

DÉCEMBRE 2016

La Lettre du DRCD

Département de la Recherche Clinique et du Développement

A LA UNE

- Mise en place d'une politique d'intéressement pour la recherche
- L'entrepôt de données de santé à l'AP-HP

ACTUALITES

- Accélérer la mise en œuvre des recherches
- Version 2 du contrat unique
- Déprécarisation des personnels de recherche

STRATÉGIES

- Visibilité internationale de l'AP-HP : stratégie de signature des publications

PROGRAMMES DE RECHERCHE

- Un accord de partenariat entre l'AP-HP et Alexion
- Postes d'accueil Ecole Polytechnique/AP-HP/Inria

INNOVATION

- Le celiprolol : repositionnement d'une vieille molécule

recherche.aphp.fr

SOMMAIRE

DÉCEMBRE 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
Véronique Dubernard
Lauren Demerville
Serge Bureau
Billy Troy
Benoit Labarthe

Secrétariat de rédaction :
Véronique Dubernard

Crédits photographiques :
Fotolia.com

**Conception graphique et
Impression :**
Typocentre L'Exprimeur
(Charnay-lès-Mâcon)
03 85 39 94 74

À LA UNE

- p. 4 ● [Mise en place d'une politique d'intéressement pour la recherche](#)
- p. 5 ● [Mise en place de l'entrepôt de données de santé à l'AP-HP : quelles opportunités pour la recherche ?](#)

ACTUALITÉS

- p. 6 ● [Modification de la réglementation CNIL pour accélérer la mise en œuvre des recherches](#)
- p. 8 ● [Version 2 du contrat unique - réactualisation](#)
- p. 11 ● [Déprécarisation des personnels de recherche : une étape supplémentaire franchie en 2016](#)
- p. 12 ● [Conclusion d'un partenariat de recherche stratégique entre l'AP-HP et IntegraGen pour des solutions de séquençage à très haut débit](#)

STRATÉGIES

- p. 14 ● [Visibilité internationale de l'AP-HP : stratégie de signature des publications et référencement dans les bases de données bibliographiques](#)

PROGRAMMES DE RECHERCHE

- p. 16 ● [Un accord de partenariat entre l'AP-HP et Alexion pour améliorer la prise en charge de maladies rares immuno-hématologiques](#)
- p. 18 ● [Postes d'accueil Ecole Polytechnique/AP-HP/Inria : recherche et innovation en anesthésie-réanimation](#)
- p. 20 ● [Les bourses ERC, un très bon levier européen pour développer des projets de recherche](#)

INNOVATIONS

- p. 22 ● [Le celiprolol : repositionnement d'une vieille molécule pour le traitement du syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire](#)

L'année 2016 qui s'achève a été marquée par de nombreuses évolutions réglementaires qui vont considérablement impacter la conduite des projets de recherche médicales en France. Pour ne citer que les plus importantes, il y a la seconde version de la Convention Unique, les décrets d'application de la Loi Jardé, l'évolution des méthodologies de référence de la CNIL, l'instruction relative au renforcement de la vigilance des essais cliniques suite au grave accident de Rennes. Sur chacun de ces textes, avec l'appui du vice-président Recherche et de sa coordination médicale, le DRCD s'est mobilisé, en lien avec les autres CHU, pour faire entendre son point de vue sur les conséquences pratiques de ces changements. Notre rôle est de pouvoir les anticiper au mieux pour qu'ils ne remettent pas en cause les efforts accomplis pour réduire les délais d'autorisation et de mise en œuvre des projets de recherche en fluidifiant les interactions avec l'ensemble des acteurs impliqués.



L'année 2016 marque également le début d'un nouveau mandat pour les responsables des douze Unités de Recherche Clinique des groupes hospitaliers dont le rôle est majeur pour accompagner les investigateurs médicaux et paramédicaux dans leurs projets recherche. Les bilans et les projets présentés par chaque candidat démontrent l'importance et la qualité du travail réalisé permettant à notre Institution d'afficher des taux de réussite et d'avancement des projets supérieurs aux autres CHU. Leur expertise méthodologique constitue une véritable richesse et un atout considérable pour conforter nos positions au-delà des appels d'offres ministériels dans le cadre des appels d'offre européens et des RHU.

L'ensemble des équipes du DRCD se sont en effet particulièrement mobilisées cette année pour offrir un accompagnement aux porteurs de projets RHU dans la continuité du soutien apportée par l'Institution aux 16 DHU. Les succès de plusieurs de nos équipes, nous encouragent à poursuivre dans cette voie au-delà des DHU dans le cadre du 3ème Appel d'offre RHU.

2016 a également vu la mise en place de la politique d'intéressement qui constitue une réelle reconnaissance de la mobilisation des équipes de l'AP-HP en matière de recherche. Cette enveloppe de 3 millions d'euros répartie entre les GH au regard de critères d'activité de recherche (contrats uniques signés, publications, inclusions dans les essais cliniques) a permis aux groupes hospitaliers de financer des créations de postes pour renforcer l'aide à l'investigation au sein de plates-formes adossées soit aux URC soit aux CIC selon les GH. L'intéressement a également permis de financer des projets de recherche en chirurgie.

Enfin, la déprécarisation des personnels du DRCD s'est également poursuivie en 2016 et sera étendue aux personnels de recherche des GH l'année prochaine.

Je remercie l'ensemble des équipes du DRCD au siège et dans les URC pour les efforts réalisés pour accompagner ces évolutions et leur engagement sans faille à valoriser les activités de recherche de l'AP-HP au sein de l'Institution, en France et à l'international. Je souhaite à tous une bonne année.

Florence FAVREL-FEUILLADE
Directrice du Département de la Recherche
Clinique et du Développement

MISE EN PLACE D'UNE POLITIQUE D'INTÉRESSEMENT POUR LA RECHERCHE

Elisabeth GUILLAUME, directrice adjointe du DRCD coresponsable du pôle pilotage du DRCD

Dans la continuité du fonds d'amorçage créé en 2015 pour l'accompagnement à la mise en place du contrat unique et le renforcement des moyens d'aide à l'investigation, il a été décidé de mettre en œuvre une enveloppe d'intéressement pour la recherche, financée sur l'enveloppe MERRI SERI.

