

JUIN 2016

La Lettre du DRCD

Département de la Recherche Clinique et du Développement

A LA UNE

- Le DRCD se réorganise
- Création de la Fondation AP-HP pour la Recherche

STRATÉGIES

- Réduction des délais d'instruction des essais à promotion AP-HP
- Mise en place du « contrat unique »

PROGRAMME EUROPÉEN

- Projet Diabil-2, pour le traitement du diabète du type 1

INNOVATION

- UroMens : Révolutionner la prise en charge de l'incontinence

ÉDITORIAL

L'espérance de vie de nos concitoyens augmente. Ils se trouvent aujourd'hui confrontés au problème du « bien vieillir » avec une maladie chronique.

Recherche et innovation offrent une réponse à ce défi et sont au cœur de l'exercice de la médecine hospitalo-universitaire. Le patient est moteur de la recherche : c'est par ses questions que naissent des projets de recherche qui vont mobiliser durant des mois toute une équipe.



Ces projets aboutiront parfois à des découvertes majeures, plus souvent à des progrès moins visibles, mais tous contribueront à une dynamique d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins. Ils aideront les patients et leurs aidants à mieux vivre une maladie, les équipes soignantes à mieux les prendre en charge. Recherche et Innovation fédèrent ces équipes composées de différents corps de métiers autour d'un projet commun. Elles se développent ainsi de plus en plus au sein de professions dont ce n'était jusqu'alors pas le cœur de métier : encourager la recherche paramédicale constitue un des enjeux majeurs de l'organisation des soins de demain.

La compétition est également au cœur de la recherche et ne connaît pas les frontières nationales. Quand un chercheur se pose une question d'importance, il est fort probable qu'un autre chercheur dans le monde se la pose aussi. Cela conduit parfois à des collaborations, le plus souvent à une émulation.

Il est de notre responsabilité institutionnelle de prendre en compte ce contexte de concurrence mondiale forte et de mettre à disposition des chercheurs une expertise solide pour les accompagner sur le montage scientifique, technico-réglementaire et financier complexe des projets internationaux, et de s'engager à leur côté à faire preuve d'agilité et de réactivité, conditions cruciales pour prendre part, en bonne place, à cette compétition où l'effet taille de l'institution doit constituer un avantage et non un handicap.

Pour le patient, il est de peu d'importance qu'une découverte soit faite dans un pays ou dans un autre, mais pour notre institution, il est fondamental que les innovations, fruit du travail de nos équipes soient encouragées, accompagnées et valorisées. C'est le meilleur garant pour que les retombées des avancées de la science médicale bénéficient à terme à tous.

Florence Favrel-Feuillade
Directrice du Département de la
Recherche Clinique du Développement

Bertrand Fontaine
Vice-Président Recherche
du Directoire de l'AP-HP

SOMMAIRE

JUIN 2016

Département de la Recherche Clinique et du Développement,

Carré Historique de l'hôpital
Saint-Louis
1 avenue Claude Vellefaux
75010 Paris

Direction de la publication :

Florence Favrel-Feuillade

Comité éditorial :

Elisabeth Guillaume
Lauren Demerville
Serge Bureau
Véronique Dubernard
Florence Chrenassia
Anne-Joëlle Deblaine

Secrétariat de rédaction :

Véronique Dubernard

Conception graphique :

Anne-Joëlle Deblaine

Crédits photographiques :

Fotolia - <https://fotolia.com>

Impression :

Typocentre
(Charnay-lès-Mâcon)
03 85 39 94 74

À LA UNE

- p. 2 ● [Le DRCD se réorganise](#)
- p. 4 ● [L'AP-HP crée une Fondation pour la recherche](#)

ACTUALITÉS

- p. 5 ● [Résultats des appels à projets ministériels 2015](#)
- p. 7 ● [Appels à projets recherche hospitalo-universitaire en santé \(RHU\)](#)
- p. 9 ● [Programme de financement européen H2020 des appels à projets : bilan et perspectives](#)

STRATÉGIES

- p. 10 ● [La réduction des délais d'instruction des essais à promotion AP-HP : Mise en place, résultats et enjeux](#)
- p. 12 ● [Mise en place du "contrat unique" pour les recherches biomédicales à promotion industrielle dans les établissements publics de santé](#)

PROGRAMMES DE RECHERCHE

- p. 14 ● [Projet européen DIABiL-2 pour le traitement du diabète de type 1](#)

INNOVATIONS

- p. 18 ● [UroMens : une innovation pour révolutionner la prise en charge de l'incontinence](#)

FOCUS

- p. 20 ● [L'observatoire régional de la recherche clinique et de l'innovation en Ile-de-France](#)
- p. 22 ● [Propriété intellectuelle et invention des agents publics](#)

LE DRCD SE RÉORGANISE

Le DRCD siège s'est réorganisé en 2015, afin de mieux répondre aux besoins des investigateurs, des URC et de renforcer son expertise.

Des missions plus lisibles, avec une organisation en 4 pôles. Cette réorganisation doit renforcer la cohésion interne et les interactions avec l'ensemble des acteurs de la recherche clinique de l'AP-HP :



Le pôle Pilotage, Responsables ELISABETH GUILLAUME et BILLY TROY

Le pôle pilotage assure le support en gestion, communication, système d'information et système de qualité des projet de recherche.



Le pôle Promotion, Responsable SERGE BUREAU

Le pôle promotion regroupe les interlocuteurs de la gestion des appels à projets ministériels, de la coordination et de la vigilance des essais cliniques dont l'AP-HP est promoteur national et international.



Le pôle Partenariats et Expertises, Responsable LAUREN DEMERVILLE

Le pôle partenariats et expertises assure une fonction de guichet unique vis-à-vis de nos partenaires, tant industriels qu'académiques, avec l'expertise juridique des projets de recherche et des collaborations de recherche. Le guichet unique des promoteurs académiques et industriels, le guichet des projets européens, la veille et la diffusion des appels à projets externes aux professionnels de l'AP-HP.



Le pôle Transfert et Innovation (OTT&PI), Responsable FLORENCE GHRENASSIA

Le pôle Transfert et Innovation gère le portefeuille de brevets de l'AP-HP, accompagne les chercheurs dans la valorisation de leur innovations et la création de start-up. Il pilote la valorisation, la propriété intellectuelle et le développement économique.

Une organisation avec des référents désignés au sein du pôle promotion, par Groupe Hospitalier afin de fluidifier les relations, et de permettre une meilleure connaissance des interlocuteurs par dossier.



**Stéphanie
DIOSZEGHY**

EST PARISIEN
Pitié-Salpêtrière



**Christophe
AUCAN**

PARIS CENTRE
Necker, Paris Ouest



**Cécile
HOFFART-JOURDAIN**

PARIS NORD VAL DE SEINE,
Saint-Louis
Lariboisière, Robert Debré



**Amel
OUSLIMANI**

PARIS SUD
Paris Seine-Saint Denis

Cette réorganisation permettra de relever plusieurs défis...

- Raccourcir les délais de mise en œuvre et d'avancement des projets de recherche (obtention des autorisations, signature des conventions)
- Augmenter le nombre d'essais à promotion AP-HP
- Améliorer le nombre d'inclusions dans les essais cliniques industriels et académiques
- Renforcer la veille et le conseil aux cliniciens chercheurs pour répondre aux multiples appels d'offres nationaux et internationaux
- Simplifier les processus de recherche
- Mieux valoriser les activités de recherche médicale et paramédicale de l'AP-HP

...et s'appuie sur la mise en œuvre d'actions structurantes :

MISE EN PLACE D'UNE COORDINATION MÉDICALE COLLÉGIALE

Animée par le Vice-Président Recherche, elle comprend des membres reconnus pour la qualité de leurs travaux de recherche sur les thématiques suivantes : oncologie, médecine, chirurgie, biologie, expertise de l'aide au montage et du monitoring des projets de recherche.

Y participent également le président de la sous-commission recherche de la CME et le président de la CES du DRCD.

La désignation des membres a fait l'objet d'une concertation entre le président de la CME, le Directeur général et la Directrice de la DOMU. Un lien fort avec le CRMBSP est souhaité et plusieurs membres de la coordination siègent au CRMBSP.

Ses missions :

- Assurer une fonction de conseil médico-scientifique et d'alerte, afin de faciliter et d'accélérer les processus d'instruction, de mise en œuvre et de suivi des projets promus par l'AP-HP.
- Eclairer la Direction du DRCD quant à la poursuite, à l'adaptation ou à l'arrêt d'un projet de recherche.
- Définir les grands axes stratégiques de la politique de recherche de l'AP-HP et de communication sur les activités de recherche conduites.

LANCEMENT D'UNE DÉMARCHE DE REFONTE DU SYSTÈME D'INFORMATION RECHERCHE, POUR GAGNER EN TRANSPARENCE ET EN EFFICACITÉ

L'objectif est de disposer d'un outil partagé DRCD/URC/investigateurs, permettant de visualiser en temps réel l'avancement des projets et la consommation des crédits.

AMÉLIORATION DE LA GESTION DES RESSOURCES HUMAINES DÉDIÉES À LA RECHERCHE

Les personnels de recherche bénéficient déjà d'un guide de gestion dédié, permettant notamment de bénéficier d'avancement de carrière, et de prime de recherche.

Afin de fidéliser les personnels de recherche et d'améliorer l'attractivité de l'AP-HP, il a été prévu dans le cadre du protocole de dé-précarisation d'augmenter le nombre de personnels de recherche du DRCD en CDI. Dès 2015, 80 personnels de recherche URC/DRCD ont pu bénéficier d'un CDI.

ACCOMPAGNEMENT DES GH DANS LA MISE EN ŒUVRE DU CONTRAT UNIQUE

Afin de faciliter la mise en œuvre du contrat unique, un fonds d'amorçage a été créé et mis à disposition des GH afin de renforcer les moyens dédiés à l'investigation.

L'AP-HP CRÉE UNE FONDATION POUR LA RECHERCHE

Elisabeth Guillaume, Directrice adjointe du DRCD



Présidée par Martin Hirsch, la fondation de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris pour la recherche est la première fondation hospitalière créée en France.

Elle a pour objectif de soutenir des projets de recherche clinique des équipes médicales et paramédicales, d'accélérer la mise au point de thérapies innovantes et de favoriser les projets de recherche partenariaux avec les universités ainsi qu'avec les grands organismes de recherche médicale français et internationaux.

La Fondation,

- Encouragera les thématiques de recherche émergentes pour les soins de demain (microbiotes, thérapie cellulaire...)
- Promouvra la formation et la valorisation des parcours professionnels des personnels hospitaliers,
- Contribuera au développement de la médecine personnalisée.

Son conseil d'administration et son conseil scientifique fixent son programme de travail annuel. Son action se veut concrète (transparente) et au bénéfice direct des patients et de leurs familles.

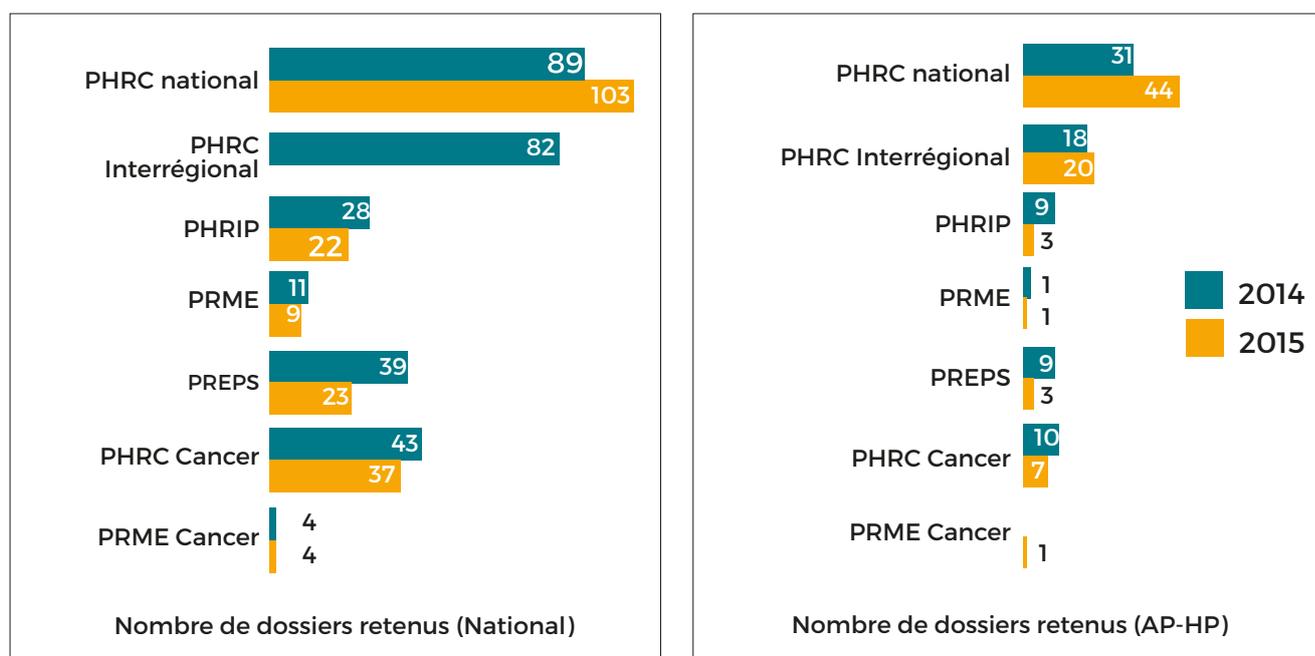
RÉSULTATS DES APPELS À PROJETS MINISTÉRIELS 2015

Caroline FISCH, DRCD pôle Promotion, gestion des appels à projets ministériels et internes

1. LES PROGRAMMES DE RECHERCHE PHRC, PRME, PREPS, PHRIP

Après une première phase de soumission des lettres d'intention (LI) qui a été clôturée le 19 mars 2015, la seconde phase de réponse aux appels d'offres correspondant au dépôt des dossiers complets s'est achevée le 3 septembre 2015. Les projets retenus par la DGOS ont été publiés début décembre 2015 et ceux par l'INCa début février 2016.

Les nombres de projets retenus pour l'AP-HP sont présentés dans le graphique ci-dessous, en comparaison des données de la campagne 2014 et en regard des résultats obtenus au niveau national :



2. LES PROGRAMMES DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE EN SANTÉ (PRTS)

Cet appel à projets lancé conjointement par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) et la DGOS est intégré à l'appel à projets générique de l'ANR au sein du défi 4 « Vie, santé et bien-être », axe 11 « Recherche translationnelle en santé ».

Les résultats ont été publiés en juillet 2015, annonçant 13 projets retenus au titre du PRTS 2015 avec un cofinancement DGOS, dont 4 projets auront leur volet clinique assuré par des centres de l'AP-HP :

Coordonnateurs	Acronyme	Titre des projets	Etablissement de rattachement
Agnès LEFORT	SEPTICOLI	Facteurs pronostiques des septicémies à Escherichia coli face à l'émergence de clones multirésistants, score de gravité et implications thérapeutiques	Hôpital Beaujon CLICHY
Dominique LAMARQUE Franck MARZANI	EMMIE	Endoscopie MultiModale pour les lésions Inflammatoires de l'Estomac	Hôpital Ambroise Paré BOULOGNE- BILLANCOURT
Olivier BOURRON Fabienne FOUFELLE	NADRANK	NASH et diabète de type 2 : Rôle du récepteur activateur de NF-KappaB (RANK) et de son ligand (RANKL).	Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière PARIS
Caroline CHARLIER	Monalisa-Genbio	Susceptibilité génétique et biomarqueurs dans la listériose	Hôpital Necker PARIS

L'appel à projets générique 2016 de l'ANR a été lancé en juillet 2015, et conformément au plan stratégique 2016 de l'ANR, le PRTS représente l'axe 10 de l'enjeu « Vie, santé, bien-être ». Les investigateurs dont la pré-proposition, soumise le 13 octobre 2015, a été présélectionnée pourront soumettre un projet complet dont le dépôt a été programmé pour début avril 2016.

3. LES PROGRAMMES DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE EN CANCÉROLOGIE (DGOS-INCA)

Les résultats de l'appel à projets PRT-K (programme de recherche translationnelle en cancérologie) DGOS-INCa 2015 ont été publiés le 9 février 2016. Sur les 21 dossiers retenus, 6 projets sont coordonnés par des investigateurs de l'AP-HP :

Coordonnateur	Titre des projets	Établissement de rattachement
José COHEN	Immunothérapie anti-tumorale par l'utilisation de complexes IL-2/Ac anti-IL-2	Groupe Hospitalier Henri Mondor Albert Chenevier CRÉTEIL
Olivier CUSSENOT	Prise en charge clinique et moléculaire des hommes à haut risque génétique de cancer de prostate	Hôpital Tenon PARIS
Eric OGIER-DENIS	Identification de biomarqueurs associés au risque de dysplasie/cancer colique au cours des Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales	Treton Xavier (Coordo associé) Hôpital Beaujon CLICHY
Marc SANSON	Marqueurs moléculaires circulants pour le diagnostic, le suivi des gliomes et l'analyse de la récurrence	Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière PARIS
Céleste LEBBE	Définition et validation d'une signature immunologique prédictive de l'efficacité des anticorps anti-PD1 dans le traitement du mélanome avancé (PREDIMEL)	Hôpital Saint-Louis PARIS
Eolia BRISSOT	La méthyl-qPCR : un nouveau marqueur prédictif des lymphoproliférations associées au virus Epstein-Barr en allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	Hôpital Saint-Antoine PARIS

CONTACT

Caroline FISCH : 01 44 84 17 62

Sandrine MINZONI : 01 40 27 57 47 (SECRÉTARIAT)



APPELS À PROJETS RECHERCHE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE EN SANTÉ (RHU)

Anne-Florence **FAY**, DRCD Office du Transfert de Technologie & des Partenariats Industriels (OTT&PI)

La deuxième vague du Programme investissement d'avenir (PIA2), annoncé en juillet 2013, a été dotée de 12 milliards € et répond à deux objectifs stratégiques :

- Renforcement de la compétitivité de la France au service de l'emploi,
- Caractère durable du développement de notre économie.

Plus de la moitié de ce PIA sera consacrée à des investissements directs ou indirects pour la transition écologique.

Au sein des 12 milliards €, 3,7 milliards € sont consacrés à la recherche et à l'université (suite du financement des initiatives d'excellence), 600 millions € à l'économie numérique et 400 millions € au développement des nouvelles technologies dans le domaine de la santé (RHU).

Les opérateurs des différents appels à projets de ce programme sont :

- L'Agence Nationale de la Recherche (ANR) pour les « équipements d'excellence » (EQUIPEX) ; « Initiatives d'excellence » (IDEX) ; « Technologies-clefs génériques » et la « Recherche hospitalo-universitaire en santé » (4 milliards € au total),
- La Banque publique d'investissement (BPI) pour le volet « Économie numérique » dans lequel peuvent s'inscrire des actions sur l'e-santé.

OBJECTIFS DE L'ACTION « RECHERCHE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE EN SANTÉ »

Cette action vise à soutenir des projets de recherche avec un fort potentiel de transfert vers l'industrie ou la société (développement de dispositifs médicaux, de plateformes technologiques, de bio-informatique, etc.).

Les projets dans les domaines de la médecine personnalisée et les thérapies innovantes, les nouveaux protocoles ou modalités de prise en charge thérapeutique seront privilégiés.

Les projets doivent être portés par un département hospitalo-universitaire (DHU) ou une fédération hospitalo-universitaire (FHU) en région et associer des entreprises. Il s'agit dans tous les cas de soutenir des projets et non des structures.

FINANCEMENTS

L'action est dotée de 200 millions € et prévoit plusieurs appels à projets successifs.

Les projets peuvent bénéficier d'un financement de 5 à 10 millions € et avoir un horizon de réalisation de 5 ans. Seuls seront considérés des nouveaux projets n'ayant pas déjà fait l'objet d'un financement par l'ANR.

Le coût complet du projet doit être supérieur à trois fois le montant de l'aide demandée (soit 30 millions € pour une aide demandée de 10 millions €).

PREMIÈRE VAGUE DE L'APPEL À PROJETS RHU

La première vague s'est clôturée le 9 avril 2015. Les 16 DHU de l'AP-HP étaient porteurs ou partenaires de 17 projets.

Le jury international a examiné 29 dossiers sur des critères de qualité scientifique et d'innovation, mais aussi sur leur potentiel en matière de retombées médicales et socio-économiques.

Quatre projets ont été retenus pour la prise en charge innovante de diverses pathologies (maladies rares, maladies chroniques largement répandues, prise en charge du handicap) au travers d'approches variées (médicament, dispositif médical, diagnostic...) pour un montant total d'aide de 32,5 millions €.

- Le projet **LIGHT4DEAF** (DHU Visions et Handicap, **9,5 millions € d'aide**) vise à **lutter contre le syndrome de Usher** qui se caractérise par une atteinte de l'audition et une perte progressive de la vision. Pour lutter contre ce handicap multi-sensoriel particulièrement invalidant qui touche environ 1 personne sur 20 000, LIGHT4DEAF s'appuiera sur une approche interdisciplinaire totalement innovante qui regroupera chercheurs et spécialistes en ophtalmologie, ORL, neurosciences et sciences humaines.
- Le projet **BIOART-LUNG 2020** (DHU Torino, **5 millions € d'aide**) a pour objectif d'apporter **une réponse thérapeutique innovante dans la prise en charge de l'insuffisance**

respiratoire terminale pour laquelle la transplantation pulmonaire est aujourd'hui la seule solution disponible. BIOART-LUNG 2020 propose de développer un dispositif médical implantable utilisant une source d'énergie portable favorisant l'autonomie des patients.

- Le projet **FIGHT-HF (FHU CARTAGE, Nancy, 9 millions € d'aide)** s'attaque à **l'insuffisance cardiaque**, qui, bien que commune, reste encore peu diagnostiquée précocement. Il ambitionne de revisiter profondément l'étiologie de la maladie, de réussir à établir un profilage des malades et une classification reconnue internationalement des patients, de prendre en compte des comorbidités et, enfin, de repenser la prise en charge par une approche globale ou holistique de la pathologie.
- Le projet **CARMMA (DHU A-TVBAgeing-Thorax-Vessels-Blood, 9 millions € d'aide)** envisage d'explorer de **nouvelles voies thérapeutiques autour des comorbidités de l'obésité**. CARMMA permettra la mise en place de nouveaux outils de diagnostic et de prévention, ainsi que de nouvelles voies thérapeutiques sur un problème majeur de santé publique.

DEUXIÈME VAGUE DE L'APPEL À PROJETS RHU

Un second appel à projets doté de 167,5 millions € a été lancé en septembre 2015 et s'est clôturé le 11 février 2016.

Les résultats ont été rendus public le 27 juin 2016.

Cinq projets portés par des DHU de l'AP-HP sont lauréats de ce deuxième appel à projets.

- **Le projet iLITE (8,5 M€)** porté par le DHU Hepatinnov sur un **objectif de production d'organoides hépatiques** regroupe des équipes des Hôpitaux universitaires Paris Sud (Pr Jean-Charles Duclos-Vallée) et Saint-Louis Lariboisière-Fernand Widal (Pr Jérôme Larghero),
- **Le projet iMAP (9 M€)** porté par le DHU i2B et des équipes de la Pitié-Salpêtrière (Pr David Kletzmann) propose de développer une **nouvelle approche thérapeutique des maladies auto-immunes**.
- **Le projet iVASC (8,5 M€)** porté par le DHU FIRE et des équipes du Groupe Hospitalier Hôpitaux Universitaires Paris Nord Val de Seine (Pr Gabriel Steg) vise à **modifier la prise en charge de l'athérombose** par la mise en place d'outils de suivi des accidents vasculaires.
- **Le projet TRT_cSVD (8M€)** porté par le DHU NeuroVasc et des équipes du Groupe Hospitalier Hôpitaux Universitaires Saint-Louis Lariboisière Fernand Widal (Pr Hugues Chabriat) **concerne les maladies des petits vaisseaux du cerveau responsables d'AVC** et impliqués dans le déclin cognitif.
- **Le projet LUMIERE (9 M€)** porté par le DHU TORINO, et plus spécifiquement par des équipes de l'Institut Gustave Roussy (Pr Laurence Zitvogel), a pour objectif de développer de **nouveaux outils prédictifs de la réponse à certains anti-cancéreux selon le profil de la flore intestinale des patients**.

Les résultats de cette deuxième vague portent à 8 le nombre de projets RHU portés par des DHU AP-HP. **Près de la moitié des DHU de l'AP-HP ont obtenu un financement RHU investissements d'avenir.**

Cette réussite confirme la capacité des équipes à porter des projets complexes de forte envergure et conforte le modèle de travail collaboratif porté par les DHU impliquant CHU, Université et l'Inserm.

TROISIÈME VAGUE DE L'APPEL À PROJETS RHU

A la date de clôture de la présente lettre, le lancement d'une troisième vague est confirmé. En revanche, le calendrier n'est pas encore connu.

LE RÔLE DU DRCD

Le DRCD intervient en soutien des DHU de l'AP-HP dans le montage de leurs projets, tant sur les aspects partenariats industriels qu'administratifs et financiers.



CONTACT

Elisabeth GUILLAUME
Anne Florence FAY

elisabeth.guillaume@aphp.fr
anne-florence.fay@aphp.fr



<http://www.agence-nationale-recherche.fr>

PROGRAMME DE FINANCEMENT EUROPÉEN H2020 DES APPELS À PROJETS : BILAN ET PERSPECTIVES

Catherine TOSTAIN-DESMARES, DRCD pôle Partenariats et Expertises, responsable du secteur Europe



Le programme-cadre européen Horizon 2020 dédié au financement de la recherche et de l'innovation est entré en vigueur le 1er janvier 2014. Pourvu d'une dotation de 80 milliards € pour une période de 7 ans (2014-2020), il a pour objectif de soutenir des projets tout au long de la chaîne de l'innovation.

Il contribue à réaliser l'Espace européen de recherche et à mettre en œuvre la Stratégie Europe 2020 et son initiative phare Union pour l'innovation.

Il a également pu rendre l'économie européenne plus compétitive grâce à des in-

novations permettant de stimuler la croissance et la création d'emplois.

Horizon 2020 finance essentiellement des projets collaboratifs de recherche et d'innovation, mais peut également soutenir des projets individuels. Les bénéficiaires sont sélectionnés sur la base d'appels à propositions annuels pour la plus grande partie du programme.

Au total pour l'AP-HP, 8 nouveaux projets H2020 émanant des appels à projets 2014 et 5 émanant des appels à projets 2015 ont été financés.

Le programme Horizon 2020 se décline en trois priorités complémentaires :

- *Excellence scientifique,*
- *Primauté industrielle,*
- *Défis sociétaux.*

FOCUS

Le secteur Europe du DRCD est composé de trois chargées de mission et d'une responsable. Il accompagne les chercheurs AP-HP de différentes spécialités médicales dans les réponses aux appels à projets de recherche clinique.



Concernant le montage de projets européens en coordination AP-HP, les investigateurs peuvent bénéficier de l'aide d'un cabinet de conseil sur la base d'un marché accord-cadre en cours de passation.

De manière plus générale, le secteur Europe aide les équipes de l'AP-HP pour le suivi administratif et financier des projets européens dans lesquels elles sont impliquées.



CONTACT

Catherine TOSTAIN-DESMARES : 01 44 84 17 83 catherine.tostain-desmares@aphp.fr
ou Secteur Europe : affaires-europeennes.drc@aphp.fr

LA RÉDUCTION DES DÉLAIS D'INSTRUCTION DES ESSAIS À PROMOTION AP-HP : MISE EN PLACE, RÉSULTATS ET ENJEUX

Serge BUREAU, RESPONSABLE DU PÔLE PROMOTION DU DRCD



Depuis deux ans, l'un des objectifs prioritaires du pôle promotion du DRCD consiste à réduire les délais d'instruction des recherches à promotion AP-HP.

Cette accélération de l'instruction réglementaire est motivée par deux raisons principales : la prise en compte de l'avis de la communauté médicale suite aux conclusions de l'enquête de la sous-commission recherche de la Commission Médicale d'Établissement et les nouvelles exigences des financeurs institutionnels (DGOS, INCa, ANR, etc.).

Dès la réception des résultats des appels à projets ministériels (fin décembre début janvier) un effort tout particulier est fourni par l'ensemble des secteurs du DRCD pour une prise en charge multidisciplinaire des projets lauréats.

En l'espace de 15 jours, la centaine de nouveaux projets est analysé par les chefs de projets du pôle promotion, la vigilance, l'équipe gestion, le secteur collaboration et le cas échéant l'AGEPS.

Cette analyse interne de faisabilité permet l'identification d'écueils en termes de potentiel de recrutement de patients, de difficultés relatives aux partenariats à initier, d'insuffisances éventuelles de financement, ou encore dans l'approvisionnement en médicaments/placebos...

Ces questions sont ensuite évoquées dans le cadre de réunions d'instruction ou réunions tripartites, qui mettent en présence les différents secteurs du DRCD, le ou les porteurs du projet, les Unités de Recherche Clinique (URC) du DRCD et le département d'essais cliniques de l'AGEPS.

La planification par Groupe Hospitalier de ces réunions a été fortement accélérée. Dorénavant, elles sont toutes organisées les deux dernières semaines du mois de fé-

vrier. Pour mémoire, en 2014 celles-ci s'étaient étalées jusqu'au mois de juin.

En 2015, les réunions tripartites ont permis d'établir un retro-planning objectivant les actions à entreprendre par chacun des acteurs du projet en vue de la soumission des dossiers aux autorités compétentes.

Un diagramme de GANTT personnalisé pour chaque étude est transmis à la suite de la réunion à l'ensemble des intervenants. En partageant ainsi les objectifs et en améliorant la communication avec les différents acteurs du projet, nous espérons démarrer le plus rapidement possible les études.

Cette communication devrait nous permettre de ne plus nous heurter au manque de disponibilité de certains investigateurs, des URC et autres secteurs du DRCD.

L'étape du dépôt du dossier réglementaire en vue de l'obtention des autorisations de démarrage de la recherche s'avère cruciale dans la mesure où elle conditionne



dorénavant le versement d'une partie des crédits octroyés par le financeur. Fin 2015, les trois-quarts des dossiers de l'année étaient déposés auprès des autorités.

L'objectif ambitieux du pôle promotion est d'obtenir pour la quasi-totalité des projets à promotion AP-HP les autorisations réglementaires dans l'année suivant l'obtention de l'appel à projet.

Les deux principaux obstacles pour atteindre notre objectif de réduction des délais sont les suivants :

- **La disponibilité restreinte des acteurs impliqués** dans le projet est une première difficulté,
- **La faisabilité des projets** : 8 à 10 % des projets sont infaisables tels qu'ils ont été acceptés par les financeurs. Pour la plupart d'entre eux, l'obtention ou l'utilisation des médicaments ou dispositifs médicaux à l'essai constitue un obstacle infranchissable.

En conclusion, les efforts conjoints du DRCD (Siège et URC) et des investigateurs ont permis de réduire de cinq mois, sur les deux dernières années, la durée moyenne d'instruction réglementaire des recherches.

Parallèlement, la **DGOS** salue cet effort et **place l'AP-HP dans les promoteurs de PHRC les plus rapides pour l'obtention des autorisations réglementaires** et la demande de la deuxième tranche de financement.

Néanmoins, ce résultat s'avère clairement insatisfaisant. Pour permettre le démarrage des recherches dans l'année d'obtention de l'appel à projet, la sensibilisation de l'ensemble des acteurs (investigateurs, DRCD-Siège et URC) constitue sans conteste la pierre angulaire de ce nouvel enjeu.

CONTACT

Serge BUREAU	01 40 27 56 63
Laurence COHEN-TANUGI (secrétariat)	01 44 84 17 23

¹Instruction 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

MISE EN PLACE DU « CONTRAT UNIQUE » POUR LES RECHERCHES BIOMÉDICALES À PROMOTION INDUSTRIELLE DANS LES ÉTABLISSEMENTS PUBLICS DE SANTÉ

Lauren DEMERVILLE, Responsable du pôle Partenariats et expertises du DRCD

Mis en place par une instruction du ministère de la santé de juin 2014, ce dispositif fait suite aux dispositions introduites par la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (dite loi « Bertrand »), qui ont modifié les relations entre les industriels du médicament et les professionnels de santé.

Visant notamment à favoriser la transparence des liens d'intérêts entre les praticiens et les laboratoires pharmaceutiques, elles ont généré des conséquences importantes sur les modalités de contractualisation en matière d'essais cliniques à promotion industrielle.

L'instruction du 17 juin 2014 relative à la mise en place d'un contrat unique pour les recherches biomédicales à promotion industrielle s'inscrit également 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.

L'objectif poursuivi consiste à établir un seul document contractuel pour la mise en place d'un essai clinique industriel au sein d'un établissement public de santé. Il prévoit :

- d'une part, **le remboursement des frais supplémentaires induits par la conduite de la recherche** (« surcoûts hospitaliers » - en application des dispositions légales),
- d'autre part, **de façon optionnelle, le versement ou non par le promoteur de sommes correspondant à l'«expertise médicale»** des praticiens (en lieu et place des « 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.

Ce contrat est également 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 (« établissements associés »).

Le rôle de l'établissement de santé « coordonnateur » (choisi par le promoteur parmi tous les établissements publics de santé en fonction du rattachement de l'investigateur référent) s'avère donc essentiel pour assurer aux autres établissements publics un remboursement effectif des coûts générés par la réalisation de l'essai.

L'instruction fixe un objectif de délai de 45 jours pour l'établissement coordonnateur entre la réception du dossier complet et la signature de la convention, et de 15 jours pour les établissements associés.

L'utilisation de ce modèle de contrat, de la grille tarifaire qui l'accompagne, et le respect des délais fixés à chaque étape du processus de contractualisation ont conditionné l'octroi d'un financement MER-RI en 2014 (mesure nouvelle, part modulable, intégralement versée aux groupes hospitaliers à l'AP-HP pour constituer un fonds d'amorçage d'aide à l'investigation).



La mise en œuvre du contrat unique est assurée par le guichet des essais à promotion industrielle, localisé au Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD).

Le contrat unique est appliqué aux nouveaux dossiers reçus depuis le 1^{er} septembre 2014. En 2015, le guichet unique a enregistré 430 nouvelles études, ayant donné lieu à la signature de 567 contrats, dont 460 au format contrat unique (équivalent à 81 %).

Pour garantir la traçabilité des sommes résultant de l'incitation financière à l'inclusion, et ainsi favoriser l'utilisation du contrat unique à l'AP-HP, un mode de gestion aménagé des recettes affectées (RAF) a été conçu spécifiquement en lien avec la Direction économique, financière, de l'investissement et du patrimoine de l'AP-HP (DEFIP) pour apporter de la souplesse dans l'utilisation des sommes IFI (« RAF IFI »).

Les sommes de l'IFI sont facturées semestriellement et gérées par la cellule de la recherche du GH, en RAF, sur cette « RAF IFI » dédiée, créée spécifiquement pour la gestion de ces sommes par le GH.

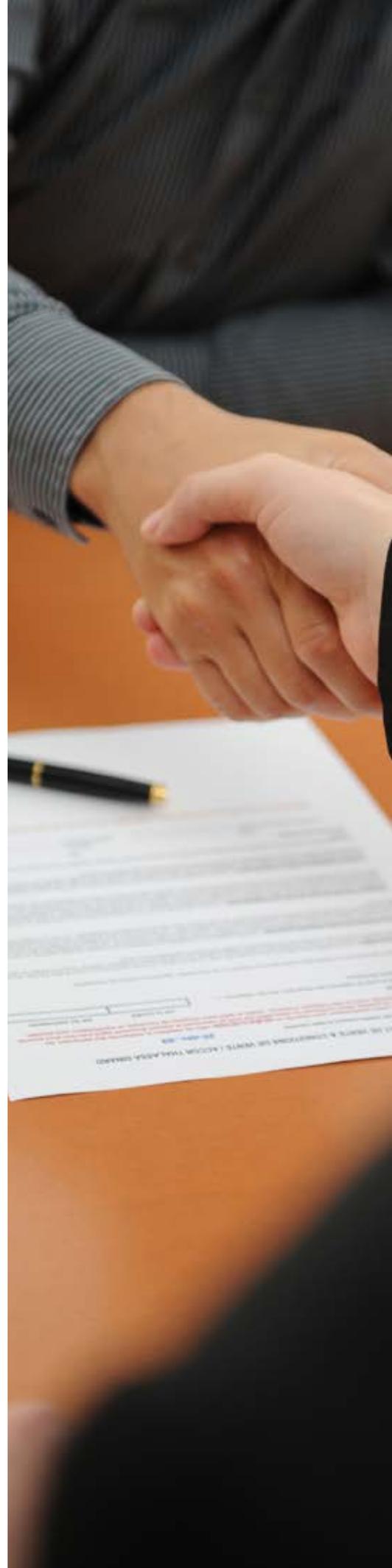
Ces sommes peuvent servir, dans le respect des règles applicables à l'AP-HP pour :

- rémunérer des personnels médicaux et non médicaux,
- acheter des matériels et des équipements, payer des frais de déplacement, payer des cotisations à des sociétés savantes, des frais d'inscription à des congrès scientifiques, des frais de publication, des frais de formation etc.

La « RAF IFI » a été conçue pour permettre une mutualisation entre les investigateurs qui le souhaitent. Ainsi, les sommes perçues peuvent être mutualisées, ce qui permet de recruter plus facilement.

CONTACT

Lauren DERMEVILLE 01 40 27 56 73
Marie-Agnès LEFEVRE 01 44 84 17 69 (secrétariat)



PROJET EUROPÉEN DIABIL-2 POUR LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 1

Pr. David KLATZMANN, Service de Biothérapies, hôpital de la Pitié-Salpêtrière

LE PROJET EN BREF



PROGRAMME DE FINANCEMENT
FP7-HEALTH-2012-INNOVATION-1

DURÉE : 4-6 ans)

SUBVENTION EUROPÉENNE :
5 900 000 euros

COORDINATEUR : DAVID KLATZMANN

INSTITUTION COORDINATRICE :
Assistance Publique - Hôpitaux
de Paris.

MANAGEMENT :
INSERM - TRANSFERT SA
<http://www.diabil-2.eu>

DIABIL-2 a bénéficié du soutien financier de la Commission européenne dans le cadre du 7^{ème} PCRD (Programme Cadre de Recherche et Développement) au titre de la convention de subvention n° 305380.

Le projet européen DIABIL-2 coordonné par le Pr David Klatzmann a pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'interleukine 2 (IL-2) à faible dose pour le traitement du diabète de type 1 (T1D) de déclaration récente.

Le T1D est une maladie auto-immune au cours de laquelle le système immunitaire s'attaque aux cellules productrices d'insuline du pancréas.

Lorsque la maladie est découverte, le processus de destruction est déjà en cours, mais il reste encore des cellules productrices d'insuline. Stopper le processus de destruction permettrait de conserver ces cellules et ainsi une certaine production d'insuline, ce qui aurait des effets bénéfiques sur la maladie. De plus, des données récentes de la littérature suggèrent que les cellules productrices d'insuline pourraient garder un potentiel régénératif.

La découverte des lymphocytes T régulateurs (Treg) a offert une nouvelle approche pour le contrôle de cette auto-immunité du T1D. Les Tregs sont des cellules dont la fonction est de réguler les réponses immunitaires de type « effectrices » qui s'attaquent parfois à nos propres organes, comme c'est le cas dans le T1D. A l'état physiologique, il existe une « balance » à l'équilibre entre les Tregs et les T effecteurs (Teffs), cette balance étant dérégulée dans les maladies auto-immunes.

Ainsi, au lieu de bloquer les cellules Teffs avec des immunosuppresseurs, une autre approche consiste à stimuler les Tregs pour rétablir l'équilibre. Ceci a l'avantage de

s'adresser aux causes de la dérégulation au lieu de ne traiter que ses conséquences.

Les équipes de médecine interne et de biothérapies de l'hôpital Pitié-Salpêtrière ont montré que l'IL-2 avait la propriété d'activer les Tregs lorsqu'elle est utilisée à très faible dose.

Cette découverte remarquable, publiée dans The New England Journal of Medicine en 2011, a permis d'ouvrir la voie à l'utilisation de l'IL-2 pour le traitement de diverses maladies auto-immunes. Une demande de brevet a été déposée par l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) et ses partenaires institutionnels pour protéger cette découverte. La société de biotechnologie ILTOO Pharma a ensuite été créée pour transformer cette découverte en une application médicale thérapeutique commercialisable.

Le T1D a été choisi comme une des premières pathologies pour le développement thérapeutique de l'IL-2, notamment du fait que les immunosuppresseurs avaient démontré une certaine efficacité en jouant sur l'un des deux paramètres de la balance Treg/Teffs pour stopper le processus auto-immun.

L'AP-HP coordonne l'essai de phase-IIb multicentrique européen DIABIL-2 évaluant l'IL-2 dans le T1D de déclaration récente. Le consortium DIABIL-2 comprend notamment l'AP-HP et ILTOO Pharma, l'étude se déroulant sur une vingtaine de centres en France et huit en Europe, incluant plusieurs leaders européens dans



Ultra-low dose interleukin-2
to fight Type-1 Diabetes

le domaine comme les Professeurs : A. Hartemann (Paris), A. Ziegler (Munich), C. Mathieu (Bruxelles), M. Donath (Zurich) ou B Roep (Leiden).

Pour la réalisation de ce projet, les équipes d'ILTOO Pharma assistées des équipes de l'AGEPS, ont développé une nouvelle formulation d'IL-2 conditionnée à faible dose. Elles ont obtenu les autorisations réglementaires des autorités de santé en Europe dans chacun des pays où se déroule l'essai.

L'essai dont l'AP-HP est le promoteur traitera 138 patients âgés de 6 à 35 ans, dans les deux mois qui suivent la déclaration de leur diabète. C'est une étude multicentrique contrôlée en double aveugle contre placebo. Le traitement dure un an au cours duquel l'IL-2 est d'abord administrée quotidiennement pendant 5 jours, puis tous les quinze jours ou toutes les semaines. Le critère principal d'évaluation est un critère d'efficacité lié à l'évolution de la maladie.

Cette étude est la première étude mondiale de ce type et devrait apporter la preuve de l'efficacité de l'IL-2 dans le T1D, fournissant ainsi une pièce maîtresse du futur dossier d'enregistrement du produit. Elle ouvrirait ainsi les portes à l'évaluation de l'IL-2 dans un grand nombre de pathologies auto-immunes.

Les enjeux de cette étude clinique sont considérables

dans la mesure où l'IL-2, au-delà des pathologies auto-immunes, a aussi un potentiel thérapeutique

important dans un grand nombre de pathologies inflammatoires et dans les allergies. L'IL-2 est aujourd'hui évaluée dans un grand nombre d'essais thérapeutiques à travers le monde et l'AP-HP est actuellement le leader mondial des études cliniques réalisées dans le domaine.

Les enjeux du développement de l'IL-2 sont également économiques, dans la mesure où cette nouvelle immunothérapie pourrait être non seulement efficace dans un grand nombre de pathologies auto-immunes et inflammatoires mais aussi avoir un rapport coût/bénéfice extrêmement compétitif en raison de ses caractéristiques propres et de son mode d'utilisation. Un succès de cette biothérapie aurait ainsi des retombées scientifiques et économiques majeures pour l'AP-HP.

Paroles de Marine HALBRON, Médecin, centre recruteur CIC PSL

« Les patients qui acceptent de participer à une étude de recherche clinique le font toujours avec une double motivation : participer à l'effort de recherche sur leur propre maladie et en tirer un bénéfice personnel s'ils ont la chance de recevoir le produit actif et non le placebo.

Dans le cas de DIABIL-2, les patients qui acceptent de participer ont une attente forte vis-à-vis du protocole : ils viennent d'apprendre qu'ils sont diabétiques de type 1 et sont demandeurs de toute forme d'aide leur permet-

tant de se projeter dans un quotidien moins inquiétant que ce qu'ils redoutaient au moment de l'annonce du diagnostic.

Celle-ci est toujours un véritable choc : le diabète de type 1 touche des enfants ou des jeunes adultes en parfaite santé, qui n'ont jamais été confrontés à la maladie. Au moment du diagnostic, le patient réalise que sa vie quotidienne va être profondément perturbée.

Nous savons que les patients diabétiques de type 1 qui gardent, parfois toute leur vie, une sécrétion résiduelle d'insuline ont un équilibre glycémique plus bas, moins de complications sévères du diabète et un diabète plus facile à équilibrer. En proposant de participer à DIABIL-2, nous ne faisons pas miroiter aux patients un avenir sans injection d'insuline mais un quotidien plus facile grâce à moins d'hypoglycémies et une moindre variabilité glycémique.

C'est la raison pour laquelle les patients à qui le protocole a été proposé l'ont accepté dans la grande majorité des cas.

Avant d'être définitivement inclus dans l'étude et randomisés, les patients prennent un repas test au cours duquel leur sécrétion résiduelle d'insuline (peptide C) est mesurée. Ils ne seront inclus que si celle-ci est supérieure à un certain seuil. Le fait d'objectiver cette sécrétion d'insuline endogène et de réaliser que leurs cellules productrices d'insuline ne sont pas encore totalement détruites par la maladie auto-immune est un élément déterminant de l'adhésion des patients au protocole. Les patients entendent l'espoir d'un sauvetage de leur capacité insulino-sécrétoire.

Pour l'instant, les injections sont bien tolérées ; comme cela était attendu, bien que chez certains patients des réactions au point



Les membres de l'équipe DIABIL-2 (AP-HP et ILTOO Pharma)

d'injection d'intensité modérée et non associées à des signes généraux peuvent être constatées. »

Témoignage de Jérémie MARIU, Directeur Général d'ILTOO Pharma :

« L'essai clinique DIABIL-2 est un projet scientifique ambitieux dont les retombées thérapeutiques dans la prise en charge du diabète de type 1 peuvent être extrêmement importantes. ILTOO Pharma, société de biotechnologie issue de la recherche académique, est associée à ce projet. La première raison est qu'elle s'est vue confier par l'AP-HP, l'UPMC et l'Inserm, la mission du développement clinique et commercial de la techno-

logie « IL-2 faible dose » pour le traitement de multiples pathologies auto-immunes et inflammatoires incluant le diabète de type 1.

La seconde raison est que ILTOO Pharma fournit les unités de traitement administrées aux patients dans le cadre de l'essai par l'intermédiaire de son établissement pharmaceutique. La mise en place de cet essai européen est un vrai défi qui démontrera, en cas de succès, la force et l'intérêt de la collaboration public/privé pour la mise en oeuvre de projets de développement de biothérapies innovantes. »

Les centres de recrutement Diabil-2 :

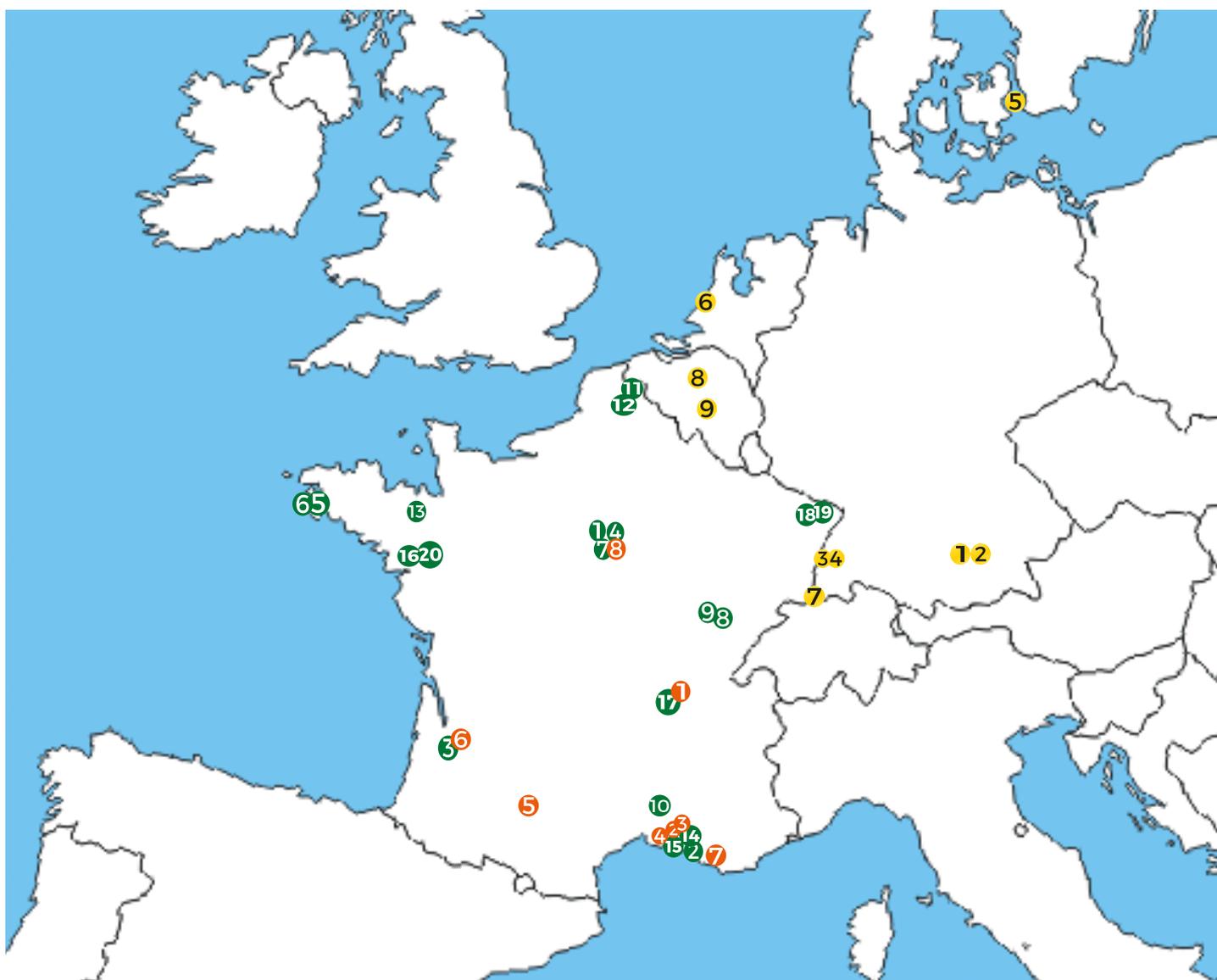
- Mise en place du premier centre Pitié-Salpêtrière le 17 Avril 2015,
- Inclusion du premier patient le 18 juin 2015.
- Au 18 décembre 2015, 20 patients ont été inclus, dont 17 ont reçu le traitement expérimental, et 20 centres ont été ouverts en France.
- **Investigateur coordinateur**
Pr David Klatzmann
- **Investigateur clinique principal**
Pr Agnès Hartemann.

20 CENTRES INVESTIGATEURS :

- 1 Service de Diabétologie Hôpital Pitié-Salpêtrière (**PARIS**) Pr Hartemann /Dr. Halbron
- 2 Service de Pédiatrie multidisciplinaire Hôpital La Timone Enfants (**Marseille**) PI Pr Reynaud
- 3 Service d'Endocrinologie Hôpital du Haut l'Evêque (**PESSAC**) PI Pr Rigalleau
- 4 Service d'Endocrinologie Pédiatrique Hôpital Robert Debré (**PARIS**) PI Pr Carel/Poidvin
- 5 Service de Pédiatrie Hôpital Morvan (**BREST**) PI Pr METZ.
- 6 Service d'Endocrinologie Hôpital Cavale Blanche (**BREST**) PI, Dr Sonnet
- 7 Service d'Endocrinologie et gynécologie pédiatrique Hôpital Necker Enfants Malades (**PARIS**) PI Pr Polak
- 8 Service de Pédiatrie Hôpital Jean Minjot (**BESANCON**) PI, Bertrand.
- 9 Service d'Endocrinologie Hôpital Jean Minjot (**BESANCON**), PI, Borot.
- 10 Service de Pédiatrie CHRU de Nîmes, (**NIMES**) PI Pr Tran.
- 11 Service d'endocrinologie-Diabétologie-maladies métaboliques Hôpital Claude Huriez (**LILLE**) PI Pr Fontaine.
- 12 Service d'Endocrinologie, diabétologie pédiatrique CHRU de Lille (**LILLE**) PI Pr Weill.
- 13 Service d'Endocrinologie Diabétologie CHRU de Rennes (**RENNES**) PI Pr De Kerdanet.
- 14 Service d'Endocrinologie du Pr Dutour Hôpital de la Conception (**MARSEILLE**) PI Pr Dutour
- 15 Service de Nutrition - Maladies Métaboliques - Endocrinologie Hôpital de la Conception (**MARSEILLE**) PI Pr Valéro
- 16 Service de Pédiatrie CHRU de Nantes (**NANTES**) PI Pr Baron.
- 17 Service d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition Centre Hospitalier LYON-SUD (**LYON**) PI Dr. Thivolet
- 18 Structure d'Endocrinologie Diabète-Nutrition et Addictologie Hôpitaux Universitaires (**STRASBOURG**) PI Pr Kessler
- 19 Service Pédiatrie CHU de Haute-pierre (**STRASBOURG**) PI Dr. Mansilla
- 20 Service Pédiatrie CHU de NANTES (**NANTES**) PI Dr. Baron

PROCHAINS CENTRES À OUVRIR EN FRANCE

- 1 Hôpital Cardiovasculaire Louis Pradel (**BRON**) PI Pr Nicolino.
- 2 Service d'Endocrinologie, maladies métaboliques Hôpital NORD (**MARSEILLE**) PI Pr Dutour
- 3 Service d'Endocrinologie du Pr Dutour Hôpital de la Conception (**MARSEILLE**) PI Pr Dutour
- 4 Service de Nutrition - Maladies Métaboliques - Endocrinologie Hôpital de la Conception (**MARSEILLE**) PI Pr Valéro
- 5 Service de Pédiatrie-Gastro-entérologie-Hépatologie-Nutrition Hôpital des Enfants (**TOULOUSE**) PI Pr Lettalec
- 6 Service d'Endocrinologie Pédiatrique Groupe Hospitalier Pellegrin (**BORDEAUX**) PI Pr Barat
- 7 Service de Pédiatrie et Chirurgie Pédiatrique Hôpital Sainte Musse (**TOULON**) PI Pr Razafimahefa.
- 8 Service de Diabétologie Endocrinologie Hôpital Lariboisière (**PARIS**) PI Pr Gautier



Mapping arrêté le 15 avril 2016

PROCHAINS CENTRES À OUVRIR À L'ÉTRANGER :

- | | |
|---|--|
| <p>1 Institute of Diabetes Research (MUNICH, ALLEMAGNE) PI, Pr Ziegler</p> <p>2 Departments of pediatrics Institute of Diabetes Research (MUNICH, ALLEMAGNE) PI, Pr Warncke</p> <p>3 Division of Endocrinology and Diabetology, Department for children and adolescents University Hospital of Freiburg (FRIBOURG, ALLEMAGNE) PI, Pr Schwab</p> <p>4 Division of Endocrinology and Diabetology University Hospital of Freiburg Department of Internal Medicine II (FRIBOURG, ALLEMAGNE) PI, Pr Seufert</p> <p>5 Department of Clinical Sciences, Lund University, Skåne University Hospital (MALMO, SUÈDE) PI, Pr Cilio.</p> | <p>6 Center for Pediatric and Adolescent Diabetes Care and Research (ROTTERDAM, HOLLANDE) PI, Dr Aanstoot.</p> <p>7 Endocrinology and Diabetes department University Hospital of Basel (BALE, SUISSE) PI, Pr Donath</p> <p>8 Diabetology UZ Brussel (BRUXELLES, BELGIQUE) PI, Pr Keymeulen</p> <p>9 Service de Diabétologie Pédiatrie CHU Mont-Godinne, (YVOIR, BELGIQUE) PI, Pr Mouraux</p> |
|---|--|

CONTACT

Pr David Klatzmann
Téléphone : +33 1 42 17 74 61
Secteur europe email :

management@diabil-2.eu
FAX : +33 1 42 17 74 62
nabila.laajail@aphp.fr

UroMEMS : UNE INNOVATION POUR RÉVOLUTIONNER LA PRISE EN CHARGE DE L'INCONTINENCE

Pr Pierre Mozer, chirurgien urologue, hôpital de La Pitié-Salpêtrière

L'incontinence urinaire d'effort affecte environ 200 millions de personnes dans le monde et son incidence est en constante augmentation, en particulier en raison du vieillissement de la population.

La simple évocation de l'incontinence est souvent un tabou et son impact sur la qualité de vie des patients est notable.

Dans le cas d'une incontinence urinaire sévère, cela peut conduire à une perte d'autonomie. Affectant plus fréquemment les femmes que les hommes, elle est due à un déficit fonctionnel du sphincter lequel peut être assimilé à un muscle se contractant à la sortie de la vessie pour comprimer l'urètre (canal par lequel sort l'urine).

En cas d'incontinence urinaire d'effort, le sphincter n'est plus assez tonique et des activités physiques plus ou moins soutenues provoquent des fuites à travers l'urètre. En cas d'incontinence urinaire d'effort sévère, le simple passage de la position allongée à la position debout provoque des fuites d'urine.

Actuellement, le traitement de référence pour l'incontinence urinaire d'effort sévère consiste à implanter sous anesthésie générale un sphincter urinaire artificiel (AMS800) qui est un dispositif hydraulique passif composé de 3 parties : une manchette (ressemblant à un petit brassard utilisé pour prendre la tension artérielle) placé autour de l'urètre, un ballon placé dans le voisinage de la vessie afin de produire la pression dans la manchette, et une pompe placée dans le scrotum chez l'homme ou dans

une grande lèvre chez la femme (cf. figure 1).

Ce type de dispositif pose d'importants problèmes d'ergonomie pour les patients et il expose à des complications liées en particulier à la compression constante exercée par la manchette sur l'urètre. De plus, il n'est pas ajusté à l'importance de l'incontinence puisque tous les patients sont implantés avec un ballon délivrant une même pression de l'ordre de 60cm d'H₂O. Dans ce domaine aucune innovation n'est apparue au cours des 30 dernières années.

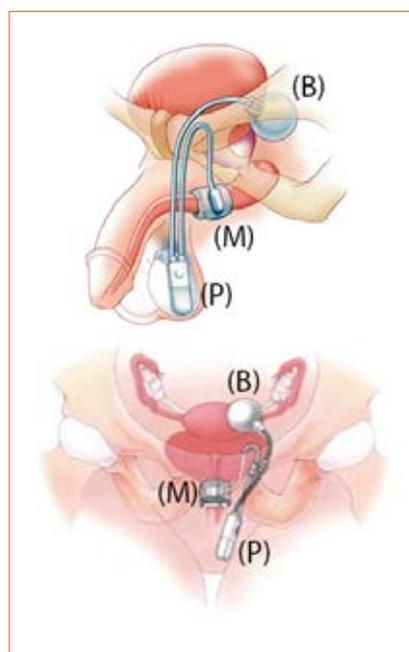


FIGURE 1 : SPHINCTER ARTIFICIEL HYDRAULIQUE AMS 800.
EN HAUT : CHEZ L'HOMME.
EN BAS : CHEZ LA FEMME.
(M) : MANCHETTE ; (P) : POMPE ; (B) : BALLON.

L'ambition d'UroMems est de révolutionner le traitement de l'incontinence urinaire sévère en utilisant les dernières avancées technologiques dans le domaine des systèmes embarqués et des micro-technologies.

Le concept repose sur l'implantation d'un dispositif comprenant une intelligence embarquée et un Système MyoElectroMécanique.

Ce système innovant est placé autour du conduit urétral et son contrôle est opéré automatiquement à partir de la mesure en temps réel de l'activité du patient. Les fonctions importantes pour le patient sont : la possibilité d'uriner avec une simple télécommande, l'adaptation automatique de la pression exercée sur l'urètre en fonction de son activité (cf. figure 2) et l'application d'une pression adaptée à chacun. Ce nouveau dispositif est capable de mimer l'activité du sphincter naturel défaillant.

Parcours et portrait

De l'idée au transfert de technologie : un concept à succès porté par un clinicien-chercheur soutenu par l'AP-HP.

Le projet de recherche UroMems illustre une problématique clinique qui a généré des thématiques scientifiques dans le cadre d'une valorisation industrielle.

L'idée est née lors d'une consultation assurée par un médecin chef de clinique assistant ayant pris en charge un patient porteur d'un sphincter urinaire artificiel et qui avait beaucoup de mal à l'utiliser. Le médecin exerçant par ailleurs

une activité de recherche dans le cadre d'un poste d'accueil AP-HP au sein du laboratoire d'imagerie médicale TIMC-IMAG (Grenoble), y a exposé cette problématique clinique en s'appuyant sur l'expérience des chirurgiens seniors de son service, tout en proposant un nouveau concept de dispositif. Suite à des premiers résultats très encourageants, le poste d'accueil AP-HP a été reconduit permettant au médecin de poursuivre ses recherches.

Un moyen qui a permis de formaliser de façon robuste le besoin clinique et d'ouvrir plusieurs champs de recherche en particulier dans le domaine du traitement du signal dans le but de réguler de façon automatique la pression dans la manchette.

Après le recrutement d'un étudiant Ingénieur en génie biomédical, qui a poursuivi en thèse, il a été possible de déposer un premier brevet puis de créer l'entreprise UroMems afin d'assurer le transfert technologique de l'innovation.

La société UroMems comprend aujourd'hui 10 employés. UroMems bénéficie du soutien actif de la BPI (Banque Publique d'Investissement) et a obtenu plusieurs prix distinctifs permettant de soutenir son activité dans sa phase de développement.

■ Étapes du succès d'Uromems:

- **2005-2006** : Poste d'accueil AP-HP-CNRS et renouvellement 2006-2007.
- **2006** : Dépôt du premier brevet en co-propriété avec l'AP-HP.
- Prix de thèse IEEE-EMBS (Engineering in Medicine and Biology Society) pour deux des fondateurs : Hamid Lamraoui et Pierre Mozer.
- **2011** : Incubation de la société au sein de l'incubateur Grain (Grenoble).
- **2011** : Création de la société UroMems.
- **2011** : Prix Grenoble Innovation Fair (2011).
- **2012** : Lauréat du Concours national d'aide à la création d'entreprises innovantes du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche (Oséo).
- **2014** : Lauréat du Concours Mondial de l'Innovation Phase I.
- **2015** : Lauréat du Concours Mondial de l'Innovation Phase II



FIGURE 2 : ILLUSTRATION DU CONCEPT.
ADAPTATION DE LA PRESSION APPLIQUÉE SUR L'URÈTRE EN FONCTION DE L'ACTIVITÉ DU PATIENT.

CONTACT

Pr Pierre MOZER

pierre.mozer@aphp.fr

L'OBSERVATOIRE RÉGIONAL DE LA RECHERCHE CLINIQUE ET DE L'INNOVATION EN ÎLE-DE-FRANCE

Jean-François **DHAINAUT**, Président du GIRCI-IDF

Anne-Marie **BRISAC**, DRCD pôle Partenariats et expertises, collaborations institutionnelles et GIRCI-IDF

La recherche clinique est un enjeu majeur d'attractivité pour une région. Le nombre global d'essais cliniques réalisés, leur organisation et leur répartition par domaine sont des indicateurs de vitalité de la recherche clinique et de sa position au sein de la recherche clinique internationale.

C'est en Ile-de-France que les établissements de santé rassemblés au sein du Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation (GIRCI-IDF) mettent en œuvre le plus grand nombre d'essais cliniques industriels et recrutent le plus grand nombre de patients. Cependant, cet écart diminue régulièrement depuis 2010.

Dans le cadre de la recherche clinique académique, le recrutement de patients reste inférieur au recrutement théorique dans plus des deux tiers des études promues par l'AP-HP, ce qui constitue un frein majeur à leur réalisation dans les délais impartis et par voie de conséquence avec le financement obtenu.

Cette situation de la recherche clinique en IDF pourrait s'améliorer, compte tenu de la qualité de l'expertise biomédicale à l'AP-HP et des potentialités inexploitées de patients et d'investigateurs motivés au sein des hôpitaux non universitaires.

En effet, l'une des missions les plus importantes du GIRCI-IDF est le soutien à la participation

des établissements non universitaires aux activités de recherche clinique. Pour assurer cette mission, la connaissance de l'activité de recherche clinique des établissements de santé est indispensable pour cibler les actions de formation et de soutien aux établissements qui s'engagent dans une démarche de recherche clinique.

Si les 420 établissements de santé franciliens n'ont pas tous vocation à avoir une activité de recherche clinique, certains collaborent avec le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) AP-HP et participent ainsi à l'effort de recherche en Ile-de-France.

De son côté, l'Agence Régionale de Santé de l'Ile-de-France (ARSIF) encourage les collaborations entre le CHU et les autres établissements de santé en cohérence avec le principe de territorialisation et de développement d'initiatives visant à renforcer l'attractivité des équipes médicales. Cet encouragement participe à l'égalité d'accès des patients à des soins de qualité et aux innovations en santé.

Ainsi, afin de soutenir le développement de la recherche clinique en Ile-de-France en lien avec les missions assurées par le GIRCI-IDF et les actions entreprises par l'ARSIF, l'installation d'un Observatoire Régional de la Recherche Clinique et de l'Innovation (ORRCI-IDF) a été décidé d'un commun

accord et un partenariat entre le GIRCI-IDF et l'ARSIF a été signé le 10 juillet 2015.

OBJECTIFS ET MISSIONS DE L'OBSERVATOIRE

L'ORRCI-IDF a pour objectif principal de fournir et d'analyser des informations relatives à la recherche clinique et à l'innovation au sein de la région afin d'aider le GIRCI-IDF et l'ARSIF à remplir au mieux leurs missions.

Les activités développées dans ce cadre permettront dans un premier temps de contribuer à identifier les centres en termes de possibilité de collaboration et de participation active aux études cliniques, de proposer un bilan des études cliniques réalisées en Ile-de-France et d'en assurer un suivi au niveau des établissements de santé. Dans un second temps, il s'agira d'identifier des professionnels de santé en ville et de dresser un annuaire des centres, des réseaux d'investigateurs et des cohortes actifs dans la région.

L'Observatoire proposera des indicateurs qui permettront de suivre les actions entreprises en recherche au sein de ces établissements. Les moyens à déployer tant en formation des personnels qu'en ressources humaines devront être précisés en partenariat entre la direction de ces établissements et le GIRCI-IDF.

FONCTIONNEMENT DE L'OBSERVATOIRE

La collaboration entre les partenaires de l'ORRCI-IDF pour le fonctionnement de l'Observatoire a conduit à la création d'un Comité de pilotage (COPIL) qui a été mis en place en juillet 2015.

Le Comité est composé de dix membres qui se réunissent au moins 3 fois par an : 5 membres sont désignés par le bureau du GIRCI-IDF et 5 autres par l'ARSIF. Le coordinateur, issu des membres du comité, a été élu pour deux ans, jusqu'en juillet 2017 : c'est le président actuel du GIRCI-IDF. Le COPIL peut s'autosaisir ou être sollicité par les partenaires. Il présente un rapport annuel sur les analyses réalisées et propose, si nécessaire, des axes d'intervention stratégique. Ce rapport annuel fait l'objet d'une présentation, en assemblée, aux partenaires de l'ORRCI-IDF.

L'objectif du COPIL est d'arrêter les orientations et les modalités d'actions, pour que l'ORRCI-IDF puisse répondre, dans le cadre de ses compétences et moyens, aux objectifs et demandes des partenaires régionaux.

Les attributions du COPIL de l'ORRCI-IDF :

- définir les indicateurs de l'activité de recherche clinique,
- rechercher les institutions qui possèdent les bases de données utiles aux analyses et d'établir, si nécessaire, des conventions avec elles pour l'utilisation de leurs données,
- préciser les modalités de constitution des bases de données des indicateurs et les modalités d'analyse de ces données,
- identifier les moyens nécessaires à la réalisation des études.

Le GIRCI-IDF et l'ARSIF mettent à disposition les compétences nécessaires à l'activité de l'ORRCI-IDF sous réserve de leurs disponibilités budgétaires et de leurs ressources humaines.

Compte tenu des possibilités en matière de systèmes d'information de l'ARSIF et des accès actuels aux bases de données régionales existantes, les données de l'ORRCI-IDF sont hébergées par l'ARSIF et mises à disposition des membres par la voie d'un accès partagé.

Les travaux de l'ORRCI-IDF peuvent porter sur l'exploitation de bases de données, notamment SI-GAPS-SIGREC, et de croisements possibles avec le PMSI, en fonction du programme de travail arrêté annuellement par le COPIL.

L'analyse en cours des bases SI-GAPS et SIGREC est réalisée sous la responsabilité d'un groupe de travail comprenant des représentants du GIRCI-IDF et de l'ARSIF. Dans un second temps, et pour répondre aux orientations arrêtées par le COPIL pour l'année 2015-2016, un questionnaire portant sur les modalités de l'organisation de la recherche clinique au sein des établissements de santé franciliens sera adressé aux directeurs, aux présidents de CME et aux pharmaciens responsables des essais cliniques dans ces établissements.

Dans les années à venir, cet Observatoire permettra d'avoir des données sur l'organisation et l'animation de la recherche clinique au sein de chacun des Groupements Hospitaliers de Territoire (GHT) mis en place en Ile-de-France, en lien avec l'établissement pivot du GHT.



CONTACT

Jean-François DHAINAUT
Anne-Marie Brisac

jean-francois.dhainaut@aphp.fr
anne-marie.brisac@aphp.fr

PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE ET INVENTION DES AGENTS PUBLICS

Cisèle **DIGNI**, DRCD Office du Transfert de Technologie & des Partenariats Industriels (OTT&PI)



Principe

Dans le cadre d'un contrat de travail ou arrêté de nomination, la loi française prévoit que le résultat de l'activité de l'agent public ou fonctionnaire dans le cadre de son emploi appartient à l'employeur public¹.

Les fonctionnaires et les agents publics de l'Etat, des collectivités publiques, des établissements publics et de toute personne morale de droit public sont soumis aux dispositions de l'article L611-7 code de la propriété intellectuelle. Sauf un accord contractuel favorable ou mesures réglementaires plus favorables.

Exception à ce principe : le droit d'auteur

De manière dérogatoire à ce principe, le code de la propriété intellectuelle² prévoit que l'auteur d'une œuvre de l'esprit jouit sur cette œuvre d'un droit de propriété exclusif et opposable à toute personne, du seul fait de sa création de l'œuvre.

Certains cas particuliers sont exclus, comme des logiciels et les bases données³. En effet, pour les logiciels créés par l'agent dans le cadre de sa mission de service public, l'employeur dispose d'une cession automatique des droits d'exploitation sur les œuvres ainsi générées pour les besoins du service public⁴.

Néanmoins, la personne publique employeur ne dispose que d'un droit de préférence⁵ pour l'exploitation commerciale.

Par exemple : si un agent est auteur d'un logiciel, l'AP-HP a un droit de propriété automatique d'appropriation de l'œuvre pour les besoins du service signifiant que :

- L'agent doit proposer en priorité cette exploitation à l'employeur, avant toute exploitation commerciale,
- Si l'AP-HP souhaite valoriser le logiciel par une exploitation commerciale, un contrat de cession de droit d'exploitation est alors mis en place entre l'AP-HP et l'agent auteur.

¹ Explication : le contrat de travail est similaire à un contrat de louage d'ouvrage. Selon l'article 1790 du code civil, le louage d'ouvrage est : "[...] est un contrat par lequel l'une des parties s'engage à faire quelque chose pour l'autre, moyennant un prix convenu entre elles." Or, il est d'usage que les fruits (au sens des revenus, des intérêts, des dividendes, des redevances, etc.) issus de la location appartiennent au locataire et non au propriétaire. Ainsi, le versement du salaire ou d'une contrepartie financière (émolument) par l'employeur (i.e. le loyer) justifierait que les "Fruits" produits par le salarié soient la propriété de l'employeur.

² Article L111-1 code de la propriété intellectuelle

³ Code de la propriété intellectuelle - art. L113-9 et Code de la propriété intellectuelle - art. L341-1 (V)

⁴ Code de la propriété intellectuelle - art. L132-17-2

⁵ Code de la propriété intellectuelle - art. L132-4

⁶ Article R611-1 et suivants code de propriété intellectuelle

Régime des inventions de salariés applicable aux agents publics

Inventions de mission :

Les inventions sont qualifiées d'inventions de mission lorsqu'elles sont réalisées dans l'exécution d'un contrat de travail comportant une mission inventive qui correspond aux missions effectives du salarié, et/ou dans le cadre d'une mission de recherche, d'enseignement ou de soins, confiée par l'employeur.

Inventions hors-mission attribuables :

Il est nécessaire que l'invention ne soit pas de la première catégorie et qu'elle soit réalisée :

- soit dans le cours d'exécution des fonctions,
- soit dans le domaine d'activité de l'entreprise ou l'administration employeur,
- soit par la connaissance ou l'utilisation des moyens de l'administration qui emploie l'agent.

Il s'agit d'une décision unilatérale de s'approprier le droit sur l'invention. C'est un droit discrétionnaire.

En contrepartie, l'inventeur public reçoit une rémunération qui prend la forme d'un intéressement tel que prévu à l'article R611-14-1 du Code de la propriété intellectuelle.

Inventions hors-mission non-attribuables :

Recouvrent toutes les autres

inventions, qui n'entrent pas dans les deux catégories citées précédemment.

Obligations légales

L'agent est tenu de respecter un certain formalisme en cas d'invention, pour permettre à son employeur d'exercer son droit⁶ :

- Le salarié ou l'agent est obligé de déclarer son invention par lettre recommandée avec accusé de réception.
- La déclaration doit comporter suffisamment d'informations pour permettre à l'administration d'apprécier le caractère de mission, ou hors mission, attribuable ou non à l'employeur.
- L'invention doit se classer dans l'une des trois catégories d'invention citées précédemment. Le classement (mission ou hors mission attribuable) par l'administration doit se faire dans les 2 mois et doit être notifié à l'inventeur l'agent.
- L'administration dispose de 2 mois supplémentaires pour exercer son droit de propriété, et doit faire de nouveau une notification à l'agent de sa décision de devenir propriétaire de l'invention.

Pour simplifier cette communication l'OTT&PI a mis en place une Déclaration d'invention téléchargeable sur le site internet :

www.ottpi.aphp.fr



CONTACT

Gisèle DIGNI
Déborah DERBY

gisele.digny@aphp.fr
01 44 84 17 71 (secrétariat)

2OH

H₂O

NaCH

ASSISTANCE
PUBLIQUE



HÔPITAUX
DE PARIS

**DÉPARTEMENT DE LA RECHERCHE CLINIQUE
ET DU DÉVELOPPEMENT (DRCD)**

Hôpital Saint-Louis, Carré Historique - Porte 23
1, Avenue Claude Vellefaux
75010 Paris

Retrouvez nous sur <http://recherche.aphp.fr>

[Retour Sommaire](#)

NaCH