3 emplacements distants. L'antenne sur le site R Poincaré compte environ 45 m^2.

Nous avons un serveur commun (Linux) pour les fonctionnalités suivantes : gestion de projet (application GestURC développée en PHP-MySQL), gestion documentaire et gestion financière. Il est accessible en Intranet AP-HP et sa sauvegarde comme sa maintenance sont gérées par le Service Informatique local (SIL) du GH.

Nous avons également un serveur (Linux, R) réservé uniquement aux données data-stat dont l'accès est plus restreint, et dont la sauvegarde et la maintenance sont également assurées par le SIL.

LE MOT DU RESPONSABLE DE L'URC

La recherche dans le GH

L'activité de recherche du GH HU Paris-Ile-de-France-Ouest tend à se restructurer autour de trois axes définis dans le cadre universitaire :

- Epidémiologie et cohortes : vieillissement (cohorte Constances), maladies cardio-vasculaires (PHRC Takogene, Trail-bio) métaboliques (projet Sociob) et rénales (cohorte CKD-Rein), pharmaco-épidémiologie et risque infectieux (cohorte I-share), santé des femmes (sur le site de Poissy) ;
- Biologie : inflammation et infection (projets Revecho, Inoplex, PHRC Aprocchs, PTC), biomarqueurs en Cancérologie (PHRC Melan-Cohorte, cohorte GIST) et en Onco-Hématologie (site de Versailles, PHRC Optim), pathologie génétique ;
- Handicap : neurologique et musculaire (PHRC Hemilocosticor, Folotox, Exerasi, Sexsifem, PHRIP Wii ou Polyhandivision), cognitif et psychique (PHRC TCS8, Rescuebrain), douleur (PHRC Transnep, CRC Hypnep).

L'activité de soutien de l'URC PIFO couvre en partie ce vaste périmètre qui ressortit également à la recherche fondamentale ou à la recherche technologique (en lien avec le CIC-IT).

Le développement du CRB et de la tumorothèque, parmi les premiers à l'AP-HP certifiés par l'AFNOR, contribue également au soutien de la recherche.

La participation de l'URC PIFO aux projets institutionnels

NSI Recherche : Ambroise Paré a été site pilote pour le déploiement de l'applicatif Orbis, base du nouveau système d'information (NSI) de l'AP-HP, avec A Beauchet (URC PIFO) comme référent médical. D'autre part, en raison du PHRC SU-Réa, nous avons acquis une certaine maîtrise de l'outil I2B2 (www.i2b2.org), solution d'entrepôt de données pour l'intégration de données biomédicales destinée à s'interfacer avec Orbis pour faciliter et sécuriser son exploitation.

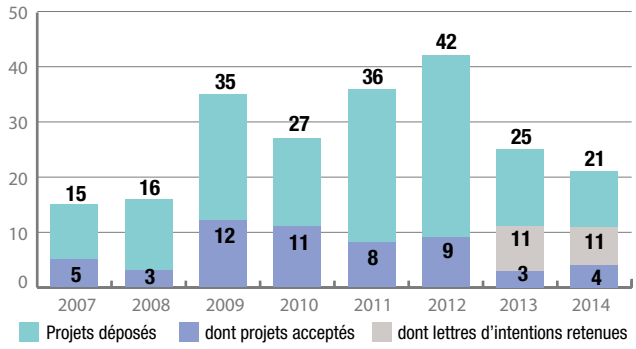
Plusieurs projets du type « Health Services Research » ont été déposés en 2014-2015 qui reposent sur les fonctionnalités d'entrepôts de données.

D'autre part, L'ARS Ile-de-France a passé convention avec l'URC PIFO pour l'exploitation et l'analyse de l'entrepôt de données collectant les passages aux urgences de l'ensemble des SAU de la région.

Au niveau national, l'URC PIFO maintient une activité d'expertise importante dans le cadre des appels à projets DGOS (PHRC, PREPS) ou INCA (SHSESP).

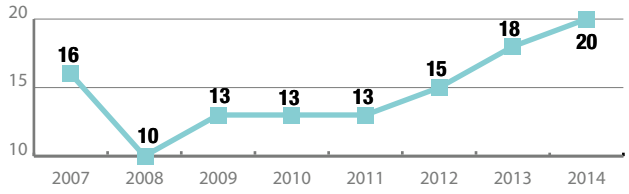
Chiffres clefs

Nombre de projets DGOS : PHRC régionaux, nationaux et cancer, PREPS, PHRIP

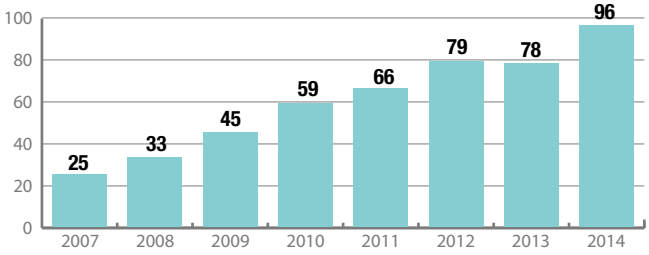


aap Idex Paris-Saclay : 2 déposés, 2 acceptés

Nombre d'études nouvelles dans l'année

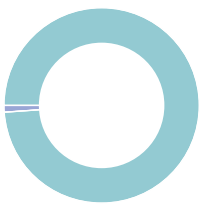


Evolution du nombre d'études suivies par l'URC, tous promoteurs confondus

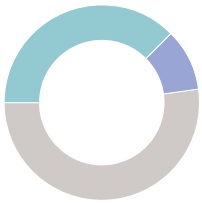


Nombre d'études suivies par l'URC en 2013, tous promoteurs confondus

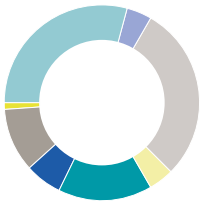
Etudes en cours en 2014 : **96,** dont
- promotion/gestion AP-HP **56**
- promotion/gestion académique **32**
- promotion/gestion industrielle **8**



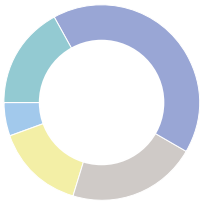
Etudes en cours en 2014 : **96,** dont
- dont phase I/II : **1**



Etudes en cours en 2014 : **96,** dont
- monocentrique **36**
- bi/tricentrique **10**
- multicentrique **50**
  dont internationale **1**

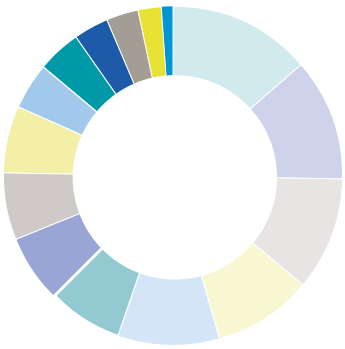


Etudes en cours en 2014 : **96,** dont
- recherches biomédicales (PDS) **28**
- recherches biomédicales (DM) **4**
- recherches biomédicales (HPS) **28**
- recherche en soins courants **4**
- recherches NI (patients) **15**
- recherche NI sur collection biologique **6**
- recherches NI sur données **10**
- structuration recherche gériatrie **1**



Etudes en cours en 2014 : **96,** dont
- en instruction **16**
- inclusion **39**
- suivi **20**
- analyse **14**
- arrêtées / terminées en 2014 **5**

Thématiques de recherche des études en cours en 2014



- Dermatologie **13**
- Réanimation **11**
- Médecine physique et réadaptation **10**
- Rhumatologie **9**
- Cancer VIH **9**
- Pneumologie **7**
- Maladies rares **6**
- Santé Publique Recherche / recherche **6**
- Douleurs - Soins palliatifs **6**
- Explorations fonctionnelles **4**
- Obstétrique **4**
- Infectiologie **3**
- Cardio-vasculaire **3**
- Gérontologie **2**
- Pédiatrie **1**

* NB : Une étude peut avoir trait à plusieurs thématiques, par exemple : dermatologie et cancer pour le mélanome

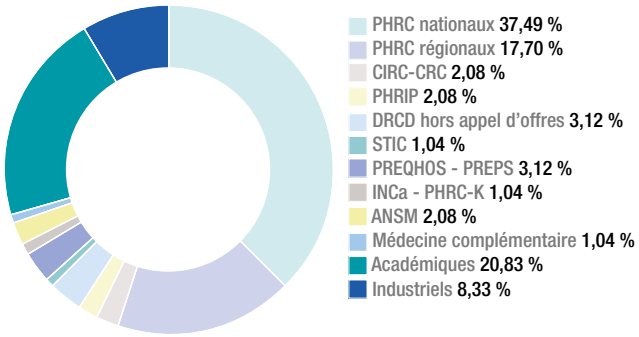
Nombre de centres recruteurs impliqués dans les études suivies par l'URC PIFO en 2014

- Centres ouverts à l'inclusion : **168**
- Centres ayant inclus : **83**

Nombre de patients inclus dans les études suivies par l'URC PIFO en 2014

933 institutionnelles + 428 (Cancer + industrielles) + 270 Académiques soit un total de 1631 inclusions.

Nombre de projets par type de financement en 2014



Recherches phares en 2014

PEPCI (Pr Rachel LEVY, Service Histologie Embryologie Cytogénétique CECOS Hôpital Jean Verdier, PHRC-14-0574)

L'infertilité, définie comme l'impossibilité à concevoir dans les 12 mois suivant le début des tentatives de conception, touche 1 couple sur 6. Cette étude va inclure 750 couples (750 hommes et 750 femmes) dans 5 centres français afin d'évaluer l'efficacité d'un programme intégré de soins sur l'obtention d'une grossesse, 6 semaines après la première mise en œuvre d'une procréation assistée ou dans les 12 mois en l'absence d'assistance médicale à la procréation. Le programme intégré consiste pour les deux parents en des consultations avec un psychiatre (et psychologue si nécessaire), un spécialiste de addictions, un endocrinologue, un diététicien (ainsi qu'un moniteur d'activités physique si nécessaire). Le programme sera réalisé en sus des soins courants reçus par les patients du groupe contrôle, comprenant l'évaluation clinico-biologique des causes de l'infertilité et l'élaboration multidisciplinaire de la stratégie conceptionnelle.

SELNAC (Pr Brigitte ESTOURNET, Service de Rééducation Neuro-Respiratoire Hôpital Raymond Poincaré – AP-HP, Dr Ana FERREIRO, INSERM, UMR 8251 Université Paris Diderot-CNRS, PHRC AOM10200)

Les résultats des travaux de l'équipe du Dr FERREIRO ont démontré que la sélénoprotéinopathie est une affection musculaire due à un stress oxydatif et à une défaillance du système de protection antioxydant.

Cette étude est un essai thérapeutique prospectif, monocentrique, contrôlé versus placebo, randomisé, en cross-over, en double insu, avec deux périodes de traitement séparées d'une période sans traitement de 2 mois. Il vise à déterminer si l'administration de N-acétylcystéine chez les patients souffrant de SEPN1-RM améliore le stress oxydant, dont l'homéostasie du glutathion. Dans cet objectif, l'étude va comparer la balance entre la forme réduite et oxydée du glutathion dans les érythrocytes du sang périphérique dans une première phase de traitement, actif ou placebo, de 6 mois, puis une seconde phase de traitement, actif ou placebo, de 6 mois.

Cette étude qui va inclure 24 patients et 24 volontaires sains va évaluer le premier traitement pharmacologique spécifique d'une maladie musculaire génétique actuellement sans traitement.

Trail-BIO (Pr Nicolas MANSENCAL, Service de cardiologie, Hôpital Ambroise Paré

Si les bienfaits cardiovasculaires de l'exercice modéré sont bien connus, les effets de l'exercice prolongé et intense ne sont pas clairement établis. Ainsi chez l'athlète, on observe fréquemment un retentissement cardiaque avec hypertrophie ventriculaire gauche appelée communément « cœur d'athlète » correspondant à un véritable remodelage cardiaque structurel induit par l'effort physique dont le caractère bénéfique ou délétère n'est pas connu. Or cette question se pose avec acuité compte tenu de l'engouement pour la course d'endurance, attestée par exemple par les 480 000 coureurs qui ont terminé un marathon en 2001 aux États-Unis.

Cette étude qui a inclus 20 adultes volontaires sains participant à « l'Ecotrail de Paris Île-de-France 2014© » vise à étudier les variations échocardiographiques et biologiques durant une épreuve d'ultra endurance (80 km) pendant l'effort et après l'effort.

Incidemment, l'instruction technico-réglementaire de cette étude focalisée sur une journée a également battu des records de vitesse grâce à une très bonne mobilisation du tandem DRCDURC-DRCD-Siège.

INOPLEX (Dr T. BAUER, Chirurgie orthopédique, Hôpital Ambroise Paré, APHP et Dr S MARMOR, Hôpital des Diaconesses Croix Saint-Simon)

Il existe à l'heure actuelle près de 10 millions de personnes porteuses de prothèses ostéo-articulaires dans le monde, et les infections bactériennes sur la prothèse représentent l'une des complications majeures de cette chirurgie, en raison de leur nombre et de la très forte morbidité associée. Cependant, leur diagnostic est difficile à établir en raison de la ressemblance des signes et symptômes avec ceux induits par un dysfonctionnement mécanique de la prothèse et du caractère non spécifique et quelquefois peu sensible des marqueurs inflammatoires.

Cette étude, portant sur 480 patients, non interventionnelle, prospective, multicentrique et réalisée en partenariat avec la société Diaxhonit, vise à évaluer les performances diagnostiques d'un kit de détection des anticorps pour le diagnostic sérologique des infections sur prothèses articulaires de la hanche, de l'épaule ou du genou, causées par des espèces de Staphylocoques (S. aureus, S. epidermidis et S. lugdunensis), de streptocoques, Propionibacterium (P. acnes) et de bactéries à Gram négatifs. La sensibilité et la spécificité seront établies par comparaison aux résultats des cultures bactériologiques réalisées sur des prélèvements effectués au moment de l'intervention chirurgicale.

SOCIOB (Pr Sébastien CZERNICHOW, Dr Claire CARETTE, Service de Nutrition, CHU Ambroise Paré, Dr Katia LURBE PUERTO (Sociologue), Unité de Recherche Clinique Paris Île-de-France Ouest CHU Ambroise Paré, Fond Français pour l'Alimentation et la Santé et Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, gestionnaire)

Il s'agit d'une étude multicentrique (CHU Ambroise Paré et GH La Pitié Salpêtrière), non interventionnelle, sans modification de la prise en charge habituelle des patients, qui allie les méthodes quantitatives de l'épidémiologie aux méthodes qualitatives des études socio-anthropologiques de la santé. Elle s'inscrit dans le contexte de l'augmentation de la fréquence de l'obésité que l'on observe ces dernières années. En effet, 15% des adultes sont aujourd'hui obèses en France et cette proportion est en nette augmentation depuis 1997. Dans ce contexte, la chirurgie de l'obésité connaît un essor considérable, avec plus de 30 000 personnes ayant eu recours à cette procédure en 2011. Cependant, peu de données fiables sont disponibles sur les changements de comportements alimentaires et de préférences alimentaires des patients opérés de chirurgie bariatrique et de leurs proches. De nombreuses questions restent à approfondir sur les représentations, les pratiques alimentaires (notamment le type d'aliments consommés, les raisons des nouveaux choix alimentaires, les formes de consommation, les pratiques de commensalité) et le rapport émotionnel avec les différents aliments, ainsi que sur la modification des habitudes par rapport à l'activité physique chez ces patients et leur famille proche.

Cette étude, financée par le Fond Français pour l'Alimentation et la Santé, vise à analyser, chez 100 patients et 200 membres de la famille proche, le comportement alimentaire à 3 mois, 6 mois et 1 an après une chirurgie de l'obésité, et son effet sur leur entourage familial sur les représentations et les comportements alimentaires et dans l'activité physique des personnes ayant eu recours à une chirurgie bariatrique et de leur famille proche.

POLYHANDIVISION (Soizic CHARBONNIER, Orthoptiste, Service d'Ophtalmologie Hôpital Pitié-Salpêtrière (Pr LE HOANG), PHRIP-14-0589)

Le polyhandicap (PLH) est une affection chronique définie par l'association d'une déficience mentale profonde et d'un déficit moteur grave entraînant une réduction extrême de l'autonomie et des possibilités de perception, d'expression et de relation. Chez ces patients le déficit visuel vient aggraver les limitations d'activité et restrictions de participation. Il est donc très important de pouvoir facilement détecter une altération des

compétences visuelles dans cette population de patients, mais il n'existe pas d'échelle d'évaluation de la vision chez les patients polyhandicapés, utilisable par les soignants pour diagnostiquer les patients ayant un déficit visuel.

L'étude vise donc à réaliser la validation diagnostique d'une échelle visio-comportementale des compétences visuelles chez 300 patients polyhandicapé dans 4 centres.

Chaque patient polyhandicapé inclus sera évalué indépendamment par un soignant avec l'échelle, un orthoptiste et un ophtalmologiste. Le critère de jugement principal est la concordance du classement obtenu par application de l'échelle avec le classement déterminé par le binôme orthoptiste-ophtalmo sur 1) l'évaluation clinique des différents aspects de la vision et 2) les données de l'examen ophtalmologique.

Faits marquants en 2014

Estimation du potentiel de recrutement dans les essais :

Le projet initié avec l'URC HEGP dans le cadre de l'appel à projets Cengeps « Lutter contre l'échec du recrutement dans les essais cliniques industriels » portant sur l'« Amélioration du recrutement dans les essais à promotion industrielle via le codage des critères de sélection et l'interrogation des bases PMSI : étude rétrospective de faisabilité au sein de la DIRC Île-de-France » a été retravaillé et recentré sur les études institutionnelles de type PHRC. Il a ainsi bénéficié d'un financement de l'appel à projets PREPS 2014.

Data-management :

L'outil DMURC automatisant les contrôles de cohérence, que nous avons développé (R, latex, MySQL) et présenté l'an dernier en réunion de référents e-crf, a été déployé sur 53 études (22 études CW-Connector, 30 études CW-web et 2 bases non Cleanweb). Ainsi, par exemple, concernant le PHRC MARFAN-SARTAN (AOM06056, Pr G JONDEAU), géré en partenariat avec l'URC Paris-Nord, deux bases de données ont été mobilisées conjointement (CW-connector et base 4D), plus de 24000 queries ont été générées par notre logiciel puis résolues par les ARCs de l'URC Paris-Nord avant gel de la base. Le retour des différents collaborateurs est plutôt positif et ce travail d'amont permet aux statisticiens de se concentrer sur l'analyse des données.

Reproducible Research :

L'équipe biostatistique sous la conduite de J ROPERS s'inscrit de plus en plus dans cette démarche qui vise à faire que la totalité du flux de traitement de données entre la base et le rapport statistique soit programmée et documentée. Nous privilégions l'usage d'outils open-source : R pour la récupération des données et leur analyse, knitr pour combiner analyses et présentations graphiques en un document unique, latex pour créer les rapports au format pdf.

Formation à la recherche :

1. Cycle de séminaires (P AEGERTER, J ROPERS) à l'intention des médecins du GH, des juniors et des soignants. Une vingtaine de personnes (dont plusieurs extra AP-HP) 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 d'offres. Les supports sont disponibles sur le site internet de l'URC PIFO.
2. Implication de Mme L MEAUDE, IDE et CdP, dans les formations en IFSI et dans les réunions de cadres soignants, afin de renforcer les projets PHRIP ou médecine complémentaire. Cours d'une semaine sur la méthodologie de la recherche clinique/épidémiologique dans l'école d'IADE de Poissy (P AEGERTER, P MARTEL-SAMB).
3. Participation aux ateliers DRCD
4. Cours (9 h, 10h de projet tutoré, Y DOMINGO) et accueil de stagiaires du M2 (UVSQ) CEDS « Coordinateur d'Etudes dans le Domaine de la Santé », du M2 (UVSQ) Méthodologie des Interventions en Santé Publique (P AEGERTER, P MARTEL-SAMB, UVSQ), du M2 (PXI) Recherche Clinique (P AEGERTER), du M2 (Evry) BioInfo-Data (Y DOMINGO), et de stagiaires ARC. Participation à l'UE recherche clinique pour les internes en pharmacie) (Y DOMINGO)
5. Formations auprès du réseau Cancer Yvelines-Nord (N DERRIDJ)
6. Développement d'un système interactif d'apprentissage de la biostatistique et de la méthodologie dont le financement a été obtenu dans le cadre de l'appel à projet de l'Idex Paris-Saclay « Former avec le numérique ».

Dossiers prioritaires en 2014

Notre dossier prioritaire reste le renforcement et la sécurisation de la fonction de **gestionnaire** de la recherche. Actuellement, celle-ci est assurée sur nos fonds propres, sans soutien de la CARC, malgré la convention de prestation inter-établissement qui lie le DRCD et le GH.

Actions/Projets orientés DIRC

La collaboration avec le CH Versailles (CHV) s'est maintenue, notamment sur le plan méthodologique (1 PHRC-I obtenu en 2013, 3 PHRIP déposés en 2014).

La convention qui nous lie au CHV a permis la mise à disposition d'un ETP biostatisticien avec encadrement URC PIFO. Nous participons également à l'évaluation méthodologique des projets déposés à l'appel à projets interne du CHV et du CHI de Poissy-St-Germain.

La DRCI du CMC Foch étant en restructuration, nous avons participé au montage du projet PREPS d'un investigateur de Foch.

L'activité EMRC de soutien aux essais « cancer » s'appuie sur un ETP TEC sur le réseau Yvelines-Nord Mantes-Meulan-Poissy () et un ETP TEC mis à disposition du CH Pontoise.

ETP : Equivalent Temps Plein

PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2014

Azouvi P, Vallat-Azouvi C, Millox V, Darnoux E, Ghout I, Azerad S, Ruet A, Bayen E, Pradat-Diehl P, Aegerter P, Weiss J, Jourdan C. Ecological validity of the Dysexecutive Questionnaire: Results from the PariS-TBI study. Neuropsychol Rehabil. 2014 Dec 18:1-15

Hammer HB, Iagnocco A, Mathiessen A, Filippucci E, Gandjbakhch F, Kortekaas MC, Möller I, Naredo E, Wakefield RJ, Aegerter P, D'Agostino MA.Global ultrasound assessment of structural lesions in osteoarthritis: a reliability study by the OMERACT ultrasonography group on scoring cartilage and osteophytes in finger joints.Ann Rheum Dis. 2014 Dec 17.

Bernard L, Dinh A, Ghout I, Simo D, Zeller V, Issartel B, Le Moing V, Belmatoug N, Lesprit P, Bru JP, Therby A, Bouhour D, Dénes E, Debard A, Chirouze C, Fèvre K, Dupon M, Aegerter P, Mulleman D; Duration of Treatment for Spondylodiscitis (DTS) study group. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. Lancet. 2015 Mar 7;385(9971):875-82.

de Stampa M, Bagaragaza E, Herr M, Aegerter P, Vedel I, Bergman H, Ankri J. [Use of social and health primary care services for older people with complex needs: Comparison of three types of gerontological coordination.] Rev Epidemiol Sante Publique. 2014 Oct 16;62(5):315-322.

Barbier F, Roux A, Canet E, Martel-Samb P, Aegerter P, Wolff M, Guidet B, Azoulay E. Temporal trends in critical events complicating HIV infection: 1999-2010 multicentre cohort study in France. Intensive Care Med. 2014 Dec;40(12):1906-15.

Aegerter P, Bendersky N, Tran TC, Ropers J, Tarıght N, Chatellier G. The use of DRG for identifyin7g clinical trials centers with high recruitment potential: a feasability study. Stud Health Technol Inform. 2014;205:783-7.

Bayen E, Jourdan C, Ghout I, Darnoux E, Azerad S, Vallat-Azouvi C, Weiss JJ, Aegerter P, Pradat-Diehl P, Joël ME, Azouvi P. Objective and Subjective Burden of Informal Caregivers 4 Years After a Severe Traumatic Brain Injury: Results From the PariS-TBI Study. J Head Trauma Rehabil. 2014 Jul 2

Vedel I, Ghadi V, Lapointe L, Routelous C, Aegerter P, Guirimand F. Patients', family caregivers', and professionals' perspectives on quality of palliative care: a qualitative study. Palliat Med. 2014 Oct;28(9):1128-38

Galbois A, Aegerter P, Martel-Samb P, Housset C, Thabut D, Offenstadt G, Ait-Oufella H, Maury E, Guidet B; Collège des Utilisateurs des Bases des données en Réanimation (CUB-Réa) Group. Improved prognosis of septic shock in patients with cirrhosis: a multicenter study*.

Herr M, Arvieu JJ, Aegerter P, Robine JM, Ankri J. Unmet health care needs of older people: prevalence and predictors in a French cross-sectional survey. Eur J Public Health. 2014 Oct;24(5):808-13.

Iagnocco A, Naredo E, Wakefield R, Bruyn GA, Collado P, Jousse-Joulin S, Finzel S, Ohrndorf S, Delle Sedie A, Backhaus M, Berner-Hammer H, Gandjbakhch F, Kaeley G, Loeuille D, Moller I, Terslev L, Aegerter P, Aydin S, Balint PV, Filippucci E, Mandl P, Pineda C, Roth J, Magni-Manzoni S, Tzaribachev N, Schmidt WA, Conaghan PG, D'Agostino MA.

J Rheumatol. Responsiveness in rheumatoid arthritis. a report from the OMERACT 11 ultrasound workshop. 2014 Feb;41(2):379-82.

Terslev L, Naredo E, Iagnocco A, Balint PV, Wakefield RJ, Aegerter P, Aydin SZ, Bachta A, Hammer HB, Bruyn GA, Filippucci E, Gandjbakhch F, Mandl P, Pineda C, Schmidt WA, D'Agostino MA; Outcome Measures in Rheumatology Ultrasound Task Force. Defining enthesitis in spondyloarthritis by ultrasound: results of a Delphi process and of a reliability reading exercise. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014 May;66(5):741-8.

Mouterde G, Aegerter P, Correas JM, Breban M, D'Agostino MA. Value of contrast-enhanced ultrasonography for the detection and quantification of enthesitis vascularization in patients with spondyloarthritis.

Arthritis Care Res (Hoboken). 2014 Jan;66(1):131-8.

Phan C, Sigal ML, Estève E, Reguiai Z, Barthélémy H, Beneton N, Maccari F, Lahfa M, Thomas-Beaulieu D, Le Guyadec T, Vermersch-Langlin A, Mery-Bossard L, Pallure V, Kemula M, Labeille B, Beauchet A, Mahé E; GEM RESOPSO. Psoriasis in the elderly: epidemiological and clinical aspects, and evaluation of patients with very late onset psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Nov 11.

Lourenço N, Hélias-Rodzewicz Z, Bachet JB, Brahimi-Adouane S, Jardin F, Tran van Nhieu J, Peschaud F, Martin E, Beauchet A, Chibon F, Emile JF. Copy-neutral loss of heterozygosity and chromosome gains and losses are frequent in gastrointestinal stromal tumors. Mol Cancer. 2014 Nov 6;13(1):246.

Mahé E, Beauchet A, Bodemer C, Phan A, Bursztejn AC, Boralevi F, Souillet AL, Chiaverini C, Bourrat E, Miquel J, Vabres P, Barbarot S, Bessis D, Eschard C, Hadj-Rabia S; Groupe de Recherche de la Société Française de Dermatologie Pédiatrique. Psoriasis and obesity in French children: a case-control, multicentre study. Br J Dermatol. 2014 Oct 31.

Moszkowicz D, Peschaud F, El Hajjam M, Julié C, Beauchet A, Penna C, Nordlinger B, Benoist S. Can we predict complete or major response after chemoradiotherapy for rectal cancer by noninvasive methods? Results of a prospective study on 61 patients. Am Surg. 2014 Nov;80(11):1136-45.

Thereaux J, Veyrie N, Barsamian C, Corigliano N, Beauchet A, Poitou C, Oppert JM, Czernichow S, Bouillot JL. Similar postoperative safety between primary and revisional gastric bypass for failed gastric banding. JAMA Surg. 2014 Aug;149(8):780-6.

Descamps V, Mahé E, Maccari F, Begon E, Barthelemy H, Reguiai Z, Bénéton N, Estève E, Chaby G, Ruer-Mulard M, Steiner HG, Thomas-Beaulieu D, Avenel-Audran M, Goujon-Henry C, Sigal ML, Ezzedine K, Beauchet A; Groupe d'Etudes Multicentriques RESOPSO. Severe androgenetic alopecia as a proxy of metabolic syndrome in male psoriatic patients older than 59 years. Eur J Dermatol. 2014 May-Jun;24(3):356-60.

Blivet S, Cobarzan D, Beauchet A, El Hajjam M, Lacombe P, Chinet T. Impact of pulmonary arteriovenous malformations on respiratory-related quality of life in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. PLoS One. 2014 Mar 6;9(3):e90937.

Marin C, Beauchet A, Capper D, Zimmermann U, Julié C, Ilie M, Saiag P, von Deimling A, Hofman P, Emile JF. Detection of BRAF p.V600E Mutations in Melanoma by Immunohistochemistry Has a Good Interobserver Reproducibility. Arch Pathol Lab Med. 2014 Jan;138(1):71-5.

Gatin L, Saleh-Mghir A, Tasse J, Ghout I, Laurent F, Crémieux AC. Ceftaroline-Fosamil efficacy against methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a rabbit prosthetic joint infection model.

Antimicrob Agents Chemother. 2014 Nov;58(11):6496-500.

Dinh A, Ghout I, Mulleman D, Marchou B, Dupon M, Groupe D, Bernard L. G-10: Traitement antibiotique des spondylodiscites à pyogène.

Med Mal Infect. 2014 Jun;44(6 Suppl):47.

Bernard L, Ghout I, Marchou B, Dupon M, Groupe D, Mulleman D, Dinh A. F-12: Spondylodiscites à pyogène et endocardites infectieuses. Med Mal Infect. 2014 Jun;44(6 Suppl):44.

Stheneur C, Sznajder M, Guyot C, Martin S, Nathanson S, Kerbourc'h S, Biscardi S, Delalande D, Chevallier B, Speranza M. [The emergency department: an appropriate place for identifying troubled teens]. Arch Pediatr. 2014 Jun;21(6):593-600. doi: 10.1016/j.arcped.2014.03.007.

Just J, Saint-Pierre P, Gouvis-Echraghi R, Laoudi Y, Roufai L, Momas I, Annesi Maesano I. Childhood allergic asthma is not a single phenotype. J Pediatr. 2014 Apr;164(4):815-20. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.11.037. Epub 2014 Jan 10.

DRCD-URC Hôpitaux universitaires Paris Ouest

Responsable : Pr. Gilles CHATELLIER
Adjointe : Dr Juliette DJADI-PRAT
Localisation : Hôpital européen Georges Pompidou

Hôpitaux AP-HP rattachés
> Hôpital européen Georges Pompidou (HEGP)
> Corentin Celton
> Vaugirard

Hôpitaux hors AP-HP rattachés
> Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph

PRÉSENTATION DE L'URC

Moyens humains

Le personnel de l'URC est resté stable pendant l'année 2014, constitué en moyenne de 39 personnes :

- Personnel médical : 1 PU-PH, 1 PH ; arrivée de Sandrine Katsahian, MCU-PH à partir du 01/09/2015
- Chef de projet : 4 ETP ;
- Coordonnateurs d'essais cliniques (CEC) : 1 ETP ;
- Attaché de recherche clinique (ARC) et Techniciens d'études cliniques (TEC) : 19 ETP ;
- Opératrices de saisie : 2,5 ETP ;
- Data-managers : 4 ETP puis 5 ETP en fin d'année ;
- Statisticiens : 3,5 ETP ;

Il est à noter que l'équipe des data managers a été totalement repensée. Au cours de l'année 2014, 3 data managers sur 4 ont été remplacés, et un cinquième data manager est arrivé en toute fin d'année 2014. Également, 2 statisticiens sur 4 ont été remplacés. Ces changements permettent une révision de nos procédures et de l'articulation entre ces métiers.

L'ensemble de ces changements fait suite à des démissions de personnels qui étaient en poste depuis 3 à 4 ans en moyenne.

Personnel administratif : 4, dont 1 poste de cadre, contre 3 l'année précédente. Plus de 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 le périmètre de l'URC : recherches à promoteur industriel, contrats, RAF, personnels non statutaires et hors URC et payés sur des fonds subventionnels.

Locaux

Les bureaux de l'URC sont modernes et bien aménagés mais toujours éclatés. Cependant, ces locaux justes suffisants pour l'activité actuelle et rendent difficiles le développement de nouvelles missions ou l'accueil de stagiaires.

LE MOT DU RESPONSABLE DE L'URC

Notre objectif est d'assurer une collaboration efficace entre URC, CIC, services de biostatistiques, d'informatique et l'Équipe INSERM 22 du Centre de Recherches des Cordeliers-UMRS 1138. Cette collaboration permet de mettre à disposition un outil particulièrement performant pour la mise en place de la recherche clinique au sein des hôpitaux du GH HUPO. L'arrivée du Dr Sandrine Katsahian dans le département ajoute une compétence méthodologique et permet de faire le lien entre les services hospitaliers et l'équipe INSERM. C'est dans ce contexte que l'année 2014 a été marquée par une nette augmentation du nombre de contrats.

L'équipe est par ailleurs toujours soudée autour d'objectifs simples concernant le démarrage rapide des projets, l'absence de perdus de vue et la valorisation scientifique à travers au moins une publication pour chaque étude.

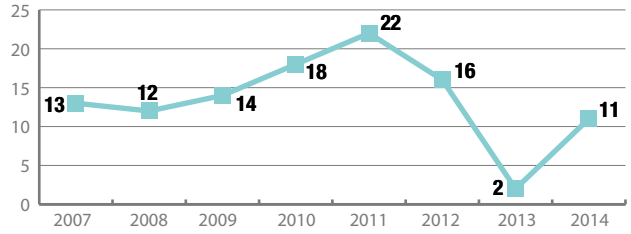
Chiffres clefs

Nombre de projets de recherche déposés et acceptés

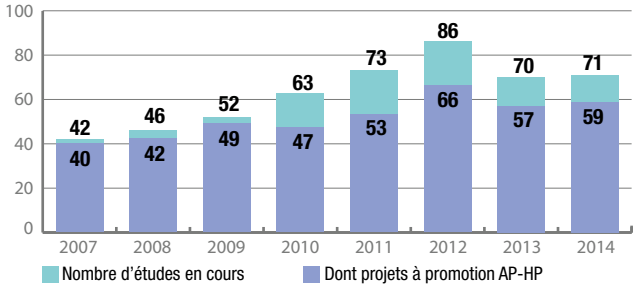
Types d'appel à projets de recherche	2010		2011		2012		2013		2014		Total 2009-2013	
	Déposés	Acceptés	Déposés	Acceptés	Déposés	Acceptés	Déposés	Acceptés	Déposés	Acceptés	Déposés	Acceptés
PHRC	17	7	23	9	20	5	17	0	18	3	95	24
PRME/STIC	2	0	1	1	0	0	2	0	3	0	8	1
PREPS-Preqhos	0	0	0	0	2	2	3	0	7	1	12	3
PRT	0	0	0	0	4	0	4	1	6	1	14	2
CRC (AP-HP)	5	2	14	4	6	1	0	0	6	0	31	7
autres	0	0	0	0	2	1	3	1	12	2	17	4
HAO	2	2	0	0	0	0	1	1	2	2	5	5
TOTAL	**26**	**11**	**38**	**14**	**34**	**9**	**30**	**3**	**54**	**9**	**182**	**46**
		42 %		**37 %**		**26 %**		**10 %**		**17 %**		**25 %**

L'année 2013 avait été particulièrement mauvaise en ce qui concerne les appels à projets (2 projets acceptés sur 32). L'année 2014 a permis la mise en place d'une stratégie basée sur la diversification des appels à projets, et la multiplication des projets soumis. Ainsi le nombre de projets soumis a considérablement augmenté (54 !), et a permis d'obtenir le financement de 9 nouveaux projets. Cette stratégie devrait permettre de compenser la diminution nationale de la proportion de projets financés.

Evolution du nombre de nouvelles études suivies par l'URC

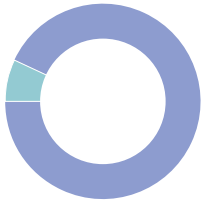


Evolution du nombre d'études suivies par l'URC, tous promoteurs confondus

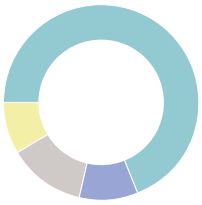


Nombre d'études suivies par l'URC en 2014, tous promoteurs confondus

Etudes en cours en 2014 : **71**
dont à promotion AP-HP : **59**

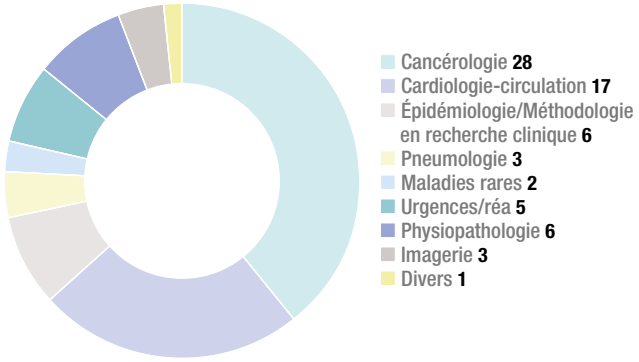


Etudes en cours en 2014 : **71**
dont phase I/II : **5**

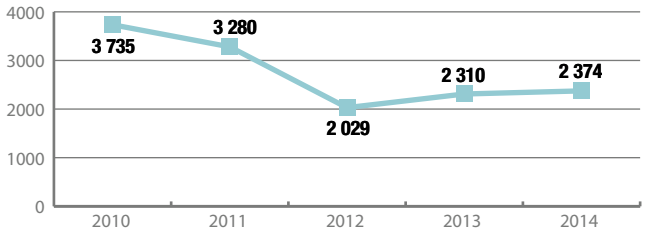


Etudes en cours en 2014 : **71**
dont recherches biomédicales : **49**
dont recherches en soins courants : **7**
dont recherches non interventionnelles : **9**
autres recherches (recherche sur données,…) : **6**

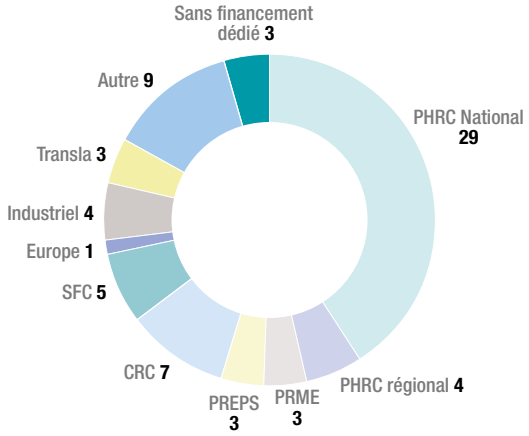
Nombre d'études en cours en 2014 par thématique de recherche



Evolution du nombre de patients inclus par l'URC



Nombre d'études en cours en 2014 par type de financement



Recherches phares en 2014

L'offre de soins de notre hôpital a mis en pointe les travaux liés à l'évaluation des dispositifs médicaux. L'étude DENER-HTN portant sur les indications de la dénervation rénale dans le domaine de l'hypertension artérielle a été un objectif majeur de notre URC avec une belle conclusion puisque nous avons publié les premiers résultats dans le Lancet en Janvier 2015. Ce succès a été possible grâce à la grande implication des acteurs de la recherche, et à un choix politique du responsable de l'URC en accord avec l'investigateur coordonnateur, de prioriser cette étude, au vu des enjeux scientifiques et de la concurrence internationale sur cette thématique. A la suite de cette publication l'investigateur principal (Pr AZIZI) et le méthodologiste (Pr CHATELLIER) ont participé à un consensus européen sur la technique, où nos résultats ont joué un rôle majeur, a été publié en Mars 2015 dans *l'European Heart Journal*. La méta-analyse incluant nos résultats est en cours de publication.

Nous espérons le même niveau de succès avec plusieurs études ayant terminé leurs inclusions. L'étude SARAH a pour objet de comparer chez des patients atteints de cancer du foie l'injection dans les artères hépatiques de microsphères de résine radioactives (radioembolisation) par rapport au traitement de référence (chimiothérapie par Sorafenib) et devrait être soumise début 2016. L'étude DIABOLO est en cours de soumission.

Faits marquants en 2014

Nous avons observé en 2014 l'apparition d'une pratique nouvelle chez les éditeurs de revue scientifique : certains investigateurs coordonnateurs sont directement contactés par les éditeurs de grands journaux suite à la mise en ligne de leur étude sur le site clinicaltrials.gov. Deux recherches d'envergure au sein de notre URC ont été concernées :

- LICoRN (Efficacité du pré-conditionnement par levosimendan avant chirurgie cardiaque chez des patients à haut risque (FE≤ 40%) : étude randomisée. multicentrique. en double insu contre placebo.), dont le coordonnateur est le Pr B CHOLLEY qui a été contacté par le JAMA.
- Close (Evaluation de la prévention des accidents ischémiques cérébraux par fermeture endovasculaire du foramen ovale perméable. dans les cadre d'une prise en charge associant des cardiologues et des

neurologues), dont le coordonnateur, le Pr Jean-Louis MAS a été contacté par le Lancet.

Cette nouvelle communication de la part des revues médicales modifie nos pratiques : elle permet une priorisation des études au sein de la structure, ainsi que la planification appropriée de la fin de la recherche : les consignes éditoriales de la revue sont d'emblée intégrées (si besoin : traduction du protocole dans ses différentes versions, du plan d'analyse statistique, préparation des annexes, organisation des données pour transmission à la revue…). Cette prise de contact auprès des investigateurs coordonnateurs est également une vraie source de motivation et permet une amélioration des inclusions, ou de la qualité du recueil des données par exemple.

L'expérience de l'année 2013 quant à l'obtention de financement de nouveaux projets nous a conduits à revoir notre stratégie de soumission aux appels à projets. Ainsi, comme le montre le tableau affichant l'évolution des soumissions aux appels à projets au cours du temps, nous avons multiplié le nombre de projets soumis, comme le nombre des appels à projets auxquels nous avons candidaté. Nous avons également recours plus fréquemment aux projets dits « hors appel d'offre » afin de favoriser les appuis financiers des industriels. Enfin, afin d'améliorer le taux de succès aux appels à projets, nous avons adapté notre procédure de montage des projets soumis : sous le pilotage du statisticien-méthodologiste, le projet est revue et écrit avec le porteur du projet. Lorsque les délais de soumission le permettent, un méthodologiste sénior est également sollicité pour les aspects scientifiques et de faisabilité. Les aspects technico-réglementaires et logistiques sont revus avec l'aide d'un coordonnateur d'étude et si besoin du responsable adjoint de la structure. En fin de parcours, le budget est établi par le cadre administratif de la recherche et des finances en présence du porteur de projet, du statisticien et du coordonnateur d'étude. Les résultats obtenus montrent une amélioration du taux de succès comparativement à l'année 2013 (17% vs 10%), se rapprochant ainsi des taux nationaux. Par ailleurs les budgets des projets obtenus sont plus proches de la réalité du terrain et sont conformes aux exigences de qualité actuelles.

Le développement de la qualité au sein de l'URC a été poursuivi en 2014. Dynamisé par le contexte d'audit d'une de nos études phares, l'accent a été mis en particulier sur les procédures portant sur le traitement des données. Ce travail a permis une formalisation des pratiques existantes, la discussion et la validation par l'ensemble des corps de métiers des procédures, et l'amélioration de certaines d'entre elles. Il se poursuivra en 2015.

L'année 2014 a été également marquée par l'arrivée de Sandrine KATSAHIAN, médecin méthodologiste et biostatisticien, MCU-PH, au sein du Département d'Informatique Hospitalière de l'HEGP, département auquel l'URC est adossée. Elle a l'expérience de 2 autres URC de l'AP-HP (Hôpital Saint-Louis et l'hôpital Henri Mondor). Elle a été d'emblée positionnée comme encadrante des biostatisticiens. Son activité universitaire permet la formation et la participation de stagiaire (M1, M2, école d'ingénieur, thésard) dont le travail bénéficiera en partie à l'URC comme l'apport d'une expertise statistique complémentaire.

Dossiers prioritaires en 2015

La politique diversifiée de soumission aux appels à projets sera poursuivie dans les années à venir. Le contexte financier actuel de la recherche clinique institutionnelle en général et du DRCD en particulier nécessitent d'assurer le financement des projets et du personnel de manière crucial. Pour répondre à ces enjeux, la multiplication des demandes de promotion par l'AP-HP sur des financements industriels sera accentuée. Cette possibilité devrait être facilitée par la modification de la procédure de soumission à l'AP-HP pour prise en charge de la promotion/gestion d'un projet au sein du DRCD rendant plus lisibles nos estimations budgétaires.

Suite au changement de chefferie du Département d'Informatique Hospitalière en 2013 avec l'arrivée d'Anita BURGUN, ainsi que l'arrivée de Sandrine KATSAHIAN, nous souhaitons poursuivre nos collaborations sur les thématiques en cours de développement autour des systèmes d'information. Dans cet axe, nous souhaitons favoriser l'exploitation de l'entrepôt de données existant sur l'HEGP, mais également favoriser les projets de recherche exploitant les bases de données médico-administratives (PMSI, EGB, SNIIRAM). Sans surprise l'URC se met à l'heure des big data. A titre d'illustration un projet accepté aux appels à projets ministériels de 2014 (IM-AGE) porte sur l'exploitation de l'entrepôt de données de l'HEGP d'une part, et sur l'exploitation de l'EGB d'autre part, afin d'évaluer l'application de guides de bonnes pratiques de prescription médicamenteuses chez le sujet âgé.

L'année 2015 verra enfin démarre 2 nouvelles études d'envergure : ARCADE, portée par le Pr Xavier JEUNEMAITRE, qui est un essai randomisé contrôlé en aveugle multicentrique portant sur l'évaluation de l'utilisation d'irbesartan chez les patients atteints de maladie d'Ehlers Danlos, et ANDORRA, porté par le Pr Michel AZIZI et portant sur l'angioplastie artérielle rénale avec pose de stent pour le traitement d'une hypertension artérielle résistante documentée avec une sténose de l'artère rénale.

PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2014

Ci-dessous, une sélection de publications particulièrement significatives :

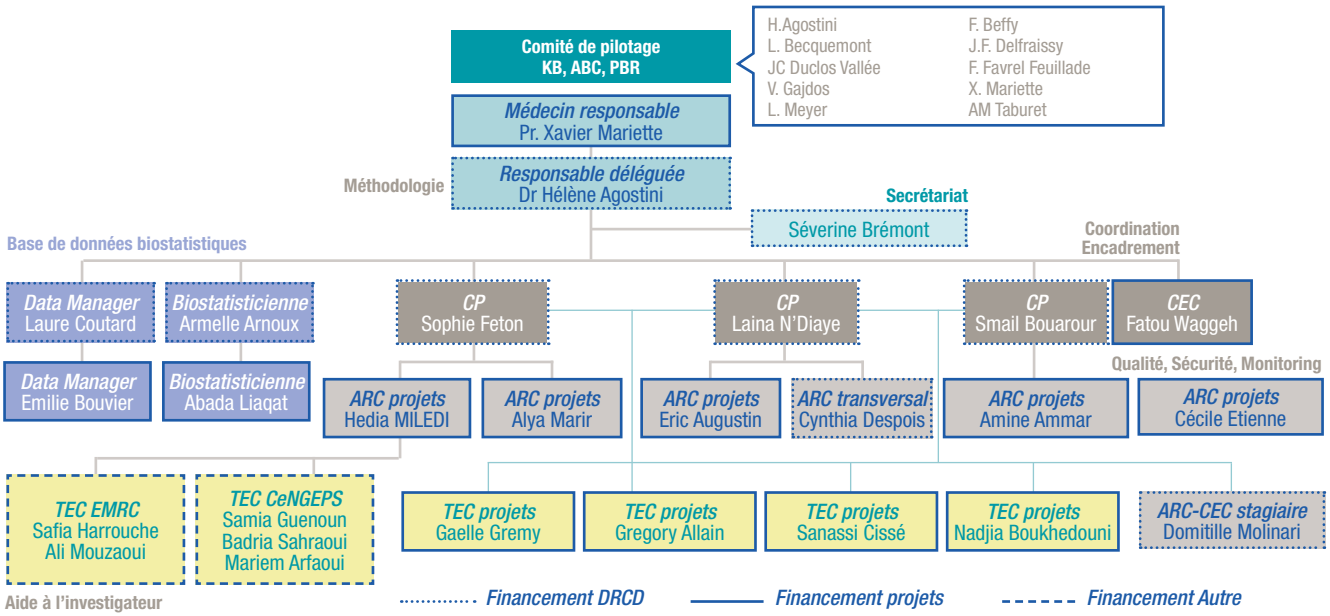
1. Vilgrain V, Abdel-Rehim M, Sibert A, Ronot M, Lebtahi R, Castéra L, Chatellier G; SARAH Trial Group. Radioembolisation with yttrium 90 microspheres versus sorafenib for treatment of advanced hepatocellular carcinoma (SARAH): study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 2014 Dec 3;15:474.
2. Grohs P, Podglajen I, Guerot E, Bellenfant F, Caumont-Prim A, Kac G, Tillecovidin B, Carbonnelle E, Chatellier G, Meyer G, Fagon JY, Gutmann L. Assessment of five screening strategies for optimal detection of carriers of third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae in intensive care units using daily sampling. Clin Microbiol Infect. 2014 Nov;20(11):O879-86.
3. Azizi M, Perdrix L, Bobrie G, Frank M, Chatellier G, Ménard J, Plouin PF. Greater efficacy of aldosterone blockade and diuretic reinforcement vs. dual renin-angiotensin blockade for left ventricular mass regression in patients with resistant hypertension. J Hypertens. 2014 Oct;32(10):2038-44; discussion 2044.
4. Guérin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B, Pontal D, Guégan M, Simonneau G, Meyer G, Sanchez O. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. Thromb Haemost. 2014 Sep 2;112(3):598-605.
5. Mas JL, Arquizan C, Calvet D, Viguier A, Albucher JF, Piquet P, Garnier P, Viader F, Giroud M, Hosseini H, Hinzelin G, Favrole P, Hénon H, Neau JP, Ducrocq X, Padovani R, Milandre L, Rouanet F, Wolff V, Saudeau D, Mahagne MH, Sablot D, Amarenco P, Larrue V, Beyssen B, Leys D, Moulin T, Lièvre M, Chatellier G; EVA-3S Investigators. Long-term follow-up study of endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis trial. Stroke. 2014 Sep;45(9):2750-6.
6. Darlington M, Gueret P, Laissy JP, Pierucci AF, Maoulida H, Quelen C, Niarra R, Chatellier G, Durand-Zaleski I. Cost-effectiveness of computed tomography coronary angiography versus conventional invasive coronary angiography. Eur J Health Econ. 2014 Jul 3.
7. Rahmi G, Samaha E, Vahedi K, Delvaux M, Gay G, Lamouliatte H, Filoche B, Saurin JC, Ponchon T, Rhun ML, Coumaros D, Bichard P, Manière T, Lenain E, Chatellier G, Cellier C. Long-term follow-up of patients undergoing capsule and double-balloon enteroscopy for identification and treatment of small-bowel vascular lesions: a prospective, multicenter study. Endoscopy. 2014 Jul;46(7):591-7.
8. Ismael S, Savalle M, Trivin C, Gillaizeau F, D'Auzac C, Faisy C. The consequences of sudden fluid shifts on body composition in critically ill patients. Crit Care. 2014 Mar 25;18(2):R49.
9. Quantin C, Chatellier G, Le Goaster C, Tarright N, Kohler F, Toussaint E, Bonnet F, Chevalier S. [Colloquium Adelf-Emois «Hospital information system and epidemiology». Paris, 3-4 April 2014. Foreword]. Rev Epidemiol Sante Publique. 2014 Mar;62 Suppl 3:S69.
10. Mauge L, Sabatier F, Boutouyrie P, D'Audigier C, Peyrard S, Bozec E, Blanchard A, Azizi M, Dizier B, Dignat-George F, Gaussem P, Smadja DM. Forearm ischemia decreases endothelial colony-forming cell angiogenic potential. Cytotherapy. 2014 Feb;16(2):213-24.
11. Calvet D, Mas JL, Algra A, Becquemin JP, Bonati LH, Dobson J, Fraedrich G, Jansen O, Mali WP, Ringleb PA, Chatellier G, Brown MM, Calvet D, Mas JL, Algra A, Becquemin JP, Bonati LH, Dobson J, Fraedrich G, Jansen O, Mali WP, Ringleb PA, Chatellier G, Brown MM, Algra A, Becquemin JP, Chatellier G, Mas JL, Fraedrich G, Ringleb PA, Jansen O, Brown MM; Carotid Stenting Trialists' Collaboration. Carotid stenting: is there an operator effect? A pooled analysis from the carotid stenting trialists' collaboration. Stroke. 2014 Feb;45(2):527-32.
12. Fron Chabouis H, Chabouis F, Gillaizeau F, Durieux P, Chatellier G, Ruse ND, Attal JP. Randomization in clinical trials: stratification or minimization? The HERMES free simulation software. Clin Oral Investig. 2014 Jan;18(1):25-34.
13. Picard FA, Gueret P, Laissy JP, Champagne S, Leclercq F, Carrié D, Juliard JM, Henry P, Niarra R, Chatellier G, Steg PG. Epicardial adipose tissue thickness correlates with the presence and severity of angiographic coronary artery disease in stable patients with chest pain. PLoS One. 2014 Oct 21;9(10):e110005.
14. Caruba T, Katsahian S, Schramm C, Charles Nelson A, Durieux P, Bégué D, Juillière Y, Dubourg O, Danchin N, Sabatier B. Treatment for stable coronary artery disease: a network meta-analysis of cost-effectiveness studies. PLoS One. 2014 Jun 4;9(6):e98371.

DRCD-URC Hôpitaux universitaires Paris Sud (URC Paris Sud)

Responsable : Pr. Xavier MARIETTE
Adjointe : Dr Hélène AGOSTINI
Localisation : Hôpital Bicêtre

Hôpitaux AP-HP rattachés	> Antoine Béclère > Paul Brousse > Bicêtre	**Hôpitaux hors AP-HP rattachés**	> Centre chirurgical de Marie Lannelongue > IMM > CH Sud Essone

PRÉSENTATION DE L'URC



Moyens humains : 1 médecin temps plein + 0,1 médecin coordinateur, 1 secrétaire, 4 Chefs de Projets /Coordinateurs(trices) d'Etudes Cliniques, 2 data manager, 1 ingénieur en biostatistique, 1 biostatisticien sénior, 5 ARC, 9 TEC.

Moyens matériels : 1 salle de réunion, 6 bureaux, 1 pièce de rangement.

Eléments financiers :

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
DRCD	662 000 €	1 666 855 €	1 348 000 €	1 963 611 €	1 457 539 €	1 598 300 €	1 612 434 €
Autres académiques	71 147 €	0 €	0 €	10 000 €	108 311 €	187 920 €	111 807 €
Industriels	284 000 €	180 000 €	190 000 €	274 965 €	495 577 €	322 856 €	0 €
Total annuel	**1 017 147 €**	**1 846 855 €**	**1 538 000 €**	**2 248 576 €**	**2 061 427 €**	**2 109 076 €**	**1 724 241 €**

LE MOT DU RESPONSABLE DE L'URC

Après les difficultés de 2012 et les efforts de réorganisation et de renforcement de l'équipe en 2013, **2014** s'est illustrée par

Malgré ces difficultés, les efforts de l'équipe ont néanmoins permis :

- **L'amélioration des délais de démarrage et de la durée des études :**
  - Le nombre d'études en phase d'instruction réelle reste maintenu à un niveau correct (N=6/19), la majorité des nouvelles études étant rapidement soumises ou autorisées (10/19).
  - sur 30 études en phase d'inclusion ou de suivi, plus de la moitié (18) ont été financées en 2011 ou après ; 4 seulement n'ont pas obtenu de financement après 2009, et 8 datent de 2010.
  - Parmi les 14 études en phase d'analyse statistiques, 6 étaient en cours d'analyse active, alors que 8 plus anciennes et en attente de publication, répondaient aux demandes complémentaires pour la rédaction de l'article, ou des réponses aux reviewers.

- 4 études ont été terminées ou archivées en 2014.

- **L'anticipation, possible pour les nouvelles études permet de raccourcir le délai de validation des données :**
  - Si le paramétrage de l'eCRF peut prendre un peu de temps en début d'étude, ce mode de saisie présente l'intérêt majeur de permettre l'anticipation des contrôles de données. Il est ainsi possible de réagir avant la fin des inclusions et du suivi. Avec une bonne synchronisation des différents acteurs-métiers le délai du gel de base peut alors être très court s'il est bien anticipé. Ceci nécessite un monitoring régulier des consentements, y compris pour les études à risque peu élevé.

- **Le renforcement de l'action qualité avec :**
  - La poursuite de la mise en place de documents type par métiers,
  - La participation de l'équipe à la phase Pilote de la GED,

- **La diversification des compétences**
  - notamment en terme d'études internationales grâce à l'instruction et au suivi de 3 études européennes
  - de réponse au PRTS

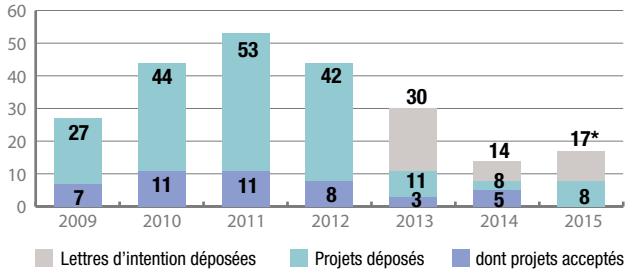
- **Le renforcement de l'aide aux investigateurs en partenariat avec la CeRI (cellule recherche et innovation de la direction des finances) :**
  - Le recrutement et l'encadrement de 2 TECs financés par le GH
  - La mutualisations des financements DGOS ou HAO avec ceux des services afin de maintenir des TEC spécialisés par service

- **Le renforcement des échanges entre l'URC et les autres structures de recherche du GH**
  - les deux DHU avec deux nouveaux PHRC: RACE avec TORINO, et TEOREM avec HEPATINOV
  - l'équipe du CRB et de la nouvelle plate forme maladies rares
  - les équipes d'épidémiologie et de santé publique

Hélène Agostini, responsable déléguée

Chiffres clefs

Nombre de projets à financement ministériel déposés et acceptés



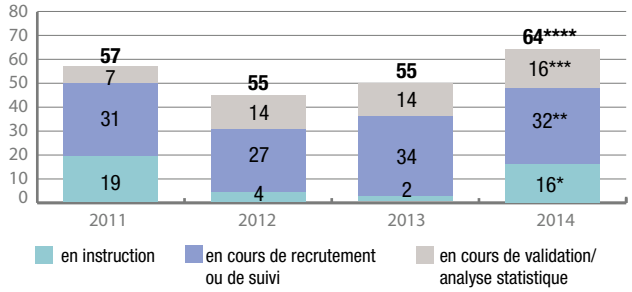
*17 dépôts sur 22 consultations

Nombre de PHRC et autres types de projets acceptés selon les années

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
PHRC National	2	6	5	5	2	2	3
PHRC Cancer					2	1	1
PHRC Interrégional	-	1	6	3	3	-	-
CIRC/CRC	2	0	0	1	1	2	2**
PHRIP	-	-	-	1	-	-	-
PREQHOS/PREPS	-	-	-	1	-	-	-
PRTS							1
Soins courants	1	-	-	-	-	-	-
Hors appel d'offre		1	3	2	3	4	9*
Collections biologiques	2	1	2	0	-	-	-
Partenariats industriels	1	-	-	-	-	-	-
TOTAL	**8**	**9**	**16**	**13**	**11**	**9**	**15***

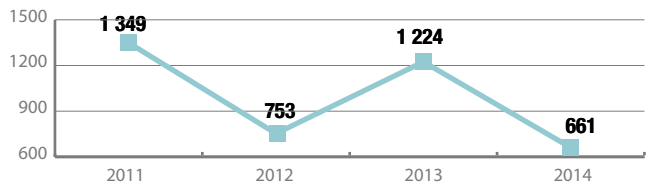
* dont 1 cofinancé par le PHRC 2014.
** Financements complémentaires

Evolution du nombre d'études suivies par l'URC, tous promoteurs confondus



* dont 3 à venir (acceptées au PHRC de l'année), 3 soumises en attente d'autorisation, et 7 autorisées en cours de mise en place .
** 26 en phase d'inclusion, la plus ancienne datant de 2009
*** 6 en phase d'analyse principale et 8 en rédaction de l'article et/ou réponses aux reviewers
**** 17 HAO

Evolution du nombre de patients inclus dans l'année (tous promoteurs confondus)



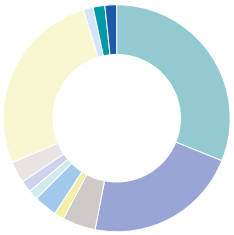
Nombre de centres recruteurs impliqués dans les études suivies par l'URC : **266**

Nombre d'études en cours en 2014 par thématique de recherche*

- Chirurgie digestive ou hépatique **5**
- Endocrinologie **6**
- Gynécologie - Médecine et biologie de la reproduction **4**
- Hématologie **4**
- Hépatologie - Gastro Entérologie **5**
- Néphrologie **3**
- Pneumologie **8**
- Neurologie - Psychiatrie **6**
- Pédiatrie **12**
- Radiologie **2**
- Rhumatologie **4**

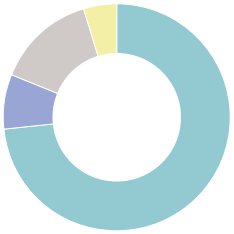
* Une étude peut avoir trait à plusieurs thématiques. Seule la thématique de l'investigateur coordonnateur est présentée ici.

Etudes en cours en 2014 selon leurs modes de financement



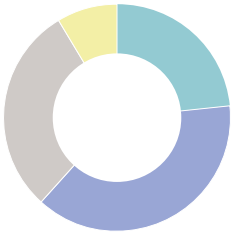
- PHRC National **20**
- PHRC Interrégional **14**
- PHRC Cancer **3**
- STIC **1**
- CRC **2**
- PREQHOS/PREPS **1**
- PHRIP **1**
- Optimisation des stratégies diagnostiques et thérapeutiques **2**
- Hors Appel d'Offre (promo/gestion AP) **17**
- ANR **1**
- IMI **1**
- Autre **1**

Etudes en cours en 2014 selon leur cadre réglementaire



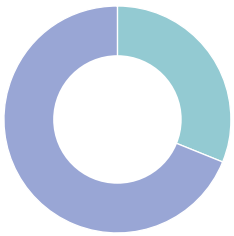
- Recherche biomédicale **47**
- Recherche en soin courant **5**
- Recherche non interventionnelle avec collection biologique **9**
- Recherche non interventionnelle **3**

Recherche biomédicale en cours en 2014 selon leur catégorie de risque



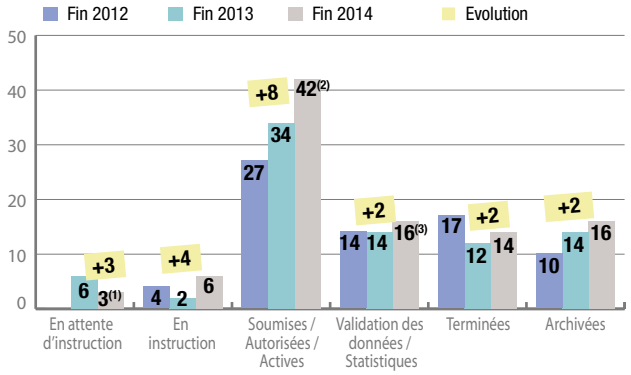
- Risque A : **11**
- Risque B : **18**
- Risque C : **14**
- Risque D : **4**

Etudes en cours d'inclusion ou de suivi en 2014 mono/multicentriques



- Monocentriques **20**
- Multicentriques **44**

Evolution de l'état des études répertoriées entre fin 2013 et fin 2014



1. 3 PHRC 2014 à instruire en 2015.
2. 3 soumises, 7 autorisées et 32 en phase d'inclusion ou de suivi
3. Noter que certaines études déjà en phase de validation ou analyse de la base de données sont encore actives bien que les inclusions/suivis soient terminés, les centres restant ouverts pour rapatriement d'échantillons, ou gel de base à venir.

Recherches phares en 2014

GUERANDE (Pr Vincent GAJDOS, Antoine Béclère, PHRC national 2011).

Essai randomisé contrôlé multicentrique en double insu dont l'objectif était 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 .

Effectif attendu : 800 enfants. 25 Centres d'urgences pédiatriques ont été ouverts, dont 14 en province.

Au terme de la deuxième saison d'épidémie de bronchiolites, et grâce à l'implication de tous, 778 enfants ont été inclus.

Premier patient inclus : 15 octobre 2012

Dernier suivi : 15 mai 2014

Gel de base : 24 septembre 2014

Analyse statistique en cours.

RESPIRADOM (Pr Pierre ESCOURROU, Antoine Béclère, HAO financée par la DGCIS 2011

« Evaluation médico-économique d'un système de télémonitorage au domicile de patients atteints d'un syndrome d'apnées du sommeil. »

Cette étude prospective randomisée sur 201 patients a été menée en collaboration avec l'URC ECO, et entrait dans le cadre d'un projet global multipartenaire coordonné par le réseau MORPHEE.

Premier patient inclus : 16 avril 2013

Dernier suivi : 30 septembre 2014

Gel de base : 4 octobre 2014

Rapport final : Fin avril 2015

Faits marquants en 2014

L'optimisation de l'utilisation de l'eCRF et de la coordination entre les différents métiers en fin de suivi permet de raccourcir de façon très sensible les délais entre le dernier suivi et le gel de base : 4 mois dont la période estivale pour GUERANDE, 4 jours pour RESPIRADOM !

Dossiers prioritaires en 2014

DÉVELOPPEMENT DES ÉTUDES INTERNATIONALES :

- Mise en place entre mai et juillet 2014 de l'étude **ABIRA** (Pr X. MARIETTE) dans une vingtaine de centres français, financée par IMI dans le cadre du projet ABIRISK : *« IMMunogénécité des Anti-TNF-alpha dans la Polyarthrite Rhumatoïde : Facteurs prédictifs et mécanismes (IMMAP) »*
- Instruction de deux essais thérapeutiques prospectifs à promotion AP-HP internationale, financés par le PHRC 2013 :

  KAWAKINRA : *« A phase IIa multicenter trial to assess the efficacy, and safety of Anakinra in patients with intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease »*, Pr I. KONE-PAUT

  TRANSMET : *« Curative potential of liver transplantation in patients with definitively unresectable colorectal liver metastases (CLM) treated by chemotherapy: a prospective multicentric randomized trial », Pr R. ADAM*

OBTENTION DE PROMOTION AP-HP HORS APPELS D'OFFRE

9 accords de promotion hors appel d'offre ont été obtenus en 2014, dont 4 études autorisées et 2 soumises en attente d'autorisation cette même année. Seules 3 études restaient en instruction. Pour exemple, 3 des plus avancées :

DRAP : *« Traitement des patients atteints de la maladie de Crigler-Najjar par photothérapie avec un nouveau dispositif de photothérapie associant des fibres optiques tissées et de la lumière bleue fournie par des LED : Preuve de Concept »*, Pr V. GAJDOS.

DEPOSA : *« Dépistage des aneuploïdies fœtales (21, 18 et 13) par analyse de l'ADN fœtal circulant : Etude pilote en population générale et dans une population de patientes enceintes après assistance médicale à la procréation »*, Pr A. BENACHI, en partenariat avec les laboratoires CERBA. L'inclusion de 1000 patientes est prévue.

MODHEP1 : *« Modulation pneumatique réversible du diamètre de la veine porte après hépatectomie majeure sur foie non cirrhotique chez l'homme. Etude de phase I / II »*, Dr E. VIBERT, Etude de première utilisation chez l'homme d'un anneau développé en partenariat avec le Dr VIBERT et la Société MID, ayant pour objectif de moduler la pression dans la veine porte.

PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2014

Ci-dessous, une sélection de publications particulièrement significatives :

AMC, AOM 10181
Mutations in CNTNAP1 and ADCY6 are responsible for severe arthrogryposis multiplex congenita with axoglial defects.
Laquérriere A1, Maluenda J, Camus A, Fontenas L, Dieterich K, Nolent F, Zhou J, Monnier N, Latour P, Gentil D, Héron D, Desguerres I, Landrieu P, Beneteau C, Delaporte B, Bellesme C, Baumann C, Capri Y, Goldenberg A, Lyonnet S, Bonneau D, Estournet B, Quijano-Roy S, Francannet C, Odent S, Saint-Frison MH,Sigaudy S, Figarella-Branger D, Gelot A, Mussini JM, Lacroix C, Drouin-Garraud V, Malinge MC, Attié-Bitach T, Bessieres B, Bonniere M, Encha-Razavi F,Beaufrère AM, Khung-Savatovsky S, Perez MJ, Vasiljevic A, Mercier S, Roume J, Trestard L, Saugier-Veber P, Cordier MP, Layet V, Legendre M, Vigouroux-Castera A, Lunardi J, Bayes M, Jouk PS, Rigonnot L, Granier M, Sternberg D, Warszawski J, Gut I, Gonzales M, Tawk M, **Melki J**.
Hum Mol Genet. 2014 May 1;23(9):2279-89.

AMC, AOM 10181
The neuronal endopeptidase ECEL1 is associated with a distinct form of recessive distalarthrogryposis.
Dieterich K, Quijano-Roy S, Monnier N, Zhou J, Fauré J, Smirnow DA, Carlier R, Laroche C, Marcorelles P, Mercier S, Mégarbané A, Odent S, Romero N, Sternberg D, Marty I, Estournet B, Jouk PS, **Melki J**, Lunardi J.
Hum Mol Genet. 2013 Apr 15;22(8):1483-92.

JOQUER, AOM 07065
Effects of Hydroxychloroquine on Symptomatic Improvement in Primary Sjögren Syndrome. The JOQUER Randomized Clinical Trial.
Gottenberg JE, Ravaud P, Puéchal X, Le Guern V, Sibilia J, Goeb V, Larroche C, Dubost JJ, Rist S, Saraux A, Devauchelle-Pensec V, Morel J, Hayem G, Hatron P, Perdriger A, Sene D, Zarnitsky C, **Batouche D**, Furlan V, Benessiano J, Perrodeau E, Seror R, Mariette X.
JAMA. 2014;312(3):249-258.

KPATH, CRC 08007
Complete nucleotide sequence of the first KPC-2- and SHV-12-encoding IncX plasmid, pKpS90, from Klebsiella pneumoniae.
Kassis-Chikhani N, Frangeul L, Drieux L, Sengelin C, Jarlier V, Brisse S, Arlet G, Decré D.
Antimicrob Agents Chemother. 2013 Jan;57(1):618-20.

METADAP, AOM 06022
Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and 6-month antidepressant remission in depressed Caucasian patients.
Colle R, Gressier F, Verstuyft C, Deflesselle E, Lépine JP, Ferreri F, Hardy P, Guilloux JP, Petit AC, Fève B, Falissard B, Becquemont L, **Corruble E**.
J Affect Disord. 2015 Apr 1;175:233-40.

METADAP, AOM 06022
Menopausal status could modulate the association between 5-HTTLPR and antidepressant efficacy in depressed women: a pilot study.
Gressier F, Verstuyft C, Hardy P, Becquemont L, **Corruble E.**
Arch Womens Ment Health. 2014 Dec;17(6):569-73.

PERCING, AOR 05039
[Using an ovarian drilling by hydrolaparoscopy or recombinant follicle stimulating hormone plus**metformin** to treat polycystic ovary syndrome: Why a randomized controlled trial fail?]
Fernandez H, Cedrin-Durnerin I, Gallot V, Rongieres C, Watrelot A, Mayenga-Mankezi JM, **Arnoux A**.
J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2015 Jan 21.

PROPILS, AOM 12
Interest of preoperative immunonutrition in liver resection for cancer: study protocol of the PROPILS trial, a multicenter randomized controlled phase IV trial.
Ciacio O, Voron T, Pittau G, Lewin M, Vibert E, Adam R, Sa Cunha A, Cherqui D, Schielke A, Soubrane O, Scatton O, Salloum C, Azoulay D, Benoist S, Goyer P, Vaillant JC, Hannoun L, Boleslawski E, **Agostini H**, Samuel D, **Castaing D**.
BMC Cancer. 2014 Dec 18;14:980.

RIHTA, AOR 05049
Alcohol withdrawal alleviates adipose tissue inflammation in patients with alcoholic liver disease.
Voican CS, Njiké-Nakseu M, Boujedidi H, Barri-Ova N, Bouchet-Delbos L, **Agostini H**, Maitre S, Prévot S, Cassard-Doulcier AM, Naveau S, **Perlemuter G.**
Liver Int. 2015 Mar;35(3):967-78.

Action DIRC/GIRCI
Impact of low preprocedural transvalvular gradient on cardiovascular mortality following TAVI: an analysis from the FRANCE 2 registry.
Amabile N, Agostini H, Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, Leprince P, Leguerrier A, Lievre M, Prat A, Teiger E, Laskar M, **Caussin C**.
EuroIntervention. 2014 Nov;10(7):842-9.

DRCD-URC Hôpital universitaire Robert Debré

Responsable : Pr Corinne ALBERTI
Adjointe : Dr Sophie GUILMIN-CREPON
Localisation : Hôpital Robert Debré

Hôpitaux AP-HP rattachés Hôpital Robert Debré

PRÉSENTATION DE L'URC

L'URC est composée d'une équipe de 27 personnes, dont :

- Equipe coordination / méthodologie : 4 ETP (1 PU-PH, 1 MCU-PH, 1 PH, 1 CCA, 1 ingénieur recherche) ;
- Equipe recherche : 1,6 ETP (1 anthropologue, 1 PH attaché) et 2 internes ;
- Equipe technico-réglementaire : 9 ETP (2 coordonnateurs d'études cliniques [CEC], 7 attachés de recherche clinique et techniciens d'études cliniques [ARC / TEC] mutualisés sur l'URC) ;
- Une Equipe biométrie : 7,9 ETP (1 bio-informaticien, 4 data manager, 3 biostatisticiens) ;
- Gestion / Secrétariat : 1 ETP.

Pr. C. ALBERTI

Coordination Méthodologie	S. GUILMIN-CREPON Praticien Hospitalier	R. BOULKEDID Q Ingénieur Recherche	S. GOTTOT MCU-PH C. AUPIAS CCA
Secrétariat Gestion	**Technico Réglementaire**	**Biométrie**	**Recherche**
A. CAZORLA F	CEC T. KOLTA CT A. YACOUBI S	Biostatisticiens P. BOIZEAU N D. MOHAMED J. SCHROEDT	Socio-anthropologues M. TEIXEIRA C. PICOT-NGO
Cellule administrative Groupe Hospitalier S. LUZHA V. CAVORY M. NOYON F. GOVINDIN Y.M. MAMAVI	ARC / TEC T. RILCY A S. ARGUES P C. GRAMONDI K. JACQUEZ J. JOUAN S. LAVAL M. YANAT	Bio informaticien E Designer Data managers H. LAOUAMRI B. ANDRISS C P. COSTE E. FELIOT J. HAIGNERE	Praticien Attaché H. MELLERIO Etudiants Interne Santé Publique Interne Pharmacie Thèses Masters

Référents : Qualité - Audit - PharmacoVigilance - Formation - Cleanweb - Clinical Trials - Nomming - Silex

LE MOT DU RESPONSABLE DE L'URC

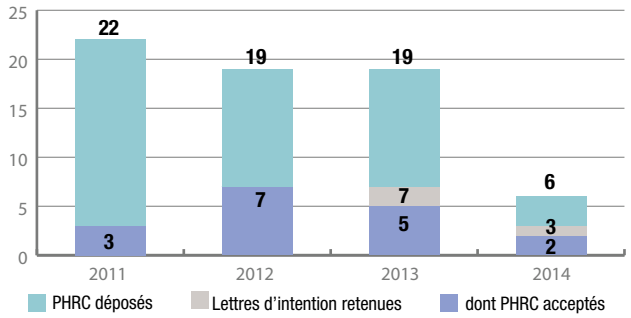
En 2014, l'URC a poursuivi la mise à disposition des moyens nécessaires aux investigateurs pour la conception, la mise en œuvre, l'analyse et la valorisation de leurs projets ainsi que la sensibilisation des acteurs de l'hôpital à la recherche clinique. Ceci par une présence auprès des cliniciens du GH, mais également en collaborant avec d'autres structures hospitalières participant notamment au GIRCI. De plus, l'URC de Robert Debré soutient activement la recherche clinique menée au sein du DHU PROTECT labellisé en 2012.

L'environnement méthodologique de l'URC est renforcé par la présence d'un CIC pédiatrique (CIC1426) avec deux composantes que sont le CIC-P plurithématique et le CIC-EC épidémiologie clinique, ainsi que d'une équipe de recherche orientée sur la méthodologie des recherches en populations vulnérables (ECEVE UMR 1123). Ceci permet d'avoir une réflexion méthodologique sur les spécificités de la recherche en pédiatrie avec des axes de recherche développés autour des questions réglementaires, des circuits pharmaceutiques, de l'évaluation qualitative socio-culturelle, de l'étude des pratiques pour un objectif d'amélioration de la qualité des soins.

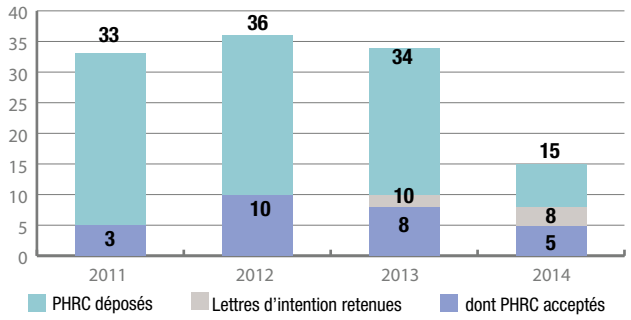
Riche de la diversité de ses membres, l'équipe relève les défis du soutien adapté aux investigateurs des équipes de pédiatrie, de la structuration et de la participation à l'enseignement auprès des étudiants et des cliniciens, de la valorisation de la recherche en pédiatrie et de la démarche active d'amélioration de la qualité de la recherche et des soins.

Chiffres clefs

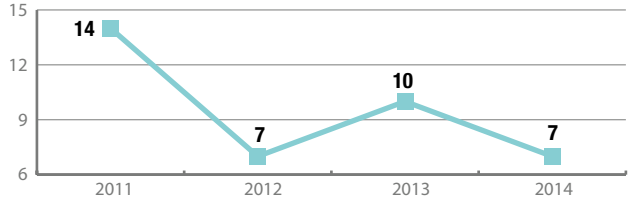
Evolution du nombre de PHRC déposés et acceptés



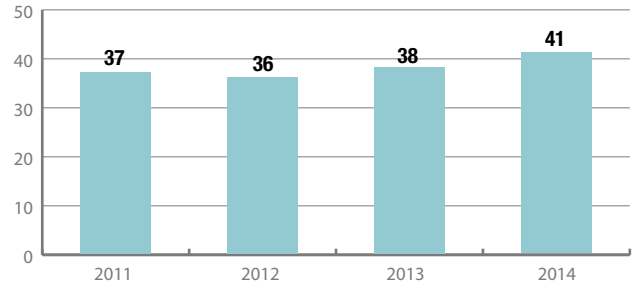
Nombre de projets déposés et acceptés (tout appels à projets confondus)



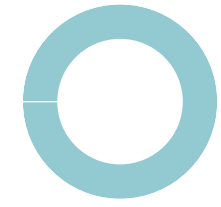
Nombre d'études nouvelles dans l'année



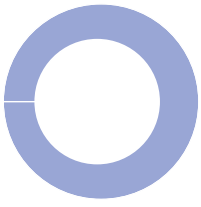
Evolution du nombre d'études en cours durant l'année



Nombre d'études suivies par l'URC, tous promoteurs confondus, en cours en 2014



Etudes en cours en 2014 : **41**
dont à promotion (ou gestion) AP-HP : **41**

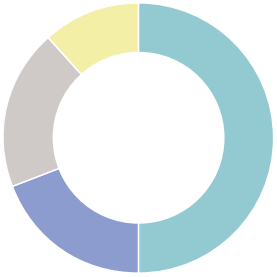


Etudes en cours en 2014 : **41**
dont phase I/II : **0**

Etudes en cours en 2014 : **41**
dont multicentriques : **22**

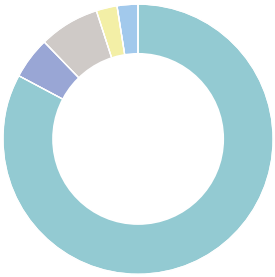
Etudes en cours en 2014 : **41**
dont recherches biomédicales : **26**
dont recherches en soins courants : **0**
dont recherches non interventionnelles : **15**

Etudes en cours en 2014 en recherche biomédicale (RBM)



Etudes RBM en cours en 2014 : **41**
dont risque A : **13**
dont risque B : **5**
dont risque C : **5**
dont risque D : **3**

Nombre d'études en cours en 2014 par thématique principale de recherche

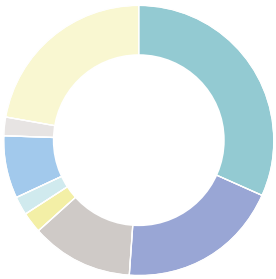


Pédiatrie **34**
Cancérologie / Hématologie **2**
Qualité des soins **3**
Microbiologie / infectieux **1**
Réanimation **1**

* 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 2014 : 329

Nombre de projets par type de financement



PHRC national **13**
PHRC régional **8**
CRC **5**
STIC **1**
PHRI **1**
PREPS **3**
APHP-Médecines complémentaires **1**
Hors appels d'offre (promotion AP-HP) **9**

Recherches phares en 2014

TRANSAD (PREPS 2013 – Dr S.GOTTOT) : Ce projet a pour objectif d'identifier les pratiques consensuelles et communes à différentes maladies chroniques choisies pour leur diversité sur le plan clinique, organisationnel et de leur représentation sociale, optimisant le passage selon les points de vue des patients, de leurs familles, des soignants. Il entre dans le cadre d'un des axes phare de l'unité, sur la transition de la pédiatrie à la médecine pour adultes chez les patients suivis pour pathologie chronique. La première phase consistant à l'analyse d'entretiens soignants et patient/parents est en cours de finalisation.

FORUM (PHRC K 2013 – Pr JH.DALLE) : Ce projet est une étude de phase III prospective, ouverte, randomisée, multicentrique, contrôlée pour le traitement et l'optimisation du traitement des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) avec une indication d'allogreffe de cellules souches hématopoïetiques (allo-CSH). Il associe la plupart des centres labellisés pour la pratique de la greffe de CSH en pédiatrie. La promotion, autrichienne, est assurée par l'AP-HP pour la France.

RECOGAMEA (PHRC Rég 2013 – Dr M.ASCH) : Essai randomisé contrôlé évaluant l'impact à moyen terme de la remédiation cognitive sur le retentissement clinique de flexibilité cognitive présentée par les jeunes patients anorexiques. Il s'agit de l'une des premières évaluation de ces pratiques dans le cadre de cette pathologie complexe.

D-FI (PHRC Rég 2012 – Dr F.ANGOULVANT) : Cette étude prend place dans un projet d'amélioration de l'éducation thérapeutique pour la diminution du recours aux urgences pédiatriques dans le cadre de la fièvre de l'enfant. L'objectif est la création puis la validation d'un questionnaire d'évaluation des connaissances, savoir-être, savoir faire des familles concernant la fièvre de l'enfant. La première phase, qualitative, centrée sur une évaluation anthropologique des perceptions de la fièvre par les famille a été réalisée cette année.

Faits marquants en 2014

- L'URC de Robert Debré poursuit son implication dans l'accompagnement des investigateurs dans les projets de recherche clinique qu'ils souhaitent mener. Ceci se fait grâce à une équipe consolidée et une collaboration active avec les autres unités rattachées à l'URC : le module épidémiologique du CIC 1426, l'équipe recherche ECEVE UMR 1123, la plateforme F-CRIN PARTNERS.
- Certains des axes de recherche spécifique à l'équipe ont été particulièrement développés cette année : la recherche orientée sur la thématique de la transition, en collaboration avec l'équipe transversale de médecine de l'adolescent de Robert Debré, Dr JACQUIN, par la conception et la mise en œuvre d'un projet multidisciplinaire impliquant méthodologie de recherche, validation d'outils et de questionnaires, sciences cliniques et sciences humaines et sociales ; la recherche orientée sur les parcours de soins et les indicateurs, avec la préparation de plusieurs projets dans le cadre du PREPS, dont la mise en œuvre est prévue en 2015.
- L'URC s'est associée à l'organisation de la journée de la recherche de l'hôpital Robert Debré en décembre 2014, en partenariat avec le DHU PROTECT, pour promouvoir les activités de recherches fondamentale et clinique au sein de l'établissement.
- Participation au déploiement des outils de gestion communs au DRCD Siège et URC, en tant qu'URC pilote pour la mise en œuvre de l'application de gestion documentaire.

Collaborations

DANS LE CADRE DU GIRCI :

- L'URC de Robert Debré a élaboré la méthodologie et encadre l'étude URGO (PREPS 2012) menée par le Pr A. FAUCONNIER, chef du service d'obstétrique de l'hôpital de Poissy-Saint Germain en Laye. Cette étude consiste en la définition et la validation d'indicateurs d'activité et de qualité des soins en vue de la création d'un réseau sentinelle pour les urgences gynécologiques. La première phase DELPHI pour sélection des indicateurs a été finalisée en 2014.

DANS LE CADRE DE F-CRIN :

- Développement d'un référentiel de gestion des risques en recherche clinique, en collaboration avec le réseau F-CRIN.

Dossiers prioritaires en 2015

PROJETS PHARES À VENIR :

Nous pouvons citer, parmi d'autres, quelques projets en cours d'instruction qui doivent démarrer en 2015 :

- PRECAPED (PREPS 2014 – Pr JC.CAREL) : Projet collaboratif entre les équipes de l'hôpital Robert Debré, cliniciens et URC, et de l'URC-ECO ; il vise à évaluer l'influence de la précarité sur l'efficience de la prise en charge hospitalière en pédiatrie.
- GANCIMVEAR (PHRC Reg 2014 – Dr N.TEISSIER) et METHACAN (PHRC Reg 2014 – Dr E.PEYRET) : Ayant pour objet l'évaluation de traitements médicamenteux dans de nouvelles indications en pédiatrie. Le premier projet concerne l'effet du Gancyclovir sur la perte auditive et la fonction vestibulaire chez des enfants ayant présenté une infection congénitale par le CMV ; le second projet concerne l'effet du méthylphénidate sur la consommation de cannabis chez des jeunes consommateurs et diagnostiqués hyperactifs.

SOUTIEN AUX CLINICIENS :

- Réunions méthodologiques d'équipe avec les cliniciens en amont des appels d'offres.
- Réunions régulières de pilotage des projets pour le suivi des inclusions et des EI-EIG.
- Animation de la formation à la recherche clinique sur le GH, par l'intermédiaire de séminaires trimestriels à l'attention des investigateurs.

DÉMARCHE QUALITÉ :

- Incrémentation et mise à jour des procédures, en particulier relatives à l'activité de biométrie.

Poursuite de la gestion des non conformités dans le cadre des recherches : utilisation du logiciel SolAQ en pratique courante. Poursuite de la participation aux projets de développement d'outils documentaires communs entre URC et Siège au sein du DRCD, utilisation de l'interface ennov en pratique courante.

GESTION D'ÉQUIPE :

- Poursuite de la professionnalisation de la gestion d'équipe par l'amélioration des outils de pilotage et le renforcement des procédures internes.
- Amélioration de la visibilité des actions de l'URC par la mise à jour du site internet.

FORMATION / ENSEIGNEMENT :

- Accueil de stagiaires validant des formations universitaires ou professionnalisantes (biométrie, ARC/TEC).

PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2014

Ci-dessous, une sélection de 10 publications particulièrement significatives de l'année 2014 : (en choisir 10, et en mettre 1 ou 2 en exergue)

1. **Munck A, Kheniche A, Alberti C, Hubert D, Martine RG, Nove-Josserand R, Pin I, Bremont F, Chiron R, Couderc L, Dalphin ML, Darviot E, Delaisi B, Dominique S, Durieu I, Fanton A, Fayon M, Gérardin M, Giniès JL, Giraut C, Grenet D, Guillot M, Huet F, Le Bourgeois M, Murris-Epin M, Ramel S, Sardet A, Sermet-Gaudelus I, Varaigne F, Wanin S, Weiss L, Hurtaud MF. Central venous thrombosis and thrombophilia in cystic fibrosis: A prospective study. J Cyst Fibros. 2015 Jan;14(1):97-103.**
2. **Kaguelidou F, Amiel P, Gaultier C, Alberti C. Improving recruitment in pediatric clinical research: a strategy to consider. J Clin Epidemiol. 2014 Jul;67(7):841-2.**
3. Alberti C, Boulkedid R. Describing ICU data with tables. Intensive Care Med. 2014 May;40(5):667-73.
4. Biran V, Phan Duy A, Decobert F, Bednarek N, Alberti C, Baud O. Is melatonin ready to be used in preterm infants as a neuroprotectant? Dev Med Child Neurol. 2014 Aug;56(8):717-23.
5. Le Jeannic A, Quelen C, Alberti C, Durand-Zaleski I; CompaRec Investigators. Comparison of two data collection processes in clinical studies: electronic and paper case report forms. BMC Med Res Methodol. 2014 Jan 17;14:7.
6. Sartor A, Arthurs O, Alberti C, Belarbi N, Tilea B, Boizeau P, Oury JF, Elmaleh-Berges M, Gressens P, Sebag G, Alison M. Apparent diffusion coefficient measurements of the fetal brain during the third trimester of pregnancy: how reliable are they in clinical practice? Prenat Diagn. 2014 Apr;34(4):357-66.
7. Mellerio H, Alberti C, Labèguerie M, Andriss B, Savoye E, Lassalle M, Jacquelinet C, Loirat C; French Working Group on the Long-Term Outcome of Transplanted Children. Adult social and professional outcomes of pediatric renal transplant recipients. Transplantation. 2014 Jan 27;97(2):196-205.
8. Guéry B, Alberti C, Servais A, Harrami E, Bererhi L, Zins B, Touam M, Joly D. Hemodialysis without systemic anticoagulation: a prospective randomized trial to evaluate 3 strategies in patients at risk of bleeding. PLoS One. 2014 May 13;9(5):e97187.

DRCD-URC Hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis

Responsable : Pr Vincent Lévy
Adjointe : Dr Coralie BLOCH-QUEYRAT
Localisation : Hôpital Avicenne

Hôpitaux AP-HP rattachés
> Avicenne
> Jean Verdier
> René Muret

PRÉSENTATION DE L'URC

La Structuration de l'URC du Groupe hospitalier (GH) se poursuit. De nouveaux locaux ont été attribués, situés à l'entrée de l'hôpital, dans le bâtiment de l'EFS. Ces locaux, plus vastes, sont encore transitoires et devaient s'agrandir courant 2015, avec l'accueil de personnel ARCs/TECs disséminés dans les services du Groupe Hospitalier.

Moyens humains

L'équipe de l'URC est à présent constituée. Le recrutement principal a été celui de Mme Sabine Helfen, Coordinatrice d'Etudes Cliniques, venant de l'URC Necker/Cochin. Les moyens humains actuels sont les suivants :

Personnel Médical :
- 1 PU-PH, coordonnateur : Pr. Vincent LEVY ;
- 1 PH : Dr Coralie BLOCH-QUEYRAT

Personnels non médicaux :
- 1 Coordinatrice d'Etude Clinique, Mme Sabine Helfen (Chef de projet en 2015)
- 1 Data Manager, M. Didier ANDRE ;
- 1 Biostatisticien, M. Marouane BOUBAYA ;
- 1 Coordinatrice d'études cliniques, Mme Nacira DHARGAL , recrutée au 1er mars 2012 ;
- 1 secrétaire, Mme Bénédicte PATIER ;
- 1 ARC sur financement PHRC
- 1 ARC sur financement CRC

Par ailleurs, 4 stagiaires infirmiers anesthésistes en formation ont été encadrés en collaboration avec le CRC, ainsi qu'une stagiaire biostatisticienne.

Organisation

L'URC est en 2014 une structure de taille réduite, dans laquelle les interactions directes entre les différents membres sont aisées et rendues possibles par l'unicité de lieu.

Une réunion bi-mensuelle est organisée à laquelle participe l'ensemble des membres et au cours de laquelle sont définis les priorités, les comptes rendus et l'organisation des réunions de travail avec les investigateurs, les industriels et les enseignants chercheurs.

Afin de faciliter les interactions, ces réunions sont maintenant communes avec le Centre de recherche clinique (CRC) depuis son ouverture en décembre 2014.

Eléments financiers

En collaboration avec la direction du GH, un circuit permettant l'affectation des financements d'ARC et de TEC des essais cliniques industriels à l'URC a été mis en place et est opérationnel. Cette organisation permet déjà le recrutement de personnel de recherche clinique et la mutualisation des moyens.

Activités

Création/ gestion de base 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).

Par ailleurs, le serveur NAS est désormais opérationnel et permet la mise en commun des données de l'URC de façon sécurisée (base projets, documentation).Le serveur est localisé dans les locaux du service informatique de l'hôpital.

Analyses Statistiques

Les projets couvrent un très large spectre de disciplines médicales et scientifiques, allant de l'hématologie à la psychiatrie. XXX études ont bénéficié d'une analyse statistique de l'URC en 2013, et XXX projets ont été encadrés sur le plan biostatistique (calcul d'effectifs en particulier).

Soutien méthodologique

L'activité de soutien méthodologique a bénéficié à la très grande majorité des services de l'hôpital.

L'hématologie, la gastro-entérologie et les maladies infectieuses, la cancérologie, l'ophtalmologie, la médecine interne, la gériatrie, la pneumologie, l'hépatologie, la rhumatologie, la radiologie, et en fin d'année la cardiologie.

Une ARC sur financement CRC est par ailleurs encadré par l'URC et supervise 14 études en Hématologie et 3 en Oncologie

A ce jour 30 études sont prises en charge par l'URC, dont une dizaine dans le domaine des hémopathies malignes. Les autres principales thématiques sont l'ophtalmologie, la gastro-entérologie, et les maladies infectieuses.

Chiffres clefs

Evolution du nombre de PHRC déposés et retenus :

	2011	2012	2013	2013
Déposés	-	3	13	13
Acceptés	-	1	1	4

PHRC déposés en 2014

13 PHRC ont été déposés dans le cadre de l'appel à projets 2014
- 4 au PHRC National
- 4 au PHRC Cancer dont 1 PHRC Translationnel
- 5 au PHRC Inter-régional

4 projets ont été acceptés

Autres projets

- Participation au dépôt dans le cadre de l'appel d'offre H2020 du projet « Multi integrative models in sarcoid granulomatosis », avec la participation du service de pneumologie (Pr VALEYRE)
- Dépôt dans le cadre de l'appel à projet « constitution de cohorte » de RaDiCO (cohorte maladie rare) par le Dr C. BLOCH QUEYRAT sur le thème « Le syndrome Hémophagocytaire LymphoHistiocytaire sporadique de l'adulte et de certaines formes secondaires de l'enfant (HLHs): constitution d'un observatoire de patients et caractérisation physiopathologique et génétique »

Faits marquants en 2014

En terme de personnel, le fait marquant de l'année 2014 a été le recrutement de Mme Sabine HELFEN en février 2014, initialement en tant que Coordinatrice d'Etudes Cliniques, puis nommée chef de projet en 2015.

COLLABORATIONS

Les collaborations avec les services du Groupe Hospitalier se poursuit, tant sur Avicenne que sur Jean Verdier. La collaboration avec le service de Gériatrie a également débuté. Des collaborations extérieures sont également actives avec d'autres investigateurs (Hôpital La Pitié-Salpêtrière par exemple).

La collaboration reste toujours étroite avec l'unité INSERM du Pr. Sylvie CHEVRET (U 1153, Equipe ECSTRA, Hôpital Saint Louis) sur le plan biostatistique.

Le Dr BLOCH QUEYRAT poursuit une collaboration en tant qu'investigatrice principale avec l'institut Imagine (Necker) dans le cadre de la finalisation d'un PHRC portant sur le Syndrome d'activation macrophagique.

DÉMARCHE QUALITÉ

La démarche qualité a débuté en 2014 sous l'impulsion de Mme Sabine HELFEN, avec la participation de l'ensemble des acteurs de l'URC. L'ensemble des procédures devraient être finalisées en 2015 et une aide méthodologique importante a été fournie au CRC pour la mise en place de la démarche qualité de la structure.

FINANCEMENT

Le fléchage du financement des essais industriels a été mis au point en collaboration avec la direction de l'hôpital, avec la mise en place de de RAF opérationnelles. Ce fléchage permet aux investigateurs d'utiliser l'enveloppe « honoraires investigateurs » dans le cadre de la recherche clinique du site.

EN TERMES MÉTHODOLOGIQUE

L'URC s'implique de façon majeure dans la partie méthodologique des essais thérapeutiques portant sur les hémopathies malignes en particulier la LLC (création de base de données, aide à la méthodologie d'essais nationaux).

En dehors de l'aide méthodologique apportée aux Investigateurs du GH, l'URC a débuté une collaboration avec l'unité INSERM U 978 du Dr Nadine VARIN (adaptateurs de signalisation en hématologie), afin d'apporter une expertise dans l'analyses de données biologiques complexes.

FORMATION

l'URC poursuit sa politique de recrutement de stagiaires en 2014, 2 stagiaires ARC et un stagiaire biostatisticien ont été recrutés encadrés. Dans le cadre de la formation à la recherche des élèves infirmiers anesthésistes, 6 stagiaires ont été encadrés en collaboration avec le CRC sur une durée de 4 semaines chacun.

Dossiers prioritaires en 2014

POURSUITE DE LA CONSOLIDATION DE L'URC

L'activité de recherche clinique et le dépôt de plus nombreux projets de recherche devraient permettre l'obtention de budgets pour le recrutement d'ARC/TEC. Une action prioritaire est engagée dans le domaine de la cancérologie afin de soutenir au mieux le développement de la recherche clinique dans ce domaine.

L'obtention de la titularisation de notre data manager est un objectif central dans la structuration de notre équipe.

EXTENSION DES LOCAUX

L'augmentation de l'activité de recherche clinique de l'URC nécessite une extension des locaux de l'URC. De nouveaux travaux devraient débuter en 2015 et permettre l'accueil de personnels supplémentaires, ainsi qu'une amélioration des conditions de travail.

L'obtention, par le responsable de l'URC, de la dotation « Centre de Recherche Clinique » (appel d'offre DGOS 2011) a permis l'ouverture mi avril 2014 du CRC. Il s'agit d'un hôpital de jour de recherche clinique d'une surface de 160 m^2, disposant de 3 lits d'hôpital de jour.

Certaines activités comportant des intervenants des 2 structures URC et CRC sont ainsi mutualisées, des essais cliniques étant par exemple pris en charge pour toute la partie montage de projet et suivi par l'URC, la réalisation clinique étant fait au CRC.

STRUCTURATION DE LA RECHERCHE CLINIQUE EN GERIATRIE

L'hôpital René Muret a obtenu la labellisation et le financement d'une Unité de coordination en oncogériatrie par l'INCa (Dr G. SEBBANE). Plusieurs études en collaboration avec les médecins gériatres ont débutées (Dr SEBBANE, Dr PAMOUDJIAN).

AUTRES ACTIONS PREVUES

- Mise en place du contrat unique en collaboration avec la direction du Groupe Hospitalier.
- Mise en place de séminaires de formations internes pour les personnels de l'URC.
- Mise en place d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) et formation à l'EPP.

CRÉATION D'UNE BASE PROJET

La base projet de l'URC est en cours de création sous la responsabilité du data manager (M. Didier ANDRE).

PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2014

Cornet E, Delmer A, Feugier P, Garnache-Ottou F, Ghez D, Leblond V, Levy V, Maloisel F, Re D, Zini JM, Troussard X; French Society of Haematology. Recommendations of the SFH (French Society of Haematology) for the diagnosis, treatment and follow-up of hairy cell leukaemia. Ann Hematol. 2014 Dec;93(12):1977-83.

Baillard C, Depret F, Levy V, Boubaya M, Beloucif S. Incidence and prediction of inadequate preoxygenation before induction of anaesthesia. Ann Fr Anesth Reanim. 2014 Apr;33(4).

de Boysson H, Zuber M, Naggara O, Neau JP, Gray F, Bousser MG, Crassard I, Touzé E, Couraud PO, Kerschen P, Oppenheim C, Detante O, Faivre A, Gaillard N, Arquizan C, Bienvenu B, Néel A, Guillevin L, Pagnoux C; French Vasculitis Study Group and the French NeuroVascular Society. Primary angiitis of the central nervous system: description of the first fifty-two adults enrolled in the French cohort of patients with primary vasculitis of the central nervous system. Arthritis Rheumatol. 2014 May;66(5):1315-26

Soussan M, Orlhac F, Boubaya M, Zelek L, Ziol M, Eder V, Buvat I. Relationship between tumor heterogeneity measured on FDG-PET/CT and pathological prognostic factors in invasive breast cancer. PLoS One. 2014 Apr 10;9(4)

Aparicio T, Schischmanoff O, Poupardin C, Mary F, Soufir N, Barrat C, Bellaiche G, Boubaya M, Choudat L, Cucherousset J, DesGuetz G, Wind P, Benamouzig R. High prevalence of deficient mismatch repair phenotype and the V600E BRAF mutation in elderly patients with colorectal cancer. J Geriatr Oncol. 2014 Oct 1;5(4):384-8.

Saidenberg-Kermanac'h N, Semerano L, Nunes H, Sadoun D, Guillot X, Boubaya M, Naggara N, Valeyre D, Boissier MC. Bone fragility in sarcoidosis and relationships with calcium metabolism disorders: a cross sectional study on 142 patients. Arthritis Res Ther. 2014 Mar 24;16(2)

Bouchoucha M, Hejnar M, Devroede G, Boubaya M, Bon C, Benamouzig R. Patients with irritable bowel syndrome and constipation are more depressed than patients with functional constipation. Dig Liver Dis. 2014 Mar;46(3):213-8.

DRCD-URC URC en économie de la santé (URC Eco)

Responsable : Pr. Isabelle DURAND-ZALESKI
Adjointe : Dr Karine CHEVREUL
Localisation : Hôtel Dieu, 1 place du parvis de Notre Dame, 75004 Paris

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
- > Les Centres de lutte contre le cancer (CLCC)
- > CHS Sainte-Anne
- > Hospices Civils de Lyon (HCL)
- > CHU de Bordeaux
- > CHU de Lille
- > CHU de Nantes
- > CHU de Rennes
- > CHU de Nice
- > CHU de Poitiers
- > CHU de Clermont Ferrand
- > CHU de Brest
- > CHU de Reims
- > CHU de Strasbourg

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, PRME, 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 DE L'URC

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, deux responsables (Pr. DURAND-ZALESKI et Dr Karine CHEVREUL), un corps administratif, 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.

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).

LE MOT DU RESPONSABLE DE L'URC

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.

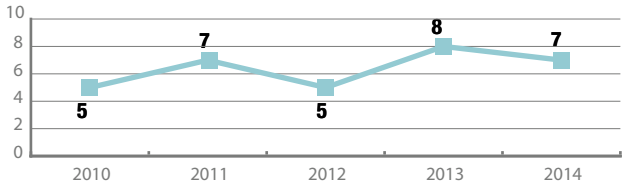
Le travail de l'URC ne se termine pas nécessairement à la fin d'un essai clinique, car les enjeux politiques de la tarification, du remboursement et de la diffusion d'une technologie sont également des sujets de recherche. Cet aspect du travail sur l'offre de soins a conduit l'URC à développer des collaborations internationales, en particulier avec la *London School of Economics*, la *Rand corporation* et l'Observatoire européen des systèmes et des politiques de santé.

En 2013, l'équipe s'est organisée autour de thématiques cliniques (santé mentale, cancer et évaluation des plateformes NGS, maladies chroniques) et transversales (télémédecine, recherche en services de santé, méthodes en évaluation économique). L'URC Eco a participé aux réponses aux appels d'offres nationaux et internationaux.

Chiffres clefs

Evolution du nombre de projets de recherche ministériels retenus (2010-2014)

	2010	2011	2012	2013	2014
PHRC	3	3	3	3	NA
PSTIC - PRME	2	4	2	2	5
PREPS - PHRIP	-	-	-	3	2
Total	**5**	**7**	**5**	**8**	**7**



Nombres de projets déposés et acceptés aux appels d'offres ministériels en 2014

	Lettres d'intention déposées	Lettres d'intention retenues	Projets acceptés
PRME-K	1	1	0
PREPS – PHRIP-PREPS	12	12	7
Total	**13**	**13**	**7**

Projets financés par l'Union européenne :

H2020= projet ENSAT

Faits marquants en 2014

Collaboration avec l'ARS Ile-de-France pour évaluer les projets pilotes de télémédecine financés dans la Région (17 projets).

Collaboration avec l'ARS Limousin pour évaluer le programme d'assistance à domicile des personnes âgées par télémédecine.

Réponses aux appels à projets ministériels PRME, et développement des collaborations avec les établissements hors AP-HP.

L'URC Eco est National Lead Institution de l'Observatoire européen de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), c'est-à-dire référence pour l'analyse du système de soins français.

L'URC Eco collabore avec trois Départements hospitalo-universitaires (DHU) de l'AP-HP : UNITY, PEPSY et A-TVB, ainsi que Labex BioPsy.

Dossiers prioritaires en 2015

Poursuivre les réponses aux appels d'offre PRME, PHRC (avec le retour de l'évaluation économique dans les PHRC) et les appels à projets européens.

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'européen et poursuivent leurs travaux de recherche sur l'utilisation des services de santé dans le domaine de la santé mentale.

PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2014

David U. Himmelstein, Miraya Jun, Reinhard Busse, **Karine Chevreul**, Alexander Geissler, Patrick Jeurissen, Sarah Thomson, **Marie-Amélie Vinet**, Steffie Woolhandler A comparison of hospital administrative costs in eigth Nations : US costs exceed all others by far*Health Affairs*. 2014 September. Vol.33 n°9. 1586-1594

Darlington M, Gueret P, Laissy JP, **Pierucci AF, Maoulida H, Quelen C,** Niarra R, Chatellier G, **Durand-Zaleski I**. *Cost-effectiveness of computed tomography coronary angiography versus conventional invasive coronary angiography.* Eur J Health Econ. 2014 Jul 3.

Chevreul K, Haour G, Lucier S, Harvard S, Laroche ML, Mariette X, Saraux A, **Durand-Zaleski I**, Guillemin F, Fautrel B. *Evolution of direct costs in the first years of rheumatoid arthritis: impact of early versus late biologic initiation--an economic analysis based on the ESPOIR cohort.* PLoS One. 2014 May 8;9(5):e97077.

Chevreul K, Brunn M, Cadier B, Nolte E, **Durand-Zaleski I**. Evaluating structured care for diabetes: can calibration on margins help to avoid overestimation of the benefits? An illustration from French diabetes provider networks using data from the ENTRED Survey. Diabetes Care. 2014 Jul;37(7):1892-9.

Le Jeannic A, Quelen C, Alberti C, **Durand-Zaleski I**; CompaRec Investigators.*Comparison of two data collection processes in clinical studies: electronic and paper case report forms.* BMC Med Res Methodol. 2014 Jan 17;14:7.

Prigent A, Simon S, **Durand-Zaleski I**, Leboyer M, **Chevreul K**.*Quality of life instruments used in mental health research: properties and utilization.* Psychiatry Res. 2014 Jan 30;215(1):1-8.

Chevreul K, Brigham KB, Gandré C, Mouthon L, The Burqol-Rd Research Network. *The economic burden and health-related quality of life associated with systemic sclerosis in France.* Scand J Rheumatol. 2014 Dec 18:1-9.

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 URC et le DRCD-Siège ainsi qu'avec les pharmacies à usage intérieur (PUI) des centres investigateurs et les industriels partenaires ou prestataires.

PRÉSENTATION DE L'URC

Afin d'optimiser la fonctionnalité du département, deux secteurs ont été définis :

- un premier dédié à l'instruction et au suivi des projets
- un second réalisant la gestion technique et logistique des produits expérimentaux pour les recherches en cours de réalisation.

Secteur « instruction et suivi » des projets de recherche :

1. Intervention en amont de la promotion AP-HP

Dans le cadre de l'appel à projet PHRC (national, cancer et interrégional), mais aussi, plus ponctuellement, pour la préparation d'autres appels d'offres (ANR, européens…), dès la rédaction des lettres d'intention, puis pour tous les projets présélectionnés, les 12 URC demandent une évaluation (approximative à ce stade) de la faisabilité et des coûts prévisionnels pharmaceutiques. Cette activité mobilise l'ensemble des personnels du secteur sur près de 2 mois.

Selon une logique similaire, le DEC contribue, sur demande du DRCD, à l'évaluation

> de projets soumis à promotion « hors appel d'offre »,

> de projets soumis à l'appel d'offre institutionnel CRC.

Ainsi, pour l'année 2014 :

> **75** projets ont été évalués dans le cadre de l'AO PHRC (National, INCA et inter régional) et CRC.

> **18** projets ont fait l'objet d'une analyse dans le cadre d'une demande de promotion Hors Appel d'offre

2. Prise en charge des projets promus par l'AP-HP :

Pour chacun des projets soumis par le DRCD, un pharmacien référent est désigné pour mettre en œuvre, avec l'appui d'un chef de projet ou d'un ARC sénior, les étapes suivantes :

> analyse pharmaceutique du protocole : étude de la faisabilité, qualification des produits, définition des besoins qualitatifs et quantitatifs, 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 contrats 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) : 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,

> conception et/ ou validation des documents associés à ce circuit (ordonnances, notices, demandes d'approvisionnements, documents de traçabilité des préparations, dispensations…) en lien avec les acteurs URCs et DRCD,

> organisation de la gestion informatisée des unités de traitement (CleanWeb : CTMS = IWRS) : définition des besoins, analyse des risques et participation aux tests de validation ;

> organisation des interfaces avec les PUI des centres investigateurs.

L'instruction de chaque projet intègre le choix d'une logistique externalisée (sous-traitance) par rapport à une prise en charge interne (médecine de ville, essais internationaux, essais de gros volumes). Le suivi en termes de production / contrôle qualité / approvisionnements des essais gérés en sous-traitance ou directement par un partenaire industriel est assuré par le DEC. En cas de gestion en interne, suivi et coordination sont également les éléments clé permettant de garantir la pérennité des approvisionnements tout au long des essais et d'adapter leur gestion aux évolutions des besoins.

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 :

> commandes, réceptions / conditionnement +/- mise en insu, étiquetage des unités thérapeutiques destinées aux patients ;

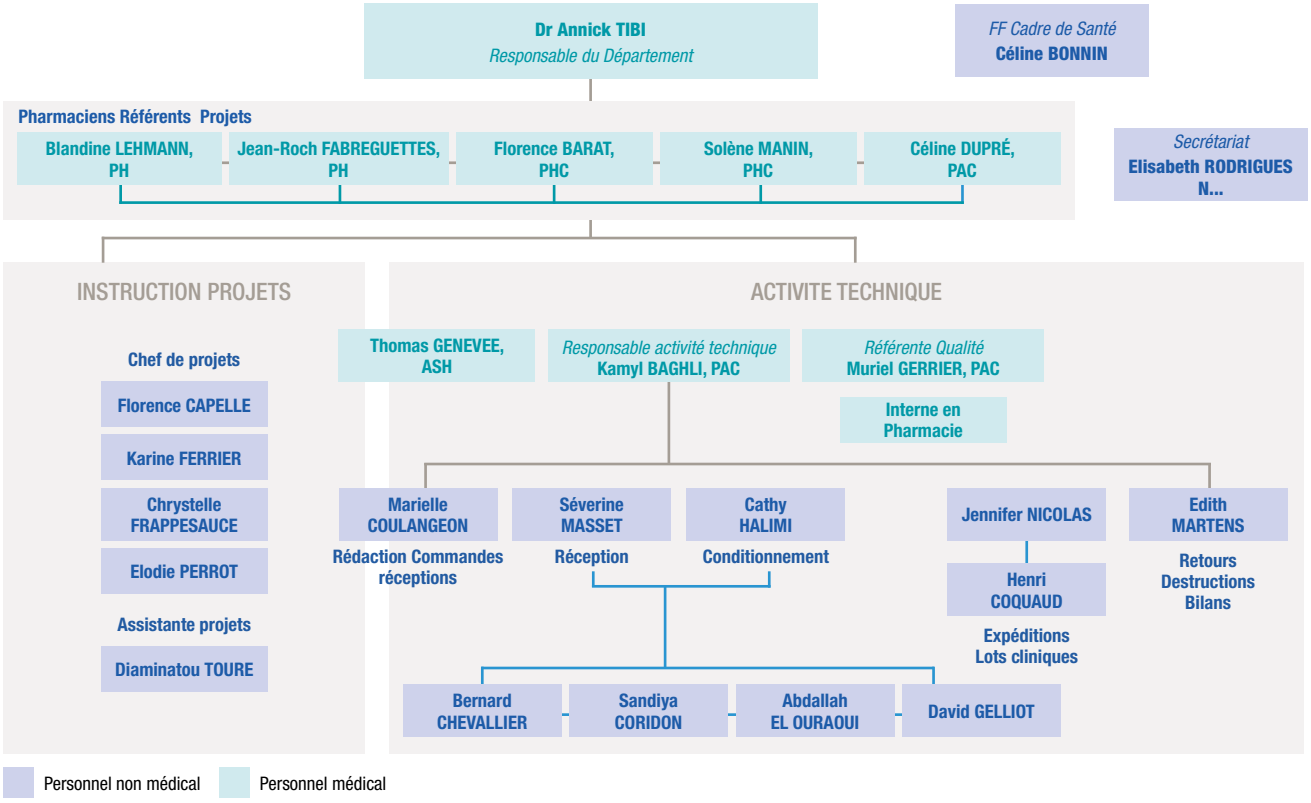
> expédition des unités thérapeutiques, selon les modalités définies pour chaque recherche, vers les hôpitaux de l'AP-HP mais aussi vers les autres établissements de santé participant à ces recherches sur l'ensemble du territoire national ;

> 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.

L'organisation de ce secteur 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 du nombre et/ou de la complexité des projets pris en charge alerte sur les limites atteintes structurellement depuis plusieurs années pour certaines activités techniques, en particulier au regard des contraintes imposées par le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication.



LE MOT DE LA RESPONSABLE DU DEC

Le DEC, du fait de sa mission transversale, n'a aucune maîtrise de la nature, ni du volume de son activité et doit adapter ses objectifs prioritaires à la stratégie globale déclinée par l'institution en matière de recherche clinique. Les enjeux des recherches mais aussi leurs modalités de financement imposent une réactivité et une adaptabilité maximale, alors même que l'activité est complexe et que les référentiels opposables sont de plus en plus rigides et contraignants.

Face à cette situation, des axes de progrès, dans des domaines très variés, nous paraissent essentiels à rappeler :

- sensibilisation des porteurs de projet à la nécessité d'une anticipation accrue : la préparation des appels à projets relève encore, le plus souvent, de l'urgence,
- fluidification des liens contractuels avec les industriels du médicament et du dispositif médical, intégrant la déclinaison des responsabilités pharmaceutiques : l'existence de contrats types reste exceptionnelle,
- gain en souplesse dans la formalisation des procédures d'achat,
- prise en considération des conséquences majeures des prolongations de durée d'inclusion sur les organisations et les coûts pharmaceutiques,
- travaux autour de la qualité et la gestion des risques associés à nos processus, avec une vigilance particulière sur les interfaces fonctionnelles.

Sur le plan des perspectives, nous considérons comme prioritaire :

- la fluidification de la prise en charge des **projets de dimension internationale** : le positionnement de l'AP-HP dans ces projets est très variable et l'étape initiale de contractualisation avec les autres partenaires est fondamentale,
- le renforcement des **liens avec les pharmaciens de PUI en charge des essais cliniques**, dont l'implication est indispensable pour de nombreux essais, en particulier pour des préparations / mises en insu extemporanées,
- l'accompagnement de l'institution dans les évolutions réglementaires en cours par exemple sur le financement des médicaments expérimentaux disponibles commercialement, les médicaments de thérapie innovante…

Chiffres clefs

Les tendances pour 2014 peuvent être résumées de la façon suivante :

- augmentation notable du nombre de nouveaux projets reçus
  - des URC, dans le cadre de la préparation des appels d'offre,
  - du DRCD pour prise en charge,
- importance du nombre de recherches achevées ou arrêtées au cours de l'année,
- une légère diminution du nombre de nouveaux projets débutés,mais de complexité plus grande

avec pour conséquences :

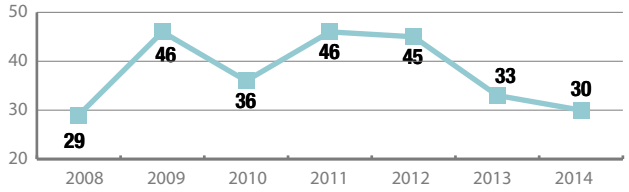
> une importance persistante du nombre d'essais en cours d'instruction,

> une activité technique toujours en progression sur certains paramètres, malgré un recours accru à la sous-traitance.

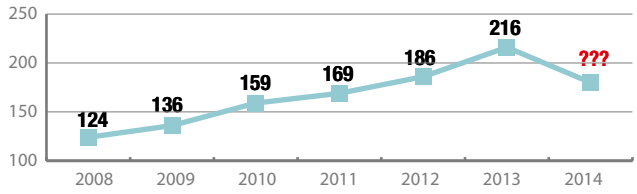
75 nouveaux projets de recherche ont été reçus du DRCD (dont 65 impliquant une participation effective du DEC) et **30** nouveaux essais cliniques impliquant le DEC ont débuté.

Fin 2014, **176** essais sont en cours de réalisation.

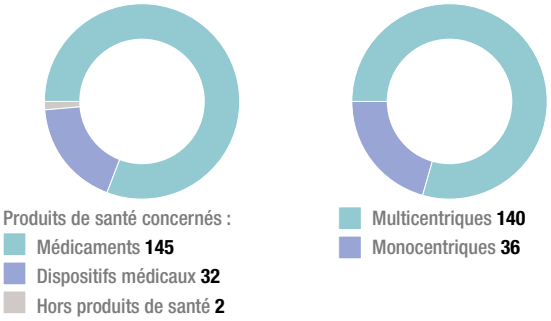
Evolution du nombre d'essais débutés (2008-2014)



Evolution du nombre de projets en cours de réalisation (2008-2014)



Caractérisation des essais en cours de réalisation fin 2014



En termes de contractualisation, ces projets ont fait l'objet, pour l'organisation des approvisionnements, de :

> **21** nouveaux contrats de dons (médicaments ou DMS) et/ou de prêts (équipements) ;

> **15** marchés publics d'achat spécifiques (ou avenants) ;

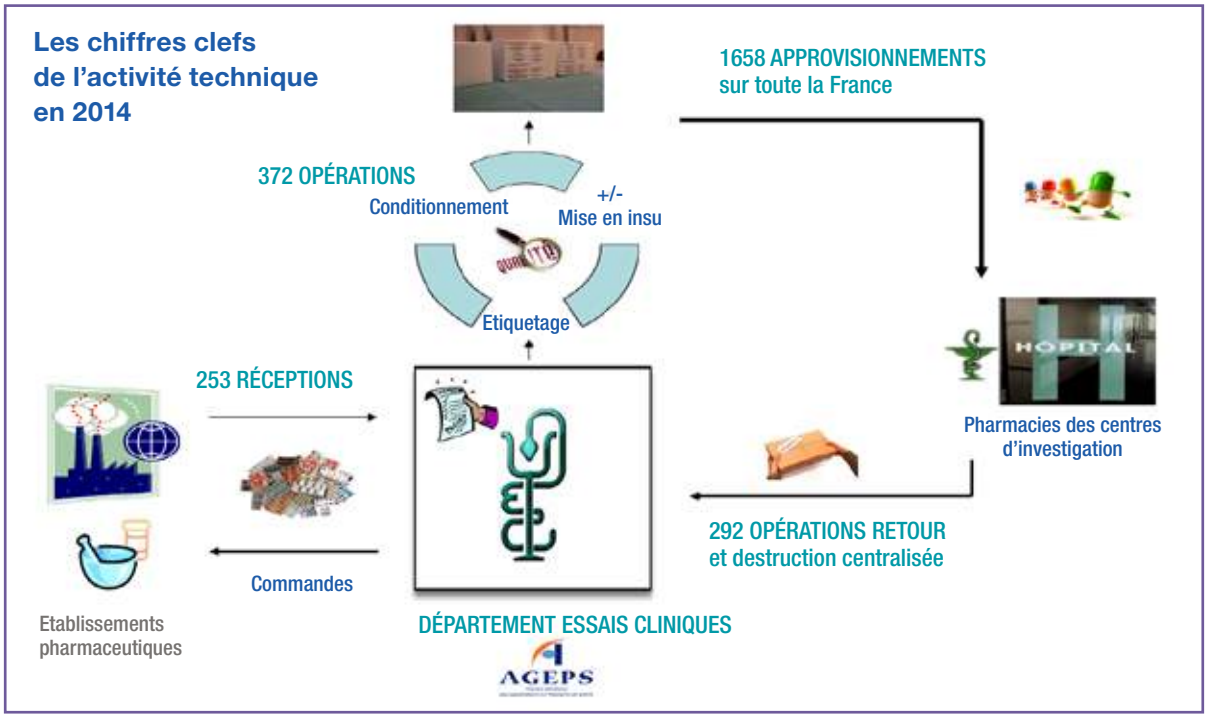
> **9** marchés de sous-traitance (ou avenants).

Parallèlement, **50** « circuits des produits de santé » (auxquels s'ajoutent des documents de traçabilité et bon usage) ont été conçus et validés au cours de l'année.

La prise en charge technique, en interne au DEC, des essais en cours de réalisation a généré une activité encore croissante sur certains secteurs :

- **253** opérations de commandes et réceptions ;
- **372** opérations de conditionnement / étiquetage des produits expérimentaux (mise en aveugle, coffrets patients adaptés...)
- **1658** opérations d'approvisionnement des centres d'investigation sur le territoire national ;
- **292** opérations de récupération des produits non utilisés en fin d'étude et destruction centralisée.

Commande / Réception		Conditionnement		Expédition	Retour	Destruction
nb d'UT	nb d'opération	nb d'UT	nb d'opération	nb d'opération	nb d'opération	nb d'UT
290 315	253	18 906	372	1 658	292	1 049 625



Recherches phares en 2014

Depuis 2012, le département accompagne l'équipe du Pr. D. Klatzmann dans son travail de recherche sur l'utilisation de l'**IL-2 à faible dose dans le traitement de pathologies auto-immunes**. Cet effort s'est poursuivi en 2014, puisque fin décembre 2014, deux essais multicentriques sont en cours de réalisation (**TRANSREG et DFIL2-CHILD**) et deux autres en instruction. L'essai européen **DIABIL-2**, qui devrait débuter au premier semestre 2015, correspond à un challenge particulièrement important, avec des facteurs de complexité à plusieurs niveaux :

- forme d'IL-2 adaptée à l'administration faible dose, développée, spécifiquement pour cet essai, par une start-up n'ayant pas le statut d'établissement pharmaceutique,
- Complexité de l'élaboration du circuit pharmaceutique, non seulement liée à la prise en compte des spécificités des différents états participant, mais également à la méthodologie de l'essai (en double insu, portant sur plusieurs groupes de patients (enfants/adolescents et adultes, 2 régimes de traitement, adaptation de dose en fonction de la surface corporelle…), à une utilisation en ambulatoire, malgré les contraintes de la chaîne du froid, impliquant des « flying nurses » formés à la recherche…

Un nouvel essai en médecine générale de ville, **BECOMEG**, a été lancé au cours de l'année 2014. Retenu au PHRC 2013, il vise à évaluer, en double aveugle contre placebo, l'efficacité et la tolérance d'une corticothérapie orale pour la prise en charge des exacerbations aiguës de BPCO. Les expériences antérieures (BIVIR, BACLOVILLE) nous ont permis de proposer une prise en charge optimisée dans des délais courts, malgré un nombre de patients (1043) et de centres (300) importants.

L' essai **PREMELIP**, ciblant la neuroprotection du grand prématuré en prépartum, en double insu contre placebo, a nécessité le développement et la fabrication d'une solution injectable de mélatonine faiblement dosée. Son instruction est achevée fin 2014 sur les aspects pharmaceutiques et il devrait pouvoir débuter au premier trimestre 2015.

Certains projets, débutés ou poursuivis en 2014, 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…) :

- **ALLOZITHRO :** essai multicentrique en double insu contre placebo, visant à évaluer l'efficacité d'un traitement de deux ans par azithromycine dans la prévention du syndrome de bronchiolite oblitérante au décours de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez 460 patients : l'activité de conditionnement « à façon » de coffrets pré-randomisés correspond à un volume d'activité technique majeur.
- **LORACLOFT :** essai en double insu contre placebo en SAMU/SMUR, trois bras de traitement intégrant quatre médicaments expérimentaux injectables, et des dispositifs médicaux spécifiques. L'un des médicaments est importé et fait l'objet de ruptures de stock récurrentes, un autre a une péremption extrêmement courte ; l'essai a été interrompu en juillet 2014 pour des motifs d'impossibilité d'approvisionnement.
- **LIPS :** essai visant à évaluer, en double insu contre placebo, l'effet du lanréotide sur le ralentissement du déclin de la fonction rénale chez les patients atteints de polykystose rénale autosomique dominante. Ce projet complexe et ambitieux a débuté en 2014 et fait l'objet d'une gestion particulièrement tendue.

Mais aussi **HYFACO** dont le rythme d'inclusion très rapide impose un investissement technique majoré sur une courte période, **FOLOTOX** et **TRANSPHIL** dont les circuits sont complexes, les supports nombreux, la présentation des UT très particulière…

Des recherches portant sur des médicaments radiopharmaceutiques sans AMM, pour examen TEP (**MLAPOCHI, AVILL,…**) ont vu leur instruction s'achever en 2014 et les inclusions devraient pouvoir débuter au premier trimestre 2015.

De façon très positive, l'année 2014 a été celle de la fin des inclusions pour plusieurs essais particulièrement lourds et/ou complexes à accompagner au plan pharmaceutique **(STERNOCAT, EPO-TBI, ASTER, MYACOR,…**).

A l'inverse, nous faut rappeler que des recherches débutées depuis plusieurs années et présentant des lenteurs d'inclusion **(PENTOCLO, NEBIDYS, ANASILPRA, BEZURSO, MUCOCRAV , ANTARCTIC, OREX, STAVAS …)** impactent l'activité pharmaceutique. En effet, toute prolongation significative des durées d'étude impose de revoir non seulement les processus d'approvisionnement (avenants aux contrats / marchés en cours, dans des conditions de négociation difficile) mais aussi de reproduire toutes les opérations de fabrication et/ou mise en forme pour assurer les échanges de stocks sur site en évitant tout risque de rupture de traitement de patients et/ou d'interruption des inclusions dans les recherches concernées.

Les réflexions sur les **Médicaments de thérapies innovantes** ont été denses, et permettent aujourd'hui à l'institution de disposer de trames de conventions à proposer de façon spécifique à chacun des types de structures productrices. Les essais **CSM Ssc, PRISME et Paste ES** restent en cours d'instruction fin 2014

Autres faits marquants en 2014

a) Sur le versant Qualité et gestion des risques : la déclinaison des objectifs qualités 2014 du DEC a conduit à la mise en œuvre d'un certain nombre de mesures :

- Renforcement des actions de **formation aux BPF du personnel technique :**
  - par un organisme extérieur (QUALIBAB)
  - en interne (atelier thématique)
  - un premier CREX
- Création/mises à jour de 8 procédures, 14 documents techniques, 11 fiches emplois
- Rédaction et transmission au DRCD pour aval d'un rapport d'analyse des risques associés aux modalités de transport des médicaments expérimentaux (Température ambiante / chaine du froid)
- **Sous-traitances** pharmaceutiques :
  - réalisation de **3 audits** au niveau de structures de production / contrôle qualité / logistique.
  - Formalisation d'une procédure d'organisation et de suivi des audits intégrant la mise en œuvre d'un suivi annuel des actions correctives

L'inspection réalisée par l'ANSM du 17 au 20 septembre 2013 a mis en évidence des écarts, essentiellement en lien avec un manque de formalisation de certains liens avec le « Promoteur AP-HP». **Fin 2014, ces écarts sont clôturés.**

b) En 2014, 8 essais en double insu nécessitant l'utilisation d'un module de **Gestion informatisée des Unités de Traitement (CTMS)** ont été « mis en production » informatiquement suite à une période de tests et de validation. Ces tests, toujours plus nombreux compte tenu du nombre croissant d'essais nécessitant une gestion informatisé du circuit des unités de traitement, participent à l'augmentation d'activité de notre équipe sur ce périmètre. Parallèlement une optimisation de l'utilisation des e-CRF est en cours.

c) **Au plan des enseignements**, le DEC reste très impliqué dans le développement **de formation aux aspects pharmaceutiques de la recherche clinique :**

> **Formation initiale** (Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques - Université Paris Descartes) :

- 5ème année filière « industrie » : initiation aux aspects éthiques, réglementaires et organisationnels de la recherche clinique ; plan de développement des médicaments.
- Internat - DES de pharmacie hospitalière :
  - « 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 :

- Encadrement pédagogique du DU « analyse et gestion des risques en Santé » (Université Paris Descartes).
- 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 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 URC pour les personnels de recherche de l'institution (séminaires d'accueil des nouveaux arrivants, ateliers du DRCD).
- Première formation des personnels de recherche aux aspects pharmaceutiques des RBM (URC paris Nord, Hôpital Sainte Anne)

Dossiers prioritaires en 2015

PROJETS DE RECHERCHES PARTICULIERS :

Pour l'année 2015 plusieurs projets d'envergure nécessiteront impérativement la participation des PUI pour la mise en insu des médicaments expérimentaux injectables (**EXAFIP, ESBAM, REOVAS, ….**).

D'autres projets retenus au PHRC 2014 seront d'impact majeur sur l'activité du DEC en 2015

METFOVIR : essai en double aveugle contre placebo, visant à évaluer l'efficacité préventive d'un traitement de longue durée par metformine sur la survenue d'un cancer hépatique sur cirrhose VHC. Son volume est hors norme au regard de l'activité du DEC.

SELNAC : essai pilote portent sur un faible nombre de patients mais ayant nécessité la mise en œuvre d'un marché d'importation, le développement d'une formule de placebo dispersible et aromatisée.

SUBNIGAV : essai en double insu versus placebo évaluant la substitution nicotinique en garde à vue sur 1000 sujets, nécessitant, au-delà des contraintes liées à la mise à disposition de patch placebo, une organisation des circuits intégrant des lieux inhabituels (commissariats…).

MORPHAPAIN : essai en double insu versus placebo avec double placebo, réalisé en services d'urgences pédiatriques, nécessitant notamment le développement et la fabrication de deux formes placebo buvables d'antalgiques, la réalisation de documents de bon usage ainsi que la mise en forme en coffrets pré-randomisés, à façon.

COLIVAP : essai en double insu avec double placebo portant sur l'évaluation de la colimycine injectable versus colimycine inhalée chez des patients en réanimation. Il nécessitera des conditionnements en coffrets pré-randomisés complexes et nombreux.

GRAALL-2014 : essai international en oncologie pour lequel la contractualisation est difficile avec plusieurs industriels, et qui nécessite l'organisation de la prise en charge logistique sur l'Europe ainsi que l'anticipation de difficultés liées au non financement par le promoteur de médicaments expérimentaux utilisés dans les conditions ouvrant droit à leur remboursement (traça alternative..).

L'instruction du projet **SHEN**, portant sur un médicament issu de la médecine traditionnelle chinoise et devant se dérouler sur le territoire chinois reste en cours en 2014. Une première visite, en Chine, des structures pharmaceutiques impliquées a eu lieu au premier trimestre 2014. De façon réciproque, le département a accueilli une délégation de médecins et d'industriels chinois sur son site.

Cependant, il faut admettre que notre visibilité sur les projets « phares » de l'année à venir reste assez faible du fait du calendrier des résultats des appels à projets 2014 d'une part, et du nombre non négligeable de promotions « Hors Appel d'offres » d'autre part.

Les délais de mise en œuvre sont parfois terriblement longs pour des motifs indépendants du processus institutionnel d'instruction et quelques exemples méritent d'être présentés :

- Contractualisation difficile pour l'obtention d'un médicament expérimental retiré du marché, puis questionnements de l'ANSM autour des pré-requis à son utilisation pédiatrique (C-HLC)
- Usage pédiatrique d'un médicament récent ayant fait l'objet d'une « exemption » à l'obligation de développement pédiatrique lors de son enregistrement : refus par l'ANSM des modalités d'administration proposées (HANDI-PTH)
- Retard du dépôt pour cause de modification du protocole pour l'essai KEFI du fait de la publication de données imposant une modification de l'hypothèse évaluée.

DÉMARCHES TRANSVERSALES :

- Nous poursuivrons en 2015 notre contribution à la démarche qualité déployée par le DRCD tant sur son versant documentaire (intégration des documents contributifs à la GED) que sur ses aspects plus organisationnels en lien avec le déploiement d'un système d'information partagé.
- Nous finaliserons les travaux initiés en 2014 sur les spécificités de prise en charge pharmaceutique des essais portant sur des dispositifs médicaux, des essais portant sur des produits frontière (ADDFMS, compléments alimentaires…)

FONCTIONNEMENT DE LA PLATEFORME PARTNERS LABÉLISÉE PAR E-CRIN

L'année 2015 devrait voir le lancement des premiers projets instruits. Parallèlement, un groupe de travail, constitué en 2014, poursuivra ses travaux visant à formaliser le processus de prise en charge de ces projets internationaux particuliers.

PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2014

FABREGUETTES J.R. est co-auteur des 3 publications suivantes :

- Comprehensive determination of the cyclic FEE peptide chemical stability in solution. J Pharm Biomed Anal. Vol 89, 15 Feb 2014, 50–55
- Doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2014 Feb;13(2):150-8. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70307-7. Epub 2014 Jan 8.
- Towards a clinical use of human embryonic stem cell-derived cardiac progenitors: a translational experience. Eur Heart J. 2015 Mar 21;36(12):743-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehu192. Epub 2014 May 16.

Communications affichées

- CISSE A, MANIN S, KOLSKI M, BAGHLI K, EMPANA BARAT F, TIBI A. Respect de la chaine du froid lors du transport de médicaments expérimentaux: "qualification de caisses isothermes". HOPIPHARM 2014, 13 au 16 mai 2014
- K BAGHLI, M GUERRIER, S MANIN, A TIBI. Preliminary risk analysis applied to pharmaceutical management in clinical trials: experimental drugs reception. 43th ESCP Symposium on Clinical Pharmacy - Copenhagen, Denmark, 22-24 October 2014

Communications orales

- A. TIBI. De la pré-clinique à la première administration à l'Homme. Journée Recherche & Santé « Biologie cellulaire, développement, recherche clinique et translationnelle » AVIESAN – ITMO Santé Publique – 23 janvier 2014, Paris
- R. TANG, A. TIBI. Questions propres à l'étude de la pharmacopée chinoise : le point de vue d'un industriel chinois et de l'AGEPS . Colloque Médecines complémentaires, Médecine chinoise - Pour une pratique basée sur les preuves, 15 mai 2014, Paris
- B. GRAZ, J. HU, L. GAMBOTTI, A. BAUMELOU, A. TIBI. Comment aller vers des recommanda¬tions méthodologiques communes ? Vers l'élaboration en commun d'un guide de bonnes pratiques Colloque Médecines complémentaires, Médecine chinoise - Pour une pratique basée sur les preuves, 15 mai 2014, Paris
- JH TROUVIN, F. LEMARRE, I. MADELAINE, A. TIBI. Médicaments de thérapie innovante (thérapie génique, thérapie cellulaire, ingénierie tissulaire) – essais cliniques, circuit du médicament hospitalier, Journée FMC - APHP - 26 novembre 2014, Paris

TROISIÈME PARTIE

Autres structures dans le périmètre du DRCD

Centre Cochrane Français

Directeur : Pr. Philippe RAVAUD

PRÉSENTATION

Cochrane France 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, kinésithérapeute, méthodologistes, statisticiens, chargé de communication…).

Faits marquants en 2014

Les objectifs du centre Cochrane Français en 2014 étaient axés sur l'amélioration du système de traduction automatique, le développement de la communication, le renforcement de la formation et l'expansion du rôle de la France au sein de la Collaboration Cochrane.

> Pour renforcer la diffusion des informations de la Cochrane et faciliter l'accès aux contenus des revues Cochrane pour les professionnels de santé et les malades, nous avons poursuivi la traduction française des abstracts scientifiques et simplifiés (destinés au grand public) des revues systématiques Cochrane. Ce travail est cofinancé le ministère Français de la Santé et par le Canada (Instituts de recherche en santé du Canada.

> Fin 2014, **4400 résumés simplifiés et 4400 résumés scientifiques** étaient gratuitement disponibles sur le site Cochrane Summaries (aujourd'hui, ces résumés sont en ligne sur le site cochrane.org).

> En 2014, nous avons amélioré notre système de **traduction automatique** mis en place en 2013 grâce à une collaboration active avec le Laboratoire d'Informatique pour la Mécanique et les Sciences de l'Ingénieur (LIMSI, Université Paris XI). Nous travaillons désormais avec une doctorante en linguistique appliquée. Cela nous permet d'améliorer le travail de post-édition et d'enrichir le logiciel de traduction automatique par la correction régulière des erreurs les plus fréquentes.

> Des nombreux séminaires de formation ont été réalisés concernant la méthodologie de réalisation des revues systématiques pour former de futurs auteurs de revues.

> Les lettres d'information ont vu leurs nombres d'abonnés fortement augmenter

> Le français est la 3ème langue utilisée sur le site cochrane.org après l'anglais et l'espagnol **(130 000 pages vues en français par mois**).

Dossiers prioritaires en 2015

> En 2015, nous allons continuer de travailler sur la traduction automatique des résumés Cochrane afin de renforcer et pérenniser ce système.

Nous allons travailler avec l'équipe web de la Cochrane Collaboration afin d'améliorer le système de relecture en ligne des résumés. A terme, cela nous permettra un gain de temps important et réduira le délai de publication des résumés.

> Nous allons continuer la **formation** de nouveaux auteurs de revues Cochrane. Nous allons également mettre en place ou concevoir d'autres formations :

- Recherche documentaire et extraction des données (une formation est prévue à la fin de l'année avec la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation)
- Formation / Information des étudiants en médecine
- Formations aux méta-analyses

> Notre site internet va être refait. Nous allons migrer vers la plateforme cochrane.org. Cela nous permettra d'économiser des frais d'hébergement et de maintenance. Le site sera maintenu par l'équipe web ce qui nous fera économiser du temps de travail. Le nouveau site sera mieux ordonné et permettra aux personnes le visitant de trouver plus facilement l'information cherchée. Nous allons mettre en avant les possibilités d'engagement auprès de Cochrane France (auteurs de revue, relecture, …).

> Fin 2013, nous avons fait une campagne d'information auprès des sociétés savantes afin de faire connaître le travail de Cochrane France. En 2015, nous allons proposer une collaboration active entre ces sociétés savantes et Cochrane France. Nous espérons ainsi développer de nouvelles lettres d'information par spécialités (cardiologie par exemple).

PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2014

1. Boutron I,Altman DG,Hopewell S,Vera-Badillo F,Tannock I,Ravaud P. Impact of spin in the abstracts of articles reporting results of randomized controlled trials in the field of cancer: the SPIIN randomized controlled trial.. J. Clin. Oncol.2014324120-6doi:10.1200/JCO.2014.56.7503
2. Yavchitz A,Ravaud P,Hopewell S,Baron G,Boutron I. Impact of adding a limitations section to abstracts of systematic reviews on readers' interpretation: a randomized controlled trial.. BMC Med Res Methodol201414123doi:10.1186/1471-2288-14-123
3. Trinquart L,Ioannidis JP,Chatellier G,Ravaud P. A test for reporting bias in trial networks: simulation and case studies.. BMC Med Res Methodol201414112doi:10.1186/1471-2288-14-112
4. Le Cleach L,Trinquart L,Do G,Maruani A,Lebrun-Vignes B,Ravaud P,Chosidow O. Oral antiviral therapy for prevention of genital herpes outbreaks in immunocompetent and nonpregnant patients.. Cochrane Database Syst Rev20148CD009036doi:10.1002/14651858.CD009036.pub2
5. Dechartres A,Altman DG,Trinquart L,Boutron I,Ravaud P. Association between analytic strategy and estimates of treatment outcomes in meta-analyses.. JAMA2014312623-30doi:10.1001/jama.2014.8166
6. Buffel du Vaure C,Boutron I,Perrodeau E,Ravaud P. Reporting funding source or conflict of interest in abstracts of randomized controlled trials, no evidence of a large impact on general practitioners' confidence in conclusions, a three-arm randomized controlled trial.. BMC Med20141269doi:10.1186/1741-7015-12-69
7. Bafeta A,Trinquart L,Seror R,Ravaud P. Reporting of results from network meta-analyses: methodological systematic review.. BMJ2014348g1741doi:bmj.g1741
8. Lonjon G,Boutron I,Trinquart L,Ahmad N,Aim F,Nizard R,Ravaud P. Comparison of treatment effect estimates from prospective nonrandomized studies with propensity score analysis and randomized controlled trials of surgical procedures.. Ann. Surg.201425918-25doi:10.1097/SLA.0000000000000256

CEDM

Centre d'évaluation du dispositif médical

Responsable : Pr. Eric VICAUT
Localisation : Hôpital Fernand Widal - Lariboisière

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 depuis 2010. 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 Europeen ECRIN « Methodology for Evaluation of medical devices ».*

Le responsable du CEDM est aussi co-directeur de la plateforme nationale de recherche clinique FCRIN-PARTNERS qui a affiché l'évaluation clinique des DM dans son champ spécifique d'activité. Ce lien sera évidemment très utile pour le développement d'essais cliniques multicentriques et/ou internationaux portant sur le DM.

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 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, **près de 200 consultations** CEDM ont déjà été faites permettant de répondre à des questions posées par une centaine de 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.

Les projets en cours au CEDM concernent de nombreuses spécialités. Le CEDM apporte son aide à différents niveaux : conseil méthodologique, soumission aux instances règlementaires, dossier de remboursement, rédaction de protocole.

Il faut rappeler que l'activité du CEDM ne se limite pas aux établissements de santé et aux industriels localisés en Île-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 pré-requis 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 à nouveau cette année avec la participation du CEDM aux Séminaires de Paris – Descartes et de la Chaire Biomatériaux – Université Cergy Pontoise « Les dispositifs médicaux de demain : comment concilier surveillance et innovation ? ».

PARTICIPER À LA RÉFLEXION AVEC L'AP-HP CONCERNANT LES DISPOSITIFS MÉDICAUX

Le responsable du CEDM participe également au groupe **« Cellule Qualité, sécurité des soins »** créé suite à la Mission d'enquête médico-administrative sur les implants de la société Ceraver demandée par Madame Mireille FAUGERE et Monsieur Loïc CAPRON en mai 2013 dont les objectifs ont été les suivants : conduire une enquête médico-administrative et vérifier l'application des dispositions complémentaires dans plusieurs domaines : 1) la traçabilité dans le dossier médical du type de tige posée sur les patients ayant reçu la tige CERAFIT RMIS R recouverte de PNASS et d'une façon plus générale, le respect de la procédure du circuit d'approvisionnement et de traçabilité des dispositifs médicaux implantables ; 2) le respect des droits du patient pour ce qui a trait à son information sur le traitement proposé et sur les dispositifs médicaux stériles qui vont être implantés ; 3) le respect des procédures et protocoles de la recherche clinique relatifs à l'implantation de dispositifs médico-stériles et notamment l'utilisation de dispositifs avec marquage CE.

Le responsable du CEDM participe également aux réunions du **Groupe de travail et de réflexion relatif aux achats de produits innovants à l'AP-HP** programmées dans le cadre d'une mission confiée par la directrice de la Direction économique, financière, de l'investissement et du patrimoine (DEFIP). Cette demande porte sur la prise en charge de l'innovation dans la politique d'achats de produits de santé de l'AP-HP. Dans le cadre de cette demande, l'AGEPS a été chargée de rédiger une note et de mettre en place un groupe de travail et de réflexion sur la prise en compte de l'innovation dans le cadre de la politique d'achats de produits de santé de l'AP-HP. La mission consiste à proposer la mise en place d'un dispositif adapté visant à clarifier la « chaine décisionnelle » de traitement des demandes d'achats de produits innovants en particulier lorsque celles-ci émanent des GH. Un certain nombre de structures participe à ce groupe, telles que le CEDIT, COMEDIMS, DRCD, DEFIP, AGEPS,…

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 Commission Senatoriale d'enquête.* du 27 mars 2012, en tant que président du groupe de travail dispositifs médicaux des assises du médicament.

En 2012, le CEDM avait 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).

Le responsable du CEDM s'est vu confier en 2013, à la demande de la Direction générale de la santé (DGS), une mission sur le **Renforcement de l'évaluation et de la surveillance des dispositifs médicaux.** A la suite de cette mission, plus de 16 propositions pratiques ont été présentées dans un rapport intitulé «Dispositifs médicaux : Pour une régulation et une traçabilité à la hauteur des enjeux ».

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 : Pr. Hervé LE LOUËT et Pr. Florence TUBACH
Coordinatrice : Sylvie GUILLO
Localisation : Hôpital Bichat - Claude Bernard

PRÉSENTATION

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

Le centre de pharmaco-épidémiologie de l'AP-HP (Cephepi), créé en septembre 2010, associe les compétences de pharmacologie et de pharmacovigilance du Département de pharmacovigilance de l'hôpital Henri Mondor (Pr LE LOUËT) et d'épidémiologie et recherche clinique du Centre d'investigation clinique - Epidémiologie clinique (INSERM CIC-EC 1425) 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'EMA).

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. En particulier, ce centre a l'expertise de l'analyse des données médico-administratives de l'assurance maladie (SNIIR-AM) et du PMSI.

Il est à la disposition de l'ensemble des chercheurs académiques de la région Île-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.

Faits marquants en 2014

- Développement de la thématique « cancérologie » (étude CHIMIORAL évaluant l'impact d'une prise en charge coordonnée par des réseaux territoriaux impliqués en cancérologie sur le recours à l'hôpital dans les 6 mois suivant l'initiation d'une chimiothérapie orale, étude ASPIK évaluant l'effet préventif de l'aspirine au long cours à dose anti-agrégante sur le risque de cancer, étude FUJI décrivant l'utilisation et l'efficacité en vie réelle du cabazitaxel).
- Initiation d'une collaboration avec la CNAMTS afin de réaliser des études utilisant les données du SNIIRAM (DCIR/PMSI) sur des thématiques d'intérêt communes.
- Le professeur Tubach est nommée coordinatrice adjointe du réseau thématique de Recherche en Epidemiologie Clinique et en santé Publique (RECaP) de l'INSERM, réseau comprenant une thématique en pharmacoépidémiologie.
- Deux projets ont été financés dans le cadre d'appels à projets ANSM, 1 étude au PHRC national, et 1 étude au PHRC K . Par ailleurs, le Cephepi a été mandaté par la CNAMTS, suite à un appel d'offre public, pour réaliser l'évaluation médico-économique de son programme d'accompagnement des patients asthmatiques adultes(Sophia Asthme), en utilisant les données du SNIIR-AM.
- De nombreux projets ont été soumis aux différents appels à projets (résultats en attente) : 4 ANSM, 3 IRESP, 1 PHRC-K, 1 PHRIP, 2 PHRC-Interrégional, 1 PREPS.

Recherches phares initiées en 2014

- Le réseau PRESAGE (Pharmacovigilance REgionale pour les Sujets AGEs), réseau francilien de médecins généralistes de ville et pharmaciens d'officine initié grâce à un financement de l'ARS Ile de France , a pour objectifs 1) de décrire les modalités d'utilisation de certains médicaments chez les personnes âgées 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. Une première étude, PRESAGE-ACO, a été lancée, avec pour objectif principal de comparer chez les patients âgés de 80 ans et plus initiant un traitement anticoagulant oral pour une fibrillation auriculaire non valvulaire, le bénéfice clinique net des anticoagulants oraux directs par comparaison aux AVK. L'inclusion de 2193 patients suivis pendant 2 ans permettra de répondre à cet objectif. Soixante-quinze investigateurs ont été formés à l'étude en 2014 dans le cadre d'un programme de formation d'une journée développé dans le cadre du développement professionnel continu et les premières inclusions démarrent.
- L'étude SAFIR (SAFety of IMDs in Rheumatology) a pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité des immunomodulateurs utilisés en rhumatologie, incluant les biosimilaires, dans le cadre d'une utilisation à grande échelle en vie réelle, en mettant en place un réseau pharmaco-épidémiologique proactif et dynamique centré sur un recueil des données par les patients eux-mêmes (e-cohorte), en complément du système de pharmacovigilance classique et en collaboration avec celui-ci.
- Création d'un réseau Européen dédié à l'hépatotoxicité médicamenteuse en vue de réaliser un portail d'information et d'aide à la décision et la création d'une biobanque qui permettra d'identifier des marqueurs et de mieux comprendre les mécanismes d'hépatotoxicité médicamenteuse.

Chiffres clefs 2014

Quarante-trois études ont généré de l'activité au sein du centre en 2014 dont 3 européennes et 1 internationale.

Parmi ces études, 4 sont financées dans le cadre d'appels à projets 2014, et 6 sont réalisées à partir des données du SNIIRAM ou de bases médico-administratives européennes.

Dossiers prioritaires 2015

ETUDES PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIQUES

- Finalisation des analyses et communication des résultats de l'étude QUARIS évaluant 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.
- Fin de la période d'inclusion pour les 4 premières biothérapies dans l'étude PSOBIOTEQ, ce qui permettra de décrire la cohorte. Cette étude évalue la tolérance et l'efficacité des biothérapies chez les patients psoriasiques dans une cohorte française multicentrique. 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. Mille trois cent vingt-cinq patients ont été inclus fin 2014.
- Démarrage des inclusions dans l'étude Présage ACO (voir ci-dessus) au premier semestre 2015

  Initiation de l'étude ASPIK (étude de l'association entre l'exposition chronique à l'aspirine et la survenue de cancer) sur les données de l'Echantillon généraliste des bénéficiaires du SNIIR-AM et demande d'extraction du DCIR pour conduire une partie de l'étude sur l'ensemble de la population française
- Evaluation médico-économique du programme CNAMTS d'accompagnement des patients asthmatiques adultes (Sophia Asthme) à partir des données du SNIIRAM (SNIIR-AM DCIR/PMSI) et d'enquêtes réalisées auprès des patients adhérents au programme.

RECHERCHE SUR LES MÉTHODES EN PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOLOGIE

- Quatre thèses d'université sont en cours en lien avec le Cephepi, où ont par ailleurs été accueillis en 2014 des stagiaires de santé publique (étudiants en médecine, pharmaciens) travaillant sur des sujets de pharmaco-épidémiologie.
- Etude ACID (Adverse event and Chronic Disease) : Développements méthodologiques pour l'évaluation de la causalité des événements indésirables survenant au cours de la prise en charge d'une maladie chronique ayant nécessité plusieurs changements de traitement

Rayonnement et collaborations

Le Pr Hervé Le Louet est

- Président de l'International Society of Pharmacovigilance (ISOP) depuis octobre 2012 ;
- Membre du Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), co-opté par la commission Européenne, depuis Juillet 2012 ;
- Vice-Président du Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS).

Le Pr Florence Tubach participe aux groupes de travail européens des registres de biothérapie en rhumatologie d'une part (réseau RODS dans le cadre de l'EUropean League Against Rheumatism ; EULAR) et dermatologie d'autre part (réseau Psonet) ;

Elle participe par ailleurs au groupe de travail de l'ITMO Santé Publique de l'INSERM qui met en place l'interface CépiDS (Centre d'épidémiologie et d'expertise sur les données de santé), interface ayant pour objectif la mise à disposition des bases de données medico-administratives et sociales pour la recherche en santé publique, en tenant compte des aspects juridiques et éthiques (protection de l'anonymat, accès, appariement de données), de système d'information (sécurité et hébergement, analyses sans extraction des données), et sur les données (méthodes d'exploitation, usages possibles, algorithmes diagnostiques).

Le Cephepi participe à un groupe de réflexion dans le domaine de la pharmaco-épidémiologie « think-tank pharmaco-épidémiologie ». Ce groupe réunit les principaux acteurs du domaine en France (experts académiques, institutionnels et industriels). Les objectifs sont de nourrir la réflexion autour de cette thématique, initier ou poursuivre des actions et travaux collaboratifs, des recommandations ou guidelines et organiser des colloques ou congrès scientifiques (forum de pharmaco-épidémiologie notamment). Dans ce cadre, le Pr Florence Tubach participe au groupe de travail « Statistiques / Méthodologie » et est membre du conseil scientifique du 7ème colloque de pharmaco-épidémiologie.

Le Cephepi est la structure référente pour la pharmaco-épidémiologie pour 2 structures labellisées par F-CRIN : la plateforme multifonctionnelles de services en recherche clinique PARTNERs portée par les Pr E Vicaut et C Alberti (Paris), et le Réseau thématique d'excellence (Investigation network initiative) IMIDIATE (Immune Mediated Inflammatory Disease Alliance for Translational and clinical rEsearch) porté par les Pr B Fautrel (rhumatologie, La Pitié, Paris) et E Hachulla (médecine interne, Lille).

Développement de collaborations avec 5 industriels du médicament. La mission du Cephepi consiste à assurer un conseil méthodologique dans le cadre des études post-autorisation demandées par les autorités de santé (Comité d'évaluation des produits de santé HAS, Plans de gestion de risque européens), en respectant les règles de bonne conduite de l'ENCePP quant à l'indépendance et la transparence.

Conférences et enseignement

- Le Pr Florence Tubach a présenté une communication relative à l'apport des registres dans la sécurité au long cours des biothérapies dans le cadre d'une conférence invitée à la 8ème journée scientifique annuelle du groupe de recherche sur le psoriasis.

Une communication orale portant sur le risque des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde exposés à des biothérapies de développer un mélanome a été présentée au congrès de l'American College of Rheumatology.

- Création d'une unité d'enseignement en pharmaco-épidémiologie dont les cours sont assurés par les membres du Cephepi, dans le cadre du Master 2 « Méthodes en évaluation thérapeutique » (Universités Paris Descartes et Paris Diderot).
- Encadrement de 2 stages de master 2, l'un ayant donné lieu à une communication orale au prochain congrès EPICLIN.
- Le Pr Hervé le Louët est intervenu dans le cadre de nombreuses formations ou conférences invitées sur la pharmacovigilance et la gestion du risque, parmi lesquelles on peut notamment citer :

  ISOP :

  - Taipei (24-25 avril). Meeting National Taiwan University Hospital. *Introduction of International Society of Pharmacovigilance (ISoP): Why do we need a learning society?*
  - Philippines Uppsala Monitoring Centre (5-7 juin 2014).The 1st ISoP-UMC Training Course "Ensuring Safe Medicines:How harmonization underpins international Pharmacovigilance".
  - Inde (1-3 décembre 2014). 14th Annual Conference of Society of Pharmacovigilance (SOPICON -2014). "From Pharmacovigilance to Risk Management".

  Autres :

  - Istanbul (5-6 mars 2014). Intercontinental Beyond Quality Forum *"Pharmacovigilance and Risk Management Plan".*
  - Zagreb (3-4 avril 2014). "Proactive Pharmacovigilance,Risk Management and Pharmacovigilance in the Era of Personalised Medecine-Training Course.
  - Franckfort (10 avril 2014). Pharmacovigilance with Biosimilars. *"From Pharmacovigilance to Risk Management".*
  - Israel Tel Aviv University (29 juin-3 juillet 2014): Course on Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance: "Vaccines and Therapeutics. Principles of Pharmacovigilance. From reporting and analysis of adverse drug events to risk management and communication."
  - Singapour (25-26 novembre 2014). 5th Annual Pharmacovigilance Asia Summit, "From Pharmacovigilance to Risk Management: how to build a System".

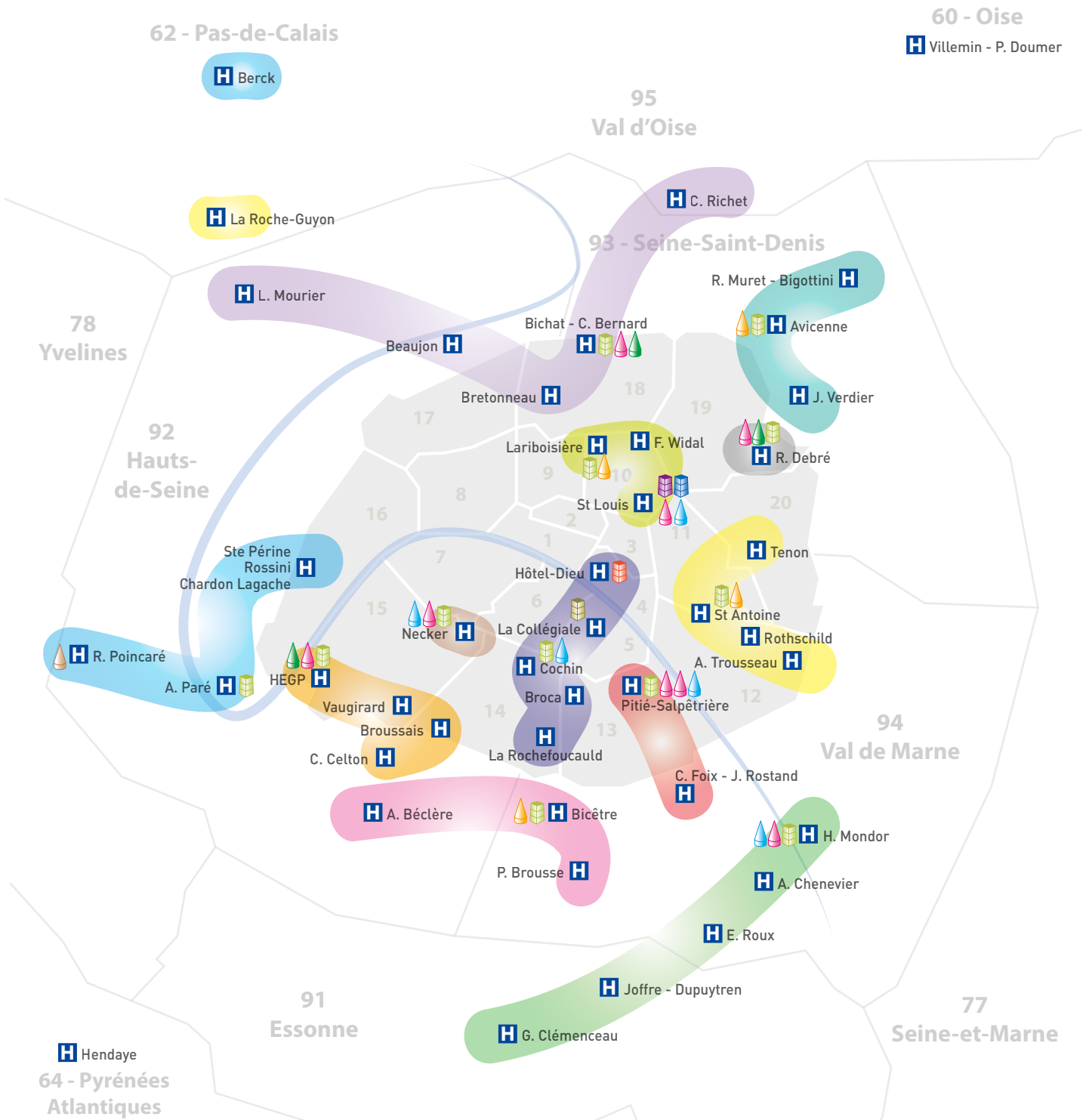
PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2014

- De Montmollin E, Bouadma L, Gault N, Mourvillier B, Mariotte E, Chemam S, Massias L, Papy E, Tubach F, Wolff M, Sonneville R. Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen. *Intensive Care Medicine*. Jul 2014;40(7):998-1005.
- Fauvelle F, Kabirian F, Bernard A, Bonnet-Zamponi D, Esposito-Farese M, Tubach F, Gault N. Medical Treatment of the Elderly in Residential Care: a Multicenter Cross-sectional Study. *Therapie*. Sep-Oct 2014;69(5):419-426.
- Fauvelle F, Kabirian F, Domingues A, Tubach F, Gault N, Abbas R. Impact of geriatric drug guidelines on the quality requirement of elderly patients. Impact d'un livret thérapeutique sur la qualité des prescriptions médicamenteuses des résidents d'EHPAD. *Therapie*. In press.
- Gardette A, Ottaviani S, Tubach F, Roy C, Nicaise-Roland P, Palazzo E, Gill G, Meyer O, Dieude P. High anti-CCP antibody titres predict good response to rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. Oct 2014;81(5):416-420.
- Halcox JP, Roy C, Tubach F, Banegas JR, Dallongeville J, De Backer G, Guallar E, Sazova O, Medina J, Perk J, Steg PG, Rodriguez-Artalejo F, Borghi C. C-reactive protein levels in patients at cardiovascular risk: EURIKA study. *BMC cardiovascular disorders*. 2014;14:25.
- Halcox JP, Tubach F, Sazova O, Sweet S, Medina J. Reclassification of European patients' cardiovascular risk using the updated Systematic Coronary Risk Evaluation algorithm. *European journal of preventive cardiology*. Oct 3 in press.
- Halcox JP, Tubach F, Lopez-Garcia E, De Backer G, Borghi C, Dallongeville J, Guallar E, Medina J, Perk J, Sazova O, Sweet S, Roy C, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. Low Rates of Both Lipid-Lowering Therapy Use and Achievement of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Targets in Individuals at High-Risk for Cardiovascular Disease across Europe. *PLoS One*. 2015;10(2):e0115270. In Press.
- Lansac E, Bouchot O, Arnaud Crozat E, Hacini R, Doguet F, Demaria R, Leguerrier A, Jouan J, Chatel D, Lopez S, Folliguet T, Acar C, Leprince P, Langanay T, Jegaden O, Bessou JP, Albat B, Latremouille C, Fabiani JN, Fayad G, Fleury JP, Pasquet B, Debauchez M, Di Centa I, Tubach F. Standardized approach to valve repair using an expansible aortic ring versus mechanical Bentall: Early outcomes of the CAVIAAR multicentric prospective cohort study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. Feb 2015;149(2 Suppl):S37-45.
- Lesprit P, de Pontfarcy A, Esposito-Farese M, Ferrand H, Mainardi JL, Lafaurie M, Parize P, Rioux C, Tubach F, Lucet JC. Postprescription review improves in-hospital antibiotic use: A multicenter randomized controlled trial. *Clinical Microbiology and Infection*. Feb 2015;21(2):180 e181-187.
- M'Barek R B, Dupre T, Tubach F, Dieude P, Palazzo E, Hayem G, Dawidowicz K, Ottaviani S, Alfaiate T, Lecon-Malais V, Boutten A, Meyer O. 25-Hydroxyvitamin D status does not affect the clinical rituximab response in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. Jun 21 2014;81:96-97.
- Sbidian E, Eftekahri P, Viguier M, Laroche L, Chosidow O, Gosselin P, Trouche F, Bonnet N, Arfi C, Tubach F, Bachelez H. National Survey of Psoriasis Flares after 2009 Monovalent H1N1/Seasonal Vaccines. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2014;229(2):130-135.
- Viguier M, Rist S, Aubin F, Leccia MT, Richard MA, Esposito-Farèse M, Gaudin P, Pham T, Richette P, Wendling D, Tubach F. Online training on slin cancer diagnosing in rheumatologists: results form a nationwide randomized web-based survey. *Plos One*. In press.

QUATRIÈME PARTIE

Annexes

Structures de soutien à la recherche clinique de l'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

CLRBS

Comités locaux de la recherche biomédicale et en santé

Périmètre hospitalo-universitaire constitué des établissements de santé associés à l'Université Pierre et Marie Curie

PRÉSIDENT : PR. SERGE AMSELEM (HÔPITAL TROUSSEAU)

- Pr. Bruno FEVE (Hôpital Saint Antoine)
- Pr. Pierre RONCO (Hôpital Tenon)
- M. Christophe COMBADIERE (GH Pitié-Salpêtrière)
- Pr. Stéphane HATEM (GH Pitié-Salpêtrière)
- Pr. Alexis BRICE (GH Pitié-Salpêtrière)
- M. Alain CHEDOTAL (Institut de la Vision)
- M. Pascal FERRE (Cordeliers)
- Mme Gisèle BONNE (GH Pitié-Salpêtrière)
- Pr. Tabassome SIMON – Responsable URC Hôpitaux universitaires Est Parisien
- Pr. Annick CLEMENT (Hôpital Trousseau)
- Pr. Emile DARAI (Hôpital Tenon)

Périmètre hospitalo-universitaire constitué des établissements de santé associés à l'Université Paris Diderot

PRÉSIDENT : PR. PHILIPPE GABRIEL STEG

Représentants des établissements de santé

- Pr. Corinne ALBERTI - Responsable CIC-EC et URC Hôpital universitaire Robert Debré
- Pr. Stéphane CULINE - Service d'Oncologie médicale (Hôpital Saint-Louis)
- Pr. Abdellatif TAZI - Service de Pneumologie (Hôpital Saint-Louis)
- Pr. Alain SAUVANET – Service de Chirurgie hépato-pancréato-biliaire (Hôpital Beaujon)

Représentants de l'Université

- Pr. Jean Damien RICARD – Service de Réanimation médico-chirurgicale (Hôpital Louis Mourier)
- Pr. François SIGAUX – Institut Universitaire d'Hématologie (IUH) (Hôpital Saint-Louis)
- Pr. Philippe Gabriel STEG – Département de Cardiologie (Hôpital Bichat)
- Pr. Elisabeth TOURNIER–LASSERVE – Service de Génétique moléculaire neurovasculaire (Hôpital Lariboisière)

Représentants des organismes de recherche

- Pr. Martine COHEN SOLAL – U 606 et Service de Rhumatologie (Hôpital Lariboisière)
- Pr. Pierre GRESSENS – UMR S 676
- Pr. Didier HANNOUCHE - Service de Chirurgie orthopédique et traumatologique (Hôpital Lariboisière)
- M. Richard MOREAU – Centre de Recherche Biomédicale Bichat-Beaujon – UMR S 773

Périmètre hospitalo-universitaire constitué des établissements de santé associés à l'Université Paris Sud

PRÉSIDENT : PR. JEAN-FRANÇOIS DELFRAISSY (HÔPITAL BICÊTRE)

Représentants des établissements de santé

- Pr. Xavier MARIETTE - Responsable URC Hôpitaux universitaires Paris Sud
- Dr Vincent GADJOS - Service de Pédiatrie générale (Hôpital Antoine Béclère)
- Pr. Pierre BOUGNERES - Service Endocrinologie - diabétologie pédiatrique (Hôpital Bicêtre)
- Pr. Ali TURHAN - Service Hématologie biologique (Hôpital Bicêtre)

Représentants de l'université

- Pr. Jacques YOUNG - Service Endocrinologie (Hôpital Bicêtre)
- Dr Stéphane de BOTTON - Institut Gustave Roussy
- Pr. Jean-Charles DUCLOS-VALLEE - Pôle Foie Cancer - CHB (Hôpital Paul Brousse)
- Pr. Patrice THEROND - Service Biochimie (Hôpital Bicêtre)

Représentants des organismes de recherche

- Pr. Anne-Lise BENNACEUR - Service Hématologie biologique (Hôpital Paul Brousse)
- Pr. Jean-François DELFRAISSY - Consultant Recherche (Hôpital Bicêtre)
- M. Jean BOUYER - Responsable équipe – U 1018
- M. Georges UZAN - Directeur U 972 «Les cellules souches: de leurs niches à leurs applications thérapeutiques»

Invités permanents

- Pr. Serge BOBIN - Doyen de la Faculté de Médecine Paris Sud
- Pr. Laurent BECQUEMONT - Responsable du CRC Paris Sud
- Dr Hélène AGOSTINI - Responsable déléguée de l'URC Hôpitaux universitaires Paris Sud
- Mme Christine WELTY - Directrice du GH BCT - PBR - ABC
- Mme Florence FAVREL FEUILLADE - Directrice des finances, du Contrôle de gestion et de la Recherche clinique
- Mme Laurence PARMENTIER - Déléguée Régionale Inserm Paris 11
- Mme Fabienne BEFFY - Responsable de la CeRI

Périmètre hospitalo-universitaire constitué des établissements de santé associés à l'Université Paris Est Créteil

PRÉSIDENT : PR. PIERRE WOLKENSTEIN

Représentants des établissements de santé

- Pr. Sylvie BASTUJI-GARIN - Responsable URC Hôpitaux universitaires Henri Mondor
- Pr. Thibaud DAMY - Fédération de Cardiologie (Hôpital Henri Mondor)
- Pr. Marie-Hélène DELFAU LARUE - Département d'Hématologie et d'immunologie biologiques (Hôpital Henri Mondor)
- Pr. Stéphane PALFI - Neurochirurgie (Hôpital Henri Mondor)

Représentants de l'université

- Mme Patricia ALBANESE - CEVU, CRRET (Croissance, Réparation et Régénération Tissulaires)
- Pr. Anne-Catherine BACHOUD-LEVI - DHU PEPSY – IMRB (Institut Mondor de Recherche Biomédicale)
- M. Jorge BOCZKOWSKI - Assesseur CEVU – DHU A-TVB – IMRB
- Pr. Pierre WOLKENSTEIN - DHU VIC

Représentants des organismes de recherche

- Pr. Geneviève DERUMEAUX - Responsable DHU A-TVS
- Pr. Marion LEBOYER - Responsable DHU PEPSY
- Pr. Jean-Michel PAWLOTSKY - Responsable du DHU VIC
- Pr. Serge ADNOT - Responsable de l'équipe « Physiopathologie et thérapeutique expérimentale de l'hypertension artérielle pulmonaire et des agressions vasculaires pulmonaires aiguës »

Invités permanents

- Mme Martine ORIO - Directrice du GH
- Pr. Jean-Luc DUBOIS-RANDE – Doyen de la Faculté de Médecine
- Mme Ariane MALLAT - Présidente de la CMEL
- Pr. Jean-Luc HITTINGER - Siège en Commission centrale
- Mme Marie-Pascale MARTEL - Déléguée Régionale Inserm Paris 12
- Pr. Georges GUELLAEN - Inserm
- M. Joël ALEXANDRE - Adjoint à la Directrice du GH

Périmètre hospitalo-universitaire constitué des établissements de santé associés à l'Université Paris 13

PRÉSIDENT : ELECTION LORS DE LA RÉUNION DU 04 FÉVRIER 2014 (EN ATTENTE, PAS DE RETOUR À CE JOUR)

Représentants des établissements de santé

- Pr. Thomas APARICIO – Service de Gastro-entérologie (Hôpital Avicenne)
- Pr. Emmanuel COSSON – Service d'Endocrinologie – Diabétologie – Nutrition (Hôpital Jean Verdier)
- Pr. Vincent LEVY – Responsable de l'URC Hôpitaux universitaires Paris-Seine-Saint-Denis
- Pr. Loïc de PONTUAL – Service de Pédiatrie (Hôpital Jean Verdier)

Représentants de l'université

- Pr. Nathalie CHARNAUX – Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire (Hôpital Avicenne)
- Pr. Pierre LOMBRAIL – Laboratoire de Pédagogie de la santé – EA 3412 (Université Paris 13)
- Pr. Carole PLANES – Service Physiologie, explorations fonctionnelles et médecine du sport (Hôpital Avicenne)
- Pr. Jean-Claude TRINCHET – Service Hépato-gastro-entérologie (Hôpital Jean Verdier)

Représentants des organismes de recherche

- Pr. Marie-Christophe BOISSIER – Service Rhumatologie (Hôpital Avicenne)
- Pr. Florence CYMBALISTA – U 978 et Service Hématologie biologique (Hôpital Avicenne)
- Pr. Serge HERCBERG – Directeur de l'U 557
- Mme Nadine VARIN-BLANK – Directeur de l'U 978

Périmètre hospitalo-universitaire constitué des établissements de santé associés à l'Université Versailles-Saint Quentin en Yvelines

PRÉSIDENT : (EN ATTENTE, PAS DE RETOUR À CE JOUR)

Représentants des établissements de santé

- Pr. Philippe AEGERTER - Responsable de l'URC Hôpitaux universitaires Paris Ile-de-France Ouest
- Pr. Pierre DENYS – Unité de Neuro-urologie (Hôpital Raymond Poincaré)
- Pr. Sébastien CZERNICHOW – Unité de Nutrition, métabolisme et obésité (Hôpital Ambroise Paré)
- Pr. David ORLIKOWSKI – Unité de ventilation à domicile – Service de réanimation – CIC-IT (Hôpital Raymond Poincaré)

Représentants de l'université

- Pr. Joël ANKRI – Représentant du Secteur Santé publique - Centre de Gérontologie (Hôpital Sainte Périne)
- Pr. Jean-Louis GAILLARD – Représentant du Secteur Biologie - Service de Microbiologie – Hygiène (Hôpital Ambroise Paré)
- Pr. François GIULIANO – Unité de Neuro-urologie (Hôpital Raymond Poincaré)
- Pr. Frédéric LOFASO – Président du Comité Scientifique de l'UFR des sciences de la Santé - Service de Physiologie – Explorations fonctionnelles (Hôpital Raymond Poincaré)

Représentants des organismes de recherche

- Pr. Didier BOUHASSIRA – Inserm U 987 - Centre d'évaluation et de traitement de la douleur (Hôpital Ambroise Paré)
- Pr. Maxime BREBAN – U 1016 Institut Cochin - Service de Rhumatologie (Hôpital Ambroise Paré)
- Pr. Didier GUILLEMOT – EA 4499 - Département Epidémiologie/santé publique (Hôpital Raymond Poincaré)
- Pr. Ziad MASSY – U 1088 - Service de Néphrologie (Hôpital Ambroise Paré)

Périmètre hospitalo-universitaire constitué des établissements de santé associés à l'Université Paris Descartes

(EN ATTENTE, PAS DE RETOUR À CE JOUR)

Représentants des établissements de santé

Représentants de l'université

Représentants des organismes de recherche

DHU

Départements Hospitalo-Universitaires

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 ;
- i***2B : 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 developping 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 LEBOYER – GH Hôpitaux universitaires Henri Mondor – Université Paris Est Créteil, Université Pierre et Marie Curie ;
- ***UNITY : Adressing Unmet Needs for Innovation in HepaTology and GastroenterologY*** – Dominique VALLA – GH Hôpitaux universitaires Paris Nord Val de Seine, Université Paris Diderot.

Composition du Comité de la Recherche en Matière Biomédicale et de Santé Publique du centre hospitalier et universitaire d'Ile-de-France

LISTE DES MEMBRES DU CRMBSP D'ILE-DE-FRANCE :

> Représentants désignés par le Directeur Général et le Président de la Commission Médicale d'Etablissement de l'AP-HP :

- **M. le Pr. Bertrand FONTAINE**
  Président du CRMBSP
  Vice-président « Recherche » du Directoire de l'AP-HP
  Directeur de l'IHU A-ICM
- **Mme le Pr. Sylvie BASTUJI-GARIN**
  Responsable de l'unité de recherche clinique (URC) - GH Hôpitaux universitaires Henri Mondor
- **M. le Pr. Jean-Charles DUCLOS-VALLEE**
  Service « centre hépato-biliaire » -
  Hôpital Paul Brousse – GH Hôpitaux universitaires Paris Sud
  Responsable du DHU « HEPATINOV »
- **M. le Pr. Jérôme LARGHERO**
  Responsable du Département de Biothérapie cellulaire et tissulaire – Coordonnateur du Centre d'Investigation Clinique intégré en biothérapies (CIC-BT) - GH Hôpitaux universitaires Saint Louis / Lariboisière / Fernand Widal

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

- **Mme le Pr. Annelise BENNACEUR-GRISCELLI**
  Université Paris Sud – Paris 11
- **M. le Pr. Marie-Christophe BOISSIER**
  Université Paris 13 Nord
- **M. le Pr. Didier GUILLEMOT**
  Université de Versailles Saint-Quentin en Yvelines (UVSQ)
  Président du CLRBS du périmètre hospitalo-universitaire associé à l'UVSQ
- **M. le Pr. Stefano MARULLO**
  Vice-président du Conseil Scientifique - Université Paris Descartes

> Représentants désignés par le Président - Directeur Général de l'Inserm :

- **Mme le Pr. Dominique COSTAGLIOLA**
  Directrice, Unité Inserm U 1136, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de santé publique – GH Hôpitaux universitaires Pitié Salpêtrière / Charles Foix
- **Mme le Pr. Geneviève DERUMEAUX**
  Service « Physiologie explorations fonctionnelles » – GH Hôpitaux universitaires Henri Mondor
  Co-responsable du DHU « Impact du vieillissement sur les pathologies cardio-vasculaires, respiratoires et du globule rouge - A-TVB »
- **M. le Pr. Philippe RAVAUD**
  Unité de recherche U 1153 – Epidémiologie et Statistique
  Directeur du centre « Cochrane – Français » - Hôpital Hôtel Dieu – GH Paris Centre
- **M. le Pr. Yazdan YAZDANPANAH**
  Unité Inserm U 1137 - Infection, Antimicrobiens, Modélisation, Evolution
  Chef de service « Maladies infectieuses et tropicales » - Hôpital Bichat - GH Hôpitaux universitaires Paris Nord Val-de-Seine

MEMBRES DU COMITÉ SIÉGEANT À TITRE CONSULTATIF :

> Représentants des universités :

- **Mme le Pr. Martine BAGOT**
  Université Paris Diderot
- **M. le Pr. Pierre WOLKENSTEIN**
  Université Paris Est Créteil
  Président du CLRBS du périmètre hospitalo-universitaire associé à l'université Paris Est Créteil

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

- **M. le Pr. Serge AMSELEM**
  Président du CLRBS du périmètre hospitalo-universitaire associé à l'université Pierre et Marie Curie
- **M. le Pr. Jean-François DELFRAISSY**
  Président du CLRBS du périmètre hospitalo-universitaire associé à l'université Paris Sud
- **M. le Pr. Gabriel STEG**
  Président du CLRBS du périmètre hospitalo-universitaire associé à l'université Paris Diderot
- **M. le Pr. Jean-Marc TRELUYER**
  Président du CLRBS du périmètre hospitalo-universitaire associé à l'université Paris Descartes
- **Mme Nadine VARIN-BLANK**
  Présidente du CLRBS du périmètre hospitalo-universitaire associé à l'université Paris 13 Nord

> Membres de la sous-commission « recherche » de la CME de l'AP-HP :

- **M. le Pr. Philippe RUSNIEWSKI**
  Président de la sous-commission « recherche » de la CME
- **M. le Pr. Marc DELPECH**
  Vice-président de la sous-commission « recherche » de la CME
  Ancien président du CRMBSP (2008 - 2010)

Abréviations

ABC	Antoine Béclère
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 equipements 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	Coordonnateurs d'études cliniques
CEDIT	Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques
CeNGEPS	Centre national de gestion des 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
CNEDiMTS	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
CRMBSP	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
DOMU	Direction de l'organisation médicale et des relations avec les universités
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 etudes en santé publique
EMA	European Medicines Agency
EMRC	Equipes mobiles de recherche clinique
EPRD	Etat des prévisions de recettes et de dépenses
EPST	Etablissement publique 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 fédératif de recherche
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
PRME	Programme de recherche médico-économique
PRT	Programme de recherches translationnelles
PSL	Pitié-Salpêtrière
PUI	Pharmacie à usage interieur
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	Villemin - Paul Doumer

Coordonnées des URC

Etablissements rattachés	Responsable / Adjoint	Secrétariat	Adresses
URC GH HÔPITAUX UNIVERSITAIRES PARIS NORD VAL-DE-SEINE			
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
URC GH HÔPITAUX UNIVERSITAIRES SAINT-LOUIS – LARIBOISIÈRE – FERNAND WIDAL			
Lariboisière - Fernand Widal Saint-Louis	Resp : Pr. Eric VICAUT eric.vicaut@lrb.aphp.fr Adjoint : Dr Béatrice MIQUEL beatrice.miquel@lrb.aphp.fr	Michèle AGOR Tél : 01 40 05 49 73 sec.urc@lrb.aphp.fr	Hôpital Fernand Widal Bâtiment François Rabelais 200 rue du Faubourg Saint-Denis 75010 PARIS
	Pr. Sylvie CHEVRET sylvie.chevret@univ-paris-diderot.fr	Sabrina DUBIEF Tél : 01 42 49 97 42 sec.dbim@paris7.jussieu.fr	Hôpital Saint-Louis – Pavillon Lailler Service du DBIM secteur bleu - porte 4 1 avenue Claude Vellefaux 75475 PARIS Cedex 10
URC HÔPITAUX UNIVERSITAIRES PARIS SUD			
Bicêtre Paul Brousse Antoine Béclère Centre Chirurgical Marie Lannelongue (hors AP-HP)	Resp : Pr. Xavier MARIETTE xavier.mariette@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
URC GH HÔPITAUX UNIVERSITAIRES HENRI MONDOR			
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 Pierre-André NATELLA pierre-andre.natella@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
URC GH HÔPITAUX UNIVERSITAIRES PARIS OUEST			
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	Tél : 01 56 09 20 00	Hôpital Européen Georges Pompidou 20-40 rue Leblanc 75908 PARIS Cedex 15
URC GH HÔPITAUX UNIVERSITAIRES PARIS ILE-DE-FRANCE OUEST			
Raymond Poincaré – Berck Ambroise Paré Hendaye - San Salvadour 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 Jacques ROPERS jacques.ropers@apr.aphp.fr	Tél : 01 49 09 56 68	Hôpital Ambroise Paré 9 avenue Charles de Gaulle 92100 BOULOGNE
URC GH HÔPITAL UNIVERSITAIRE NECKER - ENFANTS MALADES			
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
URC GH HÔPITAUX UNIVERSITAIRES PARIS CENTRE			
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 Hendy ABDOUL hendy.abdoul@cch.aphp.fr	Astrid ICHAI Tél : 01 58 41 28 84 secretariat.urc@cch.aphp.fr	Hôpital Cochin Port-Royal Site Tarnier 89 rue d'Assas 75006 PARIS
URC GH HÔPITAUX UNIVERSITAIRES EST PARISIEN			
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 Laurence BERARD laurence.berard@sat.aphp.fr Responsable financier et administratif : Valérie ROLLO valerie.rollo@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
URC GROUPE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE LA PITIÉ-SALPÊTRIÈRE – CHARLES FOIX			
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	Tél : 01 42 16 05 05	Hôpital de La Pitié-Salpêtrière Pavillon Mazarin 47-83 boulevard de l'hôpital 75013 PARIS
URC GH HÔPITAUX UNIVERSITAIRES PARIS-SEINE-SAINT-DENIS			
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
URC GH HÔPITAL UNIVERSITAIRE ROBERT DEBRÉ			
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

UNITES TRANSVERSALES THEMATIQUES S'ADRESSANT A L'ENSEMBLE DES INVESTIGATEURS D'ILE-DE-FRANCE

URC ECO – UNITE DE RECHERCHE CLINIQUE EN ECONOMIE DE LA SANTE		
Resp : Pr. Isabelle DURAND-ZALESKI isabelle.durand-zaleski@hmn.aphp.fr Adjoint : Dr Karine CHEVREUL karine.chevreul@urc-eco.fr	Marie GUNULLU Tél : 01 40 27 41 40 marie.gunullu@urc-eco.fr	Hôtel-Dieu Galerie B1 - 3ème étage 1 place du Parvis Notre-Dame 75004 PARIS
DEC DE L'AGEPS – DEPARTEMENT DES ESSAIS CLINIQUES		
Resp : Dr Annick TIBI annick.tibi@eps.aphp.fr Adjoint : Dr 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

Chiffres clefs

Leader de la promotion d'essais cliniques 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

- **928 projets** en cours en 2014, dont :
  - 603 recherches biomédicales
  - **101 projets de recherche internationaux**
- **168 nouveaux projets** démarrés en 2014
- **24 604 patients inclus** dans les projets de recherche interventionnelle promus ou gérés par l'AP-HP [1]

2. PROJETS DE RECHERCHE À PROMOTION INDUSTRIELLE

- **1 436 projets** actifs en 2014
  dont 465 phases I/II
- **346 nouveaux projets** démarrés en 2014
  dont 134 phases I/II
- **352 promoteurs** industriels différents
- **2 286 centres** investigateurs actifs en 2014

3. PROJETS DE RECHERCHE À PROMOTION ACADÉMIQUE [2]

- **669 projets** répertoriés comme actifs [3] par SIGREC en 2013
- **65 projets à promotion Inserm**
- **43 recherches à promotion ANRS**
- **60 promoteurs** académiques
- **1 652 centres** investigateurs actifs en 2014

> Soit plus de 3 033 projets de recherche, tous promoteurs confondus, en cours en 2014 au sein de l'AP-HP

4. RESSOURCES DU DRCD

- **Personnels**
  - **876 ETP** moyens annuels, dont :
    - **225** ETP moyens annuels, positionnés sur la structure pérenne du DRCD (97 ETP rattachés au DRCD-Siège et 128 ETP au DRCD-URC) ;
    - **573 ETP** moyens annuels, positionnés sur la structure non pérenne. Les professionnels non permanents sont principalement affectés, au sein des URC, à la réalisation des projets de recherche ;
    - **78 ETP** moyens annuels, **personnels médicaux**.
- **Budget**
  - 52 millions d'euros, dont plus de 21 millions d'euros pour les projets de recherche ;
  - DNA : 6,3 millions d'euros.

5. ENVIRONNEMENT « RECHERCHE » DE L'AP-HP

- 7 Universités associées
  - 7 Facultés de médecine
  - 2 Facultés de pharmacie
  - 2 Facultés d'odontologie
- 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) [4] :
- 12 centres de ressources biologiques (CRB) [5]
- 14 tumorothèques labellisées DGOS - INCA [6]
- 4 centres/réseaux thématique de recherche et de soins (CTRS/RTRS)
- 90 UMR tous organismes de recherche confondus (Inserm, CNRS, CEA, INRA)
- des plateformes techniques de recherche exceptionnelles (HEGP, Tenon, Cochin…)
- 18 contrats d'interface chercheurs (CICH et CHRT)

6. QUELQUES RÉSULTATS

Appels à projets 2014 :

- PHRC-N (programme hospitalier de recherche clinique national) : **31 projets retenus**, soit 35 % des projets retenus nationalement
- PHRC-I (interrégional) : **20 projets retenus**
- PHRC-K (cancer) : **10 projets retenus**, soit 23 % des projets retenus nationalement
- PREPS (programme de recherche sur la performance du système de soins) : **9 projets retenus**, soit 23 % des projets retenus nationalement
- PHRIP (programme hospitalier de recherche infirmière et paramédicale) : **9 projets retenus,** soit 32 % des projets retenus nationalement
- PRTS (programme de recherche translationnelle en santé [DGOS/ANR]) : **7 projets retenus,**
- PRT-K (programme de recherche translationnelle en cancérologie [DGOS/INCA]) : **7 projets retenus,**
- contrat de recherche clinique : 194 lettres d'intentions soumises, 21 lettres d'intentions retenues (délibérations en juillet 2014)

Appels à candidatures :

- postes d'accueil (AP-HP, Institut Pasteur, Ecole Polytechnique, CNRS, CEA, Ecole Nationale Supérieure Des Arts et Métiers (ENSAM), Université de Technologie de Compiègne (UTC), Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielle de la ville de Paris (ESPCI), Labex Biopsy) : **17 lauréats**
- doctorat « recherche infirmière » : **6 lauréats**
- doctorat « recherche sage-femme » : **3 lauréats**

Programmes de la Commission européenne :

8 nouveaux projets ont été signés dans le cadre du 7ème PCRD, dont 1 projet pour lequel l'AP-HP est coordinateur européen et 7 projets pour lesquels l'AP-HP est partenaire.

3 nouveaux projets ont été signés dans le cadre du programme IMI (Innovative Medicines Initiative) pour lesquels l'AP-HP est partenaire.

En 2014, ce sont donc 14 nouveaux projets qui ont donc été signés, pour un budget alloué par la commission européenne de plus de 3,2 millions d'euros.

Publications scientifiques

Plus de 9 300 publications scientifiques en 2014

Plus de 40% des publications hospitalières françaises, dont **48,3% de rang A ou B**

Plus de 33 886 publications scientifiques en 4 ans (2009-2012) [7]

940 collections biologiques dont 200 en recherches biomédicales et 540 à des fins scientifiques

Valorisation

- **790 portefeuilles internationaux de brevets actifs** en 2014, détenus en pleine ou copropriété avec les partenaires académiques ou industriels de l'AP-HP
- **81 molécules** issues de la R&D de l'établissement pharmaceutique de L'AP-HP (AGEPS) valorisables en tant que médicament orphelin ou à destination pédiatrique
- 153 savoir-faire et 99 logiciels protégés, 28 marques et 20 modèles
- 1 338 collaborations de recherche et partenariats et contrats d'accès à des résultats d'essais cliniques et des bases de données, dont 236 ouverts en 2014
- **218 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 26 licences signées en 2014
- **61 entreprises créées**, dont 1 en 2014, sur la base d'innovations issues des activités hospitalières et de recherche médicale de **l'ap-hp** et de ses partenaires académiques
- 485 nouvelles demandes de valorisation en 2014, dont 36 nouvelles demandes de brevets déposées, 236 nouveaux projets de partenariat de R&D, 11 nouveaux logiciels et savoir-faire protégés.

7. MERRI 2014

739,3 M€ alloués à l'AP-HP (25,5 % de l'enveloppe nationale) [8] :

- **Part fixe : 50,5 M€** (19,6 % de l'enveloppe nationale)
- **Part variable : 328,4 M€** (26,5 % de l'enveloppe nationale)
- **Part modulable : 360,4 M€** (25,8 % de l'enveloppe nationale), dont :
  - Publications scientifiques : 257,62 M€ (30,8 % de l'enveloppe nationale)
  - Enseignement : 72,49 M€ (19,9 % de l'enveloppe nationale)
  - Recherche clinique : 30,28 M€ (15,4 % de l'enveloppe nationale)

1. Patients inclus dans les projets de recherches biomédicales ou de recherches en soins courants (donc hors recherches non interventionnelles).
2. Projets à promotion CHR, CH, EPSM, ESPIC, CLCC, ANRS, INCa
3. Projets de recherche interventionnelle ayant inclus au moins un patient dans l'année.
4. 1 référent « recherche » et 1 référent « innovation » au sein des 12 pôles hospitalo-universitaires de biologie de l'AP-HP.
5. Dont 9 certifiés AFNOR norme NF S 96-900.
6. Dont 6 certifiées AFNOR norme N FS 96-900.
7. Publications scientifiques selon les critères DGOS-SIGAPS : Journal article, editorial review, publiés entre 2009 et 2012, export SIGAPS en 2013, pour l'allocation du financement MERRI 2014, part modulable, indicateur « publications scientifiques ».
8. Source : DGOS, 4ème circulaire tarifaire 2014.