Cet intéressement vise à **développer le soutien et la valorisation des activités de recherche**, en complément d'autres outils existants (comme l'appel d'offre CRC, les postes d'accueil, les contrats d'interface). L'originalité du dispositif repose sur sa dimension institutionnelle quant aux orientations et sa déclinaison locale, en donnant la possibilité financière aux GH de soutenir les équipes impliquées dans les activités de recherche avec une enveloppe dédiée en fonction de leurs résultats et projets.

En 2016, une enveloppe de 3,3 M€ a été distribuée entre les groupes hospitaliers sur la base de trois compartiments avec pour chacun un critère de résultat et un critère de moyen d'optimiser ce résultat.

Publications : 25% (incluant le score Sigaps et le taux de validation manuelle des publications)

Contrats Uniques signés 15% (nombre de contrats et pourcentage de Contrat Unique versus contrat CENGEPs)

Sigrec : Inclusions dans les essais cliniques 60% (nombre de points Sigrec et pour les inclusions dans les essais à promotion AP-HP score*2 si au moins 2 centres investigateurs AP-HP)

Les modalités d'utilisation de cette enveloppe étaient de plusieurs ordres :

- Renforcement du dispositif mis en place en 2015 dans le cadre du fonds d'amorçage par **le recrutement de moyens mutualisés d'aide à l'investigation (TEC/ARC/IDE)**.

La mise en œuvre de ce dispositif utilisé par la quasi-totalité des GH a permis de renforcer les moyens d'aide à l'investigation de 44 ETP. Ces moyens ont été ventilés localement en concertation avec les instances recherche des GH (commission SIRU, CLRBSP, CME locale ou comité exécutif). Ils ont vocation à être gérés de façon mutualisée de façon à s'adapter à l'évolution des besoins des services pour favoriser l'inclusion des patients dans les essais cliniques qu'ils mènent. La plupart des GH ont créé une plateforme d'aide à l'investigation pilotée soit par le responsable de l'URC, celui du CIC ou du CRC.

- **Enveloppe dédiée aux frais de publication, de formation sur la recherche et participation à des congrès pour les personnels médicaux et non médicaux.**

Au-delà des frais de publication pris en charge par les promoteurs (AP-HP, industriels), il est nécessaire de pouvoir financer sur cette enveloppe les autres publications au niveau des GH, ces derniers bénéficiant ensuite des points Sigaps ainsi générés. La CME a également insisté sur la nécessité de pouvoir utiliser ces crédits pour financer la participation à des congrès (dans des conditions à définir au sein des GH) pour se substituer aux financements associatifs en forte diminution.

Ces orientations structurelles ont vocation à être reconduites dans la perspective de consolider cette politique d'intéressement recherche en 2017.

En 2016, un axe spécifique a également été proposé pour soutenir la recherche en chirurgie :

- Financement d'un appel d'offre pour des **projets émergents en chirurgie** dans la limite de 50 000€ par projet et de 50% de l'enveloppe d'intéressement du GH. Six GH ont utilisé ce dispositif pour 12 projets.

Enfin, certains GH ont utilisé les crédits d'intéressement pour financer l'accompagnement des équipes non DHU par des prestataires externes dans le cadre du troisième Appel d'Offre RHU ou des appels d'offres internes aux GH.



CONTACT

Elisabeth GUILLAUME
elisabeth.guillaume@aphp.fr

MISE EN PLACE DE L'ENTREPÔT DE DONNÉES DE SANTÉ À L'AP-HP : QUELLES OPPORTUNITÉS POUR LA RECHERCHE ?

Billy TROY, directeur adjoint du DRCD coresponsable du pôle pilotage du DRCD
Philippe LECHAT, conseiller scientifique auprès de la direction du DRCD



Dans le cadre de l'implémentation d'un système d'information clinique commun sur l'ensemble des hôpitaux de l'AP-HP, et à l'instar d'autres hôpitaux en France, un entrepôt de données de santé (EDS AP-HP) a été mis en place afin de **permettre la réalisation d'études de recherche non interventionnelle sur base de données et de pilotage hospitalier à partir des données de soins collectées lors de l'hospitalisation des patients**. En effet, l'interrogation directe des données de soins dans les bases de production des systèmes d'information cliniques n'est pas techniquement possible ni appropriée à cet objectif. Elle doit passer par le transfert et le stockage des données dans un entrepôt intermédiaire.

La constitution et l'entretien au niveau informatique de l'EDS-AP-HP est sous la responsabilité de la DSI de l'AP-HP, avec une maîtrise d'ouvrage assurée par le DRCD et le DIM. Compte tenu de la taille des 39

hôpitaux de l'AP-HP, de la qualité des soins prodigués et des missions d'un centre hospitalo-universitaire de cette envergure, la constitution d'un EDS AP-HP constitue une opportunité unique de fournir aux professionnels de santé un outil d'investigation tant dans les domaines de la recherche clinique que dans le pilotage hospitalier.

Les usages se situent à différents niveaux. L'EDS AP-HP permettra, par exemple, **de réaliser des études de faisabilité en recherche clinique, des études de vigilance ou de faire avancer la recherche non interventionnelle sur données**. L'un des principaux enjeux des prochaines années est de construire des algorithmes robustes d'aide à la décision diagnostique et thérapeutique.

L'EDS AP-HP REPOSE SUR :

- une plateforme technique sécurisée, basée sur l'outil open source i2b2, permettant d'accéder à des données qui font l'objet d'un traitement d'anonymisation avancé,

- un cadre réglementaire simplifié, basé sur des méthodologies de référence, pour réduire le délai d'accès aux données pour les investigateurs conduisant des recherches,
- des règles institutionnelles de gouvernance et d'utilisation, adoptées à l'unanimité le 13 septembre 2016 par la **Commission Médicale d'Établissement de l'AP-HP, particulièrement attentive à la maîtrise des risques associés à ce projet prometteur.**

Un comité scientifique et éthique a été créé avec pour mission d'analyser les protocoles d'études dépassant le cadre de l'équipe de soins. Il s'assure de la qualité scientifique et éthique des travaux, du respect des règles de gouvernance, notamment en ce qui concerne l'information des patients et des professionnels de santé, ainsi que la politique de publication dans les revues scientifiques. Un portail sera mis en place afin de rendre public l'ensemble des recherches non interventionnelles sur les données de l'EDS AP-HP.

Afin de présenter et discuter les avancées rendues possibles par cet outil, un séminaire se tiendra le 13 décembre prochain à l'hôtel Scipion. Il permettra de présenter les premières pistes d'utilisation de l'EDS AP-HP et les enjeux transversaux tels que la dimension éthique, tout en comparant cette expérience à celles d'autres CHU en France.

CONTACTS

Billy TROY
billy.troy@aphp.fr

Pr Philippe LECHAT
philippe.lechat@aphp.fr

MODIFICATION DE LA RÉGLEMENTATION CNIL POUR ACCÉLÉRER LA MISE EN ŒUVRE DES RECHERCHES

Lauren DEMERVILLE, responsable du pôle partenariats et expertises du DRCD

La réglementation informatique et libertés fait souvent l'objet de vives critiques compte tenu des délais que son respect implique, dans un contexte de concurrence internationale et de remise en cause de l'attractivité de la France.

Profitant d'une période d'évolution importante des textes applicables en matière de recherche médicale (règlement européen pour les essais cliniques portant sur les médicaments, adoption des textes réglementaires relatifs à la loi sur la recherche impliquant la personne), la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) a souhaité actualiser ses procédures.

Cette démarche s'inscrit dans un **souci de simplification et d'accélération des procédures en matière de traitement de données de santé pour la mise en œuvre de projets de recherche** apportant les garanties nécessaires en termes de protection des droits des personnes et de sécurité des traitements opérés.

L'évolution de ces textes est marquée par une **nouvelle approche** : le choix de la procédure applicable ne dépend plus de la qualification du projet de recherche, mais de la forme de l'adhésion de la personne sollicitée pour participer à la recherche : non opposition ou consentement. Ces nouveaux textes CNIL permettent également d'anticiper les modifications qui seront introduites par les textes réglementation d'application de la loi sur la recherche impliquant la personne (dite « Loi Jardé »).

La CNIL a donc, pendant l'été, et à l'issue d'une importante concertation entre les acteurs :

1. **Modifié la méthodologie de référence MR 001, jusqu'alors applicable aux recherches biomédicales**
2. **Créé une méthodologie de référence pour les recherches dans le domaine de la santé ne nécessitant pas le recueil du consentement exprès ou écrit de la personne (MR 003)**

Ainsi, la MR 001 est applicable aux recherches pour lesquelles les personnes sollicitées expriment leur accord par un consentement exprès ou écrit.

La MR 003 est applicable aux recherches ne nécessitant pas le recueil du consentement exprès ou écrit de la personne concernée, et dont l'accord de participation prend la forme d'une « non opposition ».

Sur le fond, ces deux méthodologies peuvent être assimilées à un cahier des charges à respecter : dès lors que toutes les exigences

contenues dans ces textes sont remplies (notamment finalité du traitement, origine des données, destinataires des données, information tant des participants que pour des professionnels de santé intervenant dans la recherche, conditions de sécurité informatique, accès, traçabilité ...), les formalités sont grandement simplifiées et très rapides. En pratique, en application des délégations de signature à l'AP-HP, la directrice du DRCD est seule habilitée à signer les engagements de conformité aux méthodologies de référence qui engagent l'AP-HP envers la CNIL.





1. LA MÉTHODOLOGIE DE RÉFÉRENCE MR 001 MODIFIÉE EST UNE ACTUALISATION DE LA MR001 ADOPTÉE EN 2006

Applicable à de nombreuses recherches biomédicales depuis 2006, son champ d'application est à présent élargi, pour en couvrir encore davantage, notamment les recherches dont l'objet est l'étude des comportements (jusqu'à lors, exclues).

Elle est applicable à toutes les recherches pour lesquelles le consentement exprès ou écrit de la personne est recueilli :

- recherches biomédicales,
- recherches interventionnelles, notamment à risques et contraintes minimales (définition loi sur la recherche sur la personne humaine (« Jardé »),
- recherches nécessitant la réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques.

La MR 001 modifiée ne s'applique pas :

- si l'objet de la recherche en génétique est l'identification ou la ré-identification des personnes,

- si les personnes ne sont pas informées individuellement du traitement de données,
- aux recherches nécessitant un appariement avec des données de bases médico-administratives,
- si des données directement identifiantes sont traitées pour la réalisation de la recherche.

En conclusion, et sous réserve des autres conditions, ce texte s'applique aux recherches pour lesquelles le consentement exprès ou écrit doit être recueilli en application des textes, sauf s'il est possible d'identifier le patient.

2. LA CNIL CRÉE UNE MÉTHODOLOGIE DE RÉFÉRENCE MR 003 POUR LES RECHERCHES DANS LE DOMAINE DE LA SANTÉ NE NÉCESSITANT PAS LE RECUEIL DU CONSENTEMENT EXPRÈS OU ÉCRIT DE LA PERSONNE

La MR 003 concerne essentiellement les recherches non interventionnelles, les recherches visant à évaluer les soins courants et les essais cliniques de médicaments par

La MR 003 ne s'applique pas :

- si l'objet de la recherche en génétique est l'identification ou la ré-identification des personnes,
- si les personnes ne sont pas informées individuellement du traitement de données,
- aux recherches nécessitant un appariement avec des données de bases médico-administratives,
- si des données directement identifiantes sont traitées pour la réalisation de la recherche.

Compte tenu des exigences importantes fixées par la CNIL en matière de sécurité et de traçabilité informatique, **seule l'utilisation des outils informatiques institutionnels permet de bénéficier de ces procédures simplifiées de la CNIL**. A ce jour, compte tenu des marchés publics en vigueur, seul CleanWeb, de Télémédecine, remplit ces conditions pour les recherches menées à l'AP-HP. En pratique, il est donc indispensable de s'adresser aux unités de recherche clinique présentes dans chacun des groupes hospitaliers de l'AP-HP pour mettre en place un projet de recherche conforme à ces méthodologies de la CNIL. En application des délégations de signature à l'AP-HP, **la directrice du DRCD est seule habilitée à signer les engagements de conformité aux méthodologies de référence qui engagent l'AP-HP envers la CNIL**

Si le projet de recherche ne répond pas à toutes les exigences requises par la CNIL, les démarches alternatives à la méthodologie de référence sont les mêmes que jusqu'à présent : déclaration normale pour les recherches mono centrées, avis du CCTIRS et autorisation de la CNIL pour les autres recherches.

CONTACT

Lauren DEMERVILLE :
lauren.demerville@aphp.fr

VERSION 2 DU CONTRAT UNIQUE – RÉACTUALISATION

Lauren DEMERVILLE, responsable du pôle partenariats et expertises du DRCD

Un peu plus de deux ans après la mise en œuvre de la convention unique pour les recherches biomédicales à promotion industrielle dans les établissements de santé publics, le ministère de la santé a publié le 17 novembre les textes d'application de la seconde version.

Il s'agit d'un **décret**¹ fixant le cadre et d'un **arrêté**² correspondant au modèle de convention et aux grilles de coûts et surcoûts.

CHAMP D'APPLICATION

La version 2 de la convention unique (« V2 de la CU ») est applicable à **tous les établissements de santé, sans distinction (publics et privés), ce qui a pour conséquence d'imposer les mêmes coûts à tous**

les établissements, ainsi que le même texte de convention. C'est une nouveauté importante de ce dispositif, jusqu'à lors applicable de façon contraignante aux seuls établissements publics de santé.

Le décret exclut la possibilité de signer toute autre convention concernant la recherche dans l'établissement de santé (ce qui implique la suppression de la possibilité pour les associations de conclure des conventions des prestations de service via l'intervention de leurs personnels salariés au sein des services hospitaliers).

LE DÉCRET PRÉCISE DIFFÉRENTES CATÉGORIES DE RECETTES PERÇUES PAR LES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ DANS LE CADRE DES RECHERCHES À PROMOTION INDUSTRIELLE (DITES RECHERCHES À FINALITÉ COMMERCIALE)

COÛTS : frais de mise en œuvre du protocole non liés à la prise en charge médicale du participant à la recherche (tâches administratives, logistiques, d'investigation).

SURCOÛTS : frais liés à la prise en charge médicale du participant (actes pratiqués en plus des recommandations ou de la pratique courante pour la prise en charge), qui ne peuvent pas être facturés à l'assurance maladie ou au patient.

CONTREPARTIES (PRÉCÉDEMMENT, « INCITATIONS FINANCIÈRES À L'INCLUSION - IFI ») : elles sont optionnelles selon les promoteurs, et visent à améliorer la qualité escomptée des données.

Le montant est librement arrêté entre le promoteur et l'établissement, et ne semble pas devoir être identique entre les établissements de santé participant à un même essai quel que soit leur statut (public, privé ...)



1. Décret n° 2016-1538 du 16 novembre 2016 relatif à la convention unique pour la mise en œuvre des recherches à finalité commerciale impliquant la personne humaine dans les établissements de santé, les maisons et les centres de santé

2. Arrêté du 16 novembre 2016 fixant le modèle de convention unique prévu à l'article R1121-4 du code de la santé publique

Fruit de longues négociations dans lesquelles l'AP-HP s'est particulièrement impliquée et représente l'ensemble des CHU, la révision de la grille de coûts et surcoûts a permis une revalorisation des taux horaires applicables et identiques à tous les établissements de santé.

INTÉGRATION D'UNE STRUCTURE TIERCE

L'une des grandes nouveautés de cette V2 de la convention unique consiste à **permettre à une « structure tierce » participant à la recherche d'être partie à la convention unique et de percevoir les contreparties** (convention tripartite entre le promoteur, l'établissement de santé et la structure tierce).

Toutefois, la structure tierce ne peut percevoir des contreparties qu'à condition :

1. D'être désignée par l'établissement de santé, conformément au droit de la commande publique,
2. De disposer d'une gouvernance permettant de la « prémunir d'un risque de mise en cause de sa responsabilité notamment de conflit d'intérêt ou de violation des principes de protection des participants aux recherches »,
3. D'utiliser les sommes perçues exclusivement à des fins de recherche.

La gestion des contreparties est assurée depuis 2014 par les cellules de la recherche des GH (RAF IFI). La

Fondation AP-HP pour la recherche pourra jouer le rôle de structure tierce, de façon préférentielle pour les équipes AP-HP, si la Fondation est employeur en CDI des techniciens d'études cliniques (TEC) travaillant en recherche, en particulier pour les essais multicentriques pour lesquels une seule structure tierce pourra intervenir pour tous les centres de l'AP-HP.

Les investigateurs qui, en parallèle du contrat unique signé par l'AP-HP, avaient recours à des associations et n'auraient pas déjà pris contact avec la Fondation AP-HP doivent le faire ou solliciter une demande de labellisation auprès d'une commission interne composée de représentant de la Direction Interne à l'Audit, de la Direction des Affaires Juridiques et du DRCD, qui sera chargée de s'assurer du respect des critères inscrits dans l'arrêté et du respect de la charte sur la prévention des conflits d'intérêts à l'AP-HP.

CONCLUSION DE LA CONVENTION

La CU doit être conclue dans un délai maximum de 45 jours à compter de la réception de la proposition adressée par le promoteur à l'établissement de santé, auquel s'ajoute un délai subséquent de 15 jours pour les centres associés (la convention et les montants devant être identiques à ceux arrêtés par le promoteur et l'établissement de santé coordonnateur).





FACTURATION

Aucune fréquence n'est indiquée (donc pas d'obligation pour les promoteurs de payer au fil de l'eau, de façon semestrielle, ni même annuelle). Jusqu'à présent, une fréquence minimale annuelle était indiquée dans la convention.

Il incombe au promoteur de transmettre à l'établissement de santé les informations nécessaires à la facturation, après avoir communiqué avec l'investigateur sur ce point. C'était déjà une obligation jusqu'à présent (pas toujours respectée par les promoteurs industriels), mais sans association de l'investigateur.

A ce jour, nous constatons au niveau des GH de réelles **difficultés pour obtenir les informations permettant de facturer les sommes dues par les industriels pour mettre à disposition des investigateurs l'argent correspondant et nécessaire pour la conduite des recherches**. Un courrier a été adressé par le Directeur Général de l'AP-HP à tous les promoteurs pour les sensibiliser et leur demander de transmettre les

informations nécessaires. En effet, les sommes à percevoir au titre de la CU au regard des inclusions doivent prendre le relais du fond d'amorçage et des enveloppes d'intéressement à la recherche mises en place à l'AP-HP en 2015 et 2016 pour soutenir l'aide à l'investigation.

RECHERCHES
LOI INCLUSION
CONVENTION
COUTS
PROMOTEURS
SURCOUTS
DÉCRET
INVESTIGATEURS

La version 2 de la convention unique est applicable aux recherches à promotion industrielle pour lesquelles la proposition de convention est transmise après le 17/11/2016. Elle entrera donc en vigueur progressivement pour les nouveaux projets de recherche.

A l'AP-HP, les conventions uniques sont gérées de façon centralisée par le guichet dédié du DRCD,

travaillant en collaboration étroite avec les cellules de la recherche des Groupes Hospitaliers, notamment pour le fléchage des sommes (RAF IFI), et demain la fondation. Entre novembre 2016 et octobre 2016, 667 contrats ont été signés pour permettre la mise en œuvre des recherches industrielles au sein des 12 Groupes Hospitaliers de l'institution contre 293 en 2015, soit une progression de 127 %.

Des indicateurs de suivi d'activité ont été mis en place par le DRCD et sont monitorés et diffusés mensuellement aux GH. En septembre 2016 :

- le délai moyen d'instruction du dossier par le guichet s'élève à 25 jours, (entre l'accusé réception de recevabilité du dossier et l'envoi de la grille aux centres AP-HP) pour une cible entre 20 et 30 jours,
- le délai moyen de validation par les GH de la grille proposée (fléchage des sommes) est de 20 jours (entre la date d'envoi par le guichet de la proposition et la date de réponse par la cellule de la recherche) pour une cible à 5 jours,
- le délai moyen de signature par les investigateurs principaux de chaque centre est de 20 jours (entre l'envoi de la convention par le guichet à l'investigateur et le retour au guichet de la page de signature scannée), pour une cible à 5 jours.

Il est impératif d'agir collectivement sur ces délais pour atteindre l'objectif de 45 jours.

CONTACT

Lauren DEMERVILLE :
lauren.demerville@aphp.fr

DÉPRÉCARISATION DES PERSONNELS DE RECHERCHE : UNE ÉTAPE SUPPLÉMENTAIRE FRANCHIE EN 2016

Billy TROY, directeur adjoint du DRCD coresponsable du pôle pilotage du DRCD

Caroline DECROCK, responsable du secteur ressources humaines, pôle pilotage du DRCD

Le protocole de résorption de l'emploi précaire à l'AP-HP est entré en vigueur en avril 2015. Il vise à **sécuriser les parcours professionnels des agents non titulaires**. Ce protocole concerne en particulier les personnels de recherche. En effet, les financements de la recherche sont variables, ce qui engendre une incertitude sur la pérennité des postes des agents contractuels travaillant sur les projets.

Ainsi, malgré une baisse tendancielle des financements alloués par le ministère à l'AP-HP pour les activités de recherche, le protocole a été mis en œuvre afin de donner plus de stabilité et de visibilité aux personnels de recherche sur leur parcours professionnel, de sorte qu'ils ne subissent pas dans ce domaine les conséquences du mode de financement de la recherche.

Dans ce cadre, **80 agents ont pu bénéficier d'un passage en CDI en 2015**. En 2016, ce sont 52 agents qui sont concernés. Il s'agit

essentiellement de techniciens d'études cliniques (TEC) et d'assistants de recherche clinique (ARC).

L'application du protocole est réalisée afin **d'atteindre un niveau de 50% de postes pérennes dans les effectifs des unités de recherche clinique (URC) en 2017**. Cette dynamique permet de :

- donner des perspectives d'évolution de carrière et de mobilité aux agents,
- réduire le nombre de personnels en CDD avec une ancienneté importante,
- fidéliser les personnels de recherche et améliorer l'attractivité de l'AP-HP.

Ce dispositif s'inscrit dans un cadre plus large de renforcement des outils de la gestion des ressources humaines dans le domaine de la recherche, qui comprend notamment la centralisation de la gestion RH des URC. Ainsi, la gestion administrative RH des personnels d'URC, actuellement assurée par



les DRH des groupes hospitaliers (GH), sera assurée par le Centre de Gestion Commune RH en lien avec la direction du DRCD et les cellules recherche des GH. Cette centralisation est en cours de réalisation et sera terminée en mars 2017. Elle permettra, de manière complémentaire au processus de déprécarisation, de :

- consolider une gestion plus harmonisée des ressources humaines sur l'ensemble du DRCD (URC et siège),
- améliorer le pilotage de la masse salariale et des effectifs au regard de l'avancement des projets,
- renforcer la politique d'évaluation et de gestion des carrières et des mobilités.

Enfin, des travaux sont actuellement en cours afin **d'étendre la politique de déprécarisation aux autres structures de soutien à la recherche clinique** (i.e. hors DRCD), en lien avec les DRH des GH et la DRH centrale du siège, afin de permettre aux personnels de recherche des groupes hospitaliers de bénéficier d'un dispositif similaire.



CONTACTS

Billy TROY : billy.troy@aphp.fr

Caroline DECROCK : caroline.decrock@aphp.fr

CONCLUSION D'UN PARTENARIAT DE RECHERCHE STRATÉGIQUE ENTRE L'AP-HP ET INTEGRAGEN POUR DES SOLUTIONS DE SÉQUENÇAGE À TRÈS HAUT DÉBIT

Anne GYSEMBERGH-HOUAL, responsable du secteur collaborations de recherche du pôle partenariats et expertises du DRCD



Le 29 juin 2016, l'AP-HP et IntegraGen, société de biotechnologie spécialisée dans la recherche et le développement de tests de diagnostic moléculaire et reconnue dans le domaine du décryptage du génome humain, ont signé un accord-cadre de partenariat* visant à développer, pour les projets de recherche, des solutions de séquençage à très haut débit (exome et génome complet) au sein de l'AP-HP.

Ce nouveau partenariat de recherche, d'une durée de trois ans, constitue **l'un des axes forts du**

Plan Stratégique 2015-2019 de l'AP-HP en matière d'accès à l'innovation en santé et au progrès technologique. Cet accord est un premier pas indispensable pour le développement de la médecine personnalisée qui progresse à grands pas et la déclinaison de l'ambition nationale portée par le Plan France Médecine Génomique 2025 qui vise à permettre l'accès au diagnostic génétique dans notre pays. Depuis le séquençage jusqu'au stockage des données numériques massives associées, à leur analyse, l'AP-HP se devait de développer un outil et une alliance

pour accompagner les nombreux projets de recherche nécessitant le développement et le rapprochement de technologies de pointe et coûteuses de séquençage à très haut débit, associés à une expertise d'analyse et d'interprétation scientifique et clinique indispensable.

L'AP-HP est l'un des plus importants centres de recrutement de patients en Europe. Cet accord-cadre permet à l'ensemble des médecins et biologistes de l'AP-HP de bénéficier du savoir-faire et de l'expérience d'une entreprise reconnue en matière de séquençage à échelle industrielle et de mise à disposition de résultats de qualité. Les données issues des échantillons biologiques prélevés sont transformées en information génomique et en outils d'aide à l'évaluation de la maladie. La plateforme commune de séquençage à très haut débit est utilisable dans le cadre de projets de recherche pour les cancers, les maladies rares, la microbiologie, le complexe majeur d'histocompatibilité, et potentiellement la psychiatrie. **Les médecins et les biologistes ont ainsi à leur disposition une solution intégrée couvrant toutes les étapes, du recueil de l'échantillon biologique à la remise des résultats de séquençage.** En lien avec la future plateforme AP-HP mutualisée de bio-informatique, la plateforme de séquençage à très haut débit a pour objectif d'aider les médecins

*signature de l'accord-cadre approuvé en directoire le 28 juin 2016



et les biologistes dans l'analyse des données brutes et à terme la corrélation entre variants génétiques et les phénotypes tout en développant un instrument performant du NGS très haut débit à l'AP-HP.

Afin de faciliter les démarches administratives des équipes de recherche de l'AP-HP, la DOMU (service biologie, pathologie, pharmacie) et le DRCD (pôle partenariats et expertises, secteur des collaborations de recherche), avec la direction des systèmes d'Informations (DSI) de l'AP-HP, ont mis en place avec la collaboration d'IntegraGen, un circuit d'informations et de prise en charge des demandes.

Une interface de dépôt des demandes de séquençage baptisée IDF-Seq a été créée et est disponible à l'adresse : <http://idf-seq.integragen.com/>. Cette **interface, facile d'accès, permet à chaque porteur d'un projet de recherche nécessitant un besoin de séquençage à très haut débit de faire sa demande au moyen d'une courte fiche d'informations relatives au projet et aux besoins** à la fois qualitatifs et quantitatifs. Chaque porteur de projet présente le sujet et le contexte de la recherche dans laquelle la demande s'inscrit (type de pathologie, étude clinique, nature des échantillons, etc.), la nature du besoin (séquençage seul, séquençage et analyse d'exome, de génome, de microbiote, RNASeq, etc.), les volumes (nombre d'échantillons...). Ces informations, complétées par l'identité du demandeur et de son lieu d'exercice à l'AP-HP, permettent à la DOMU, au DRCD, à la DSI et à IntegraGen

de s'assurer de la faisabilité réglementaire et budgétaire de la demande, et d'évaluer les besoins logistiques et techniques pour valider la réalisation du projet de séquençage. Dans un souci constant d'efficacité auprès de la communauté médicale et scientifique, l'AP-HP et IntegraGen ont poussé leur partenariat jusqu'à anticiper sur les discussions contractuelles qui ont lieu pour chaque demande à réaliser, en s'accordant préalablement sur un ensemble de stipulations réglementaires et juridiques inhérentes à toute demande. Ce qui permet de se concentrer uniquement sur les clauses particulières et de régler les aspects financiers propres à chacune, car chaque demande n'est pas gratuite et chaque demandeur se doit de disposer d'un financement dédié pour permettre la réalisation du séquençage. A l'issue de ce processus, pour chaque séquençage, un contrat d'application est signé entre l'AP-HP et IntegraGen.

A ce jour, l'AP-HP et IntegraGen enregistrent les premières demandes. Le processus de traitement est lancé pour leur répondre et leur permettre de se concrétiser.

CONTACT

Anne GYSEMBERGH-HOUAL : anne.gysembergh-houal@aphp.fr

VISIBILITÉ INTERNATIONALE DE L'AP-HP : STRATÉGIE DE SIGNATURE DES PUBLICATIONS ET RÉFÉRENCEMENT DANS LES BASES DE DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES

Esther LARDREAU, administratrice du système d'information recherche de l'AP-HP au DRCD
chargée de mission bibliométrie, DRCD pôle Pilotage

Enjeu à la fois scientifique et politique, la visibilité nationale et internationale des publications d'un établissement témoigne de l'impact des travaux qui y sont menés et de leur rayonnement.

La visibilité d'une publication se mesure au nombre de citations qu'elle a reçues. De même, la visibilité d'un établissement se mesure au nombre de citations que ses publications ont reçues. L'établissement doit donc être clairement identifié dans les bases de données bibliographiques internationales (Web of Science de Clarivate Analytics – anciennement Thomson Reuters, ou Scopus d'Elsevier).

STRATÉGIE DE SIGNATURE

L'affiliation que les auteurs renseignent dans leurs publications est essentielle pour l'identification de l'AP-HP et le bon recensement de ses publications dans ces bases de données. Pour réduire la variation des intitulés d'affiliation et l'hétérogénéité des adresses liées à la diversité des appartenances institutionnelles, il faut d'abord normaliser la signature des auteurs. Dans toute publication reposant sur une recherche financée ou promue par l'AP-HP et par d'autres organismes (Inserm, CNRS, Université), chaque

institution doit être listée et son intitulé sera séparé de celui d'une autre par une virgule. Cette liste des institutions promouvant, finançant ou organisant une activité de recherche biologique ou clinique est décisive, car il peut être financièrement pénalisant pour l'AP-HP, dans le cadre de l'activité de publication recensée dans la base SIGAPS* et valorisée par la dotation MERRI*, qu'un de ses chercheurs mentionne une institution ne participant en aucune manière à son activité de recherche.

***SIGAPS**, Système d'Interrogation, de Gestion et d'Analyse des Publications Scientifiques, où les publications d'un chercheur appartenant à deux institutions différentes peuvent être revendiquées pour le financement ***MERRI** par l'une et l'autre de ces institutions. Il est vivement recommandé que les chercheurs créent un compte SIGAPS et valident leurs publications dans le(s) établissement(s) où ils pratiquent leur activité de recherche.





Afin de prévenir des traductions différentes et d'éviter les erreurs de référencement, l'intitulé d'une institution ne sera pas traduit en anglais. Si l'éditeur n'accepte pas d'abréviation, l'intitulé complet du site institutionnel de l'organisme sera utilisé. Sans importance, l'ordre hiérarchique peut être descendant ou montant selon l'éditeur. Par défaut, on préférera l'ordre descendant commençant par l'entité la plus haute, l'AP-HP, puis l'hôpital, et enfin le service.

Depuis la signature de la charte Aviesan en mars 2016 par l'AP-HP, les adresses monolignes sont fortement recommandées. Cependant en pratique, un nombre d'institutions de rattachement trop élevé se traduisant par un nombre de séquences entre virgules trop élevé risque d'être mal géré par les bases de données bibliographiques. En effet, les champs dans une adresse sont repérés par ce séparateur qu'est la virgule. Lorsque le nombre de séquences entre virgules est trop élevé, le système n'attribue plus convenablement les affiliations. Il faudra alors recourir à une adresse multiligne :

Adresse monoligne (adresse courte) :

Nom, Prénom^a

a. AP-HP, hôpital, service, F-code postal, Paris, France

Adresse multiligne (adresse longue) :

Nom, Prénom^{a, b}

a. AP-HP, Hôpital, Service, F-code postal, Paris, France

b. Institution 2, Hôpital ou unité de recherche, Service, F-code postal, Ville, Pays

RÉFÉRENCIEMENT DANS LES BASES DE DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES

Dans le Web of Science (WoS), quatre champs permettent la recherche des publications d'une institution dans l'outil de recherche avancé : **Address** (AD), **Organization** (OO), **Suborganization** (SG), et **Organization-Enhanced** (OG). Jusqu'en 2011, le traitement des variantes des affiliations dans le WoS n'existait pas et la qualité des données n'était pas garantie. En 2015, on constate ainsi encore une grande variabilité des adresses relatives à l'AP-HP, aucune démarche d'unification de celles-ci n'ayant été jusque-là entreprise.

C'est pourquoi, en mars 2016, la direction du DRCD valide deux propositions d'unification des variantes de l'AP-HP dans une même **Organization Enhanced** faites en octobre 2015 par Lesya Baudoin, chargée de mission bibliométrie au Comité National Coordination Recherche. L'adresse est unifiée à deux niveaux : au niveau le plus large de l'ensemble AP-HP, et au niveau le plus fin de chaque hôpital

– le choix de ce grain permettant, en effet, des analyses sur des niveaux plus élevés, alors qu'au rebours, le choix d'un niveau plus élevé, comme le Groupe Hospitalier ou l'Hôpital Universitaire, sans compter que ce niveau n'est guère pérenne, aurait empêché des analyses sur le niveau plus élémentaire de l'hôpital.

Les premiers **effets de ce travail ont été évalués en juillet 2016** et présentés en conférence des Directeurs Généraux : pour l'AP-HP, plus de 34 500 publications ont été à cette date récupérées, soit une **augmentation du nombre de publications de 127 % par rapport à octobre 2015**. Sur la période 2011-2015, une requête portant sur la catégorie « **Infectious diseases** » place l'AP-HP au 8^{ème} rang mondial, une requête « **Cardiac cardiovascular systems** » la place au 9^{ème} rang mondial, et une requête « **Oncology** » au 13^{ème} rang mondial.

La notoriété internationale d'un établissement comme l'AP-HP et la valorisation de la production scientifique de ses chercheurs dépend d'une stratégie en deux temps, en amont et en aval de la publication : une démarche commune d'homogénéisation des pratiques de signature, que ce soit au niveau de l'établissement ou au niveau d'un groupe d'établissements, et une démarche d'amélioration de la qualité des données des bases bibliométriques.

CONTACT

Esther LARDREAU : sigaps-admin.drcd@aphp.fr

UN ACCORD DE PARTENARIAT ENTRE L'AP-HP ET ALEXION POUR AMÉLIORER LA PRISE EN CHARGE DE MALADIES RARES IMMUNO-HÉMATOLOGIQUES

Pr Régis PEFFAULT DE LATOUR, service Hématologie Greffe de l'hôpital Saint-Louis

Le service d'Hématologie Greffe de l'hôpital Saint-Louis a noué un partenariat de longue durée avec le laboratoire Alexion spécialisé dans le traitement de maladies rares au pronostic sévère.

LE SERVICE D'HÉMATOLOGIE GREFFE DE L'HÔPITAL SAINT-LOUIS réalise environ **140 allo-greffes de cellules souches hématopoïétiques par an pour des patients atteints principalement de cancers du sang**. Les patients allogreffés sont ceux pour lesquels les traitements actuels par chimiothérapie ne permettent pas d'éviter une rechute et chez lesquels seule la greffe d'un nouveau système immunitaire permet d'espérer une guérison. Malheureusement, ce **système immunitaire greffé peut aussi s'attaquer au corps du receveur et entraîner une maladie dite du greffon contre l'hôte** (Graft versus Host Disease en anglais). Cette complication peut s'avérer **très grave et même dans certains cas aboutir au décès** de patients pourtant guéris de leurs maladies hématologiques. Le Professeur Gérard Socié a dédié son activité de recherche à cette thématique, tant sur le plan clinique que biologique, aboutissant à de nombreux travaux publiés dans des revues internationales de très haut niveau.

Le service d'Hématologie Greffe est également **Centre de Référence des Maladies Rares pour les Aplasies médullaires**, un ensemble de pathologies rares qui peuvent être d'origine génétique ou immunologique, le malade détruisant alors les propres cellules de sa moelle osseuse. Les traitements restent pour l'instant peu nombreux et de nombreux progrès restent à faire dans la compréhension des mécanismes de ces maladies et des facteurs de réponse aux traitements. Le Professeur Régis Peffault de Latour a publié de nombreux travaux cliniques et

scientifiques sur le sujet et bénéficie d'une reconnaissance internationale sur le sujet.

LE LABORATOIRE ALEXION est une entreprise américaine de biotechnologies qui s'est investie dans le **développement de thérapies ciblées dans la prise en charge de maladies rares aux pronostics sévères**. Ce laboratoire a par exemple révolutionné la prise en charge d'une maladie rare, l'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN) caractérisée par une réponse inadaptée du système





immunitaire qui détruit ses propres cellules, entraînant une diminution importante des cellules sanguines et impactant la vie quotidienne des patients. Alexion a développé un anticorps qui bloque un acteur majeur du système immunitaire, permettant à ces patients de retrouver une espérance de vie comparable à celle de la population générale en bonne santé. Les études qui ont permis d'aboutir à l'identification de ce traitement ont d'ailleurs été réalisées en collaboration avec le service d'Hématologie Greffe de l'hôpital Saint-Louis depuis 2007.

LE PARTENARIAT

La maladie du greffon contre l'hôte est pour l'instant mal comprise chez l'homme, avec notamment une absence de progrès thérapeutique depuis plus de trente ans. Le service d'Hématologie Greffe possède en son sein d'un certain nombre d'échantillons avec des annotations cliniques précises qui vont permettre d'identifier de nouveaux axes physiopathologiques de la maladie et donc de nouvelles cibles thérapeutiques. Le Laboratoire Alexion dispose pour sa part d'un certain nombre de molécules ciblant les voies d'activation ou de migration des lymphocytes, cellules directement impliquées dans cette complication. L'un des principaux axes de cette recherche

sera donc non seulement de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie mais également d'identifier de nouveaux traitements qui pourront à terme être développés chez les patients.

Sur le plan de l'aplasie médullaire, le Centre de Référence des Maladies Rares reçoit un nombre important de patients atteints de cette maladie et, là encore, des prélèvements sont conservés et annotés. La première phase de la collaboration sera de mieux définir les différentes présentations cliniques de patients atteints d'aplasies médullaires puis, dans un second temps, d'élaborer là encore des programmes de recherche permettant de mieux comprendre cette maladie et les facteurs de réponse aux traitements et donc d'améliorer la prise en charge des patients.

LES PERSPECTIVES EN TERMES DE DÉVELOPPEMENT

Cette collaboration est une opportunité unique pour les deux partenaires. La maladie du greffon contre l'hôte et les aplasies médullaires sont des entités rares particulièrement graves et mal connues chez l'homme. Cette collaboration permettra à nos équipes comme à Alexion d'étendre les recherches dans le domaine. Une meilleure compréhension des mécanismes de ces deux maladies est essentielle au développement de nouvelles molécules afin d'améliorer enfin la prise en charge des patients.



CONTACT

Pr Régis PEFFAULT DE LATOUR : regis.peffaultdelatour@aphp.fr

POSTES D'ACCUEIL ÉCOLE POLYTECHNIQUE-INRIA/AP-HP : RECHERCHE ET INNOVATION EN ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Dr Fabrice VALLÉE, médecin anesthésiste-réanimateur au département d'anesthésie de l'hôpital Lariboisière, lauréat d'un poste d'accueil à Polytechnique et à l'Inria

DES PARTENARIATS DE RECHERCHE EN SOUTIEN DE PROJETS INNOVANTS

Grâce au soutien du DRCD, par la création de postes d'accueil, l'unité de recherche clinique du département d'anesthésie réanimation de Lariboisière a pu tisser des liens avec l'école Polytechnique et l'Inria. Les projets de cette nouvelle unité de recherche clinique (« **Le Temple** » : Hôpital Lariboisière, BMT-3 Secteur Neuroradiologie), ont pour finalité de développer de nouveaux concepts dans le cadre du monitoring hémodynamique de patients sous anesthésie générale. En intégrant les progrès technologiques et numériques, le but est d'obtenir des mesures fiables de suivi continu de patients à risque par une solution non-invasive ou mini-invasive intégrant à la fois l'ergonomie, une synthèse des

interactions entre les nombreux paramètres mesurés et la visualisation facilitée et instinctive des résultats. Il s'agit de pouvoir détecter les événements le plus précocement possible pour la mise en œuvre d'un traitement rapide.

De nombreux projets sont en cours qui ouvrent sur d'autres *champs de connaissance avec de nouvelles méthodes de recherche* et dépassent le cadre même du domaine de l'anesthésie réanimation. Ces partenariats de recherche translationnelle avec des experts d'excellence marquent le début d'échanges avec des établissements aussi prestigieux que Polytechnique et l'Inria. Le but étant de créer une interaction réelle et un partenariat pérenne à moyen et long terme où chacun apporte son expertise sur des sujets de recherche médicale pour contribuer à l'amélioration des soins.

> UN MODÈLE NUMÉRIQUE DE CŒUR ET VAISSEAUX EN COURS DE PROJET :

L'équipe de recherche du Temple travaille depuis novembre 2015 en collaboration avec l'école Polytechnique et l'Inria de Paris-Saclay sur la mise au point d'un prototype de cœur numérique. Un projet auquel s'est joint le Dr Arthur Le Gall, également lauréat d'un poste d'accueil Inria 2016-17 pour ses travaux de thèse de science.

Ce prototype est destiné à modéliser l'effet des médicaments sur la fonction cardiaque et la rigidité des vaisseaux sanguins, ce qui permettrait d'appréhender des paramètres non accessibles en pratique clinique quotidienne. Grâce au recueil de paramètres multiples et synchronisés réalisé en collaboration avec l'équipe de Neuroradiologie de Lariboisière, l'équipe du Temple participe à la calibration et la validation de ces modèles complexes. L'intégration du premier « modèle numérique cardiaque » pour favoriser l'aide à la décision pour une meilleure prise en charge des patients sévères au bloc opératoire devrait débuter au cours de l'année 2017.

Afin de pérenniser cette collaboration avec l'école Polytechnique et l'Inria, et grâce à la souplesse des postes d'accueil AP-HP, ce jumelage va s'étendre sur les trois prochaines années pour tenter de finaliser ces projets innovants et ambitieux.



Figure 1 : Joaquim MATEO et Fabrice VALLÉE au Temple et Arthur LE GALL

PARCOURS ET PORTRAIT

2013 : Création d'une structure de recherche clinique novatrice - le Temple - avec le Dr Joaquim Mateo (figure 1).

2012-2016 : 4 brevets AP-HP portant sur le monitoring des patients en anesthésie réanimation dont le projet Iceberg (figure 2) pour le monitoring des patients cérébrolésés et le projet Boucle Vitesse/Pression pour l'évaluation du couplage ventriculo-artériel par l'analogie au profil de têtes de chiens (figure 3)

2015 : 2 récompenses APinnov 2015 : brevet prometteur et pratiques innovantes

2015-2017 : 2 postes d'accueil Polytechnique et Inria sur le projet de modélisation numérique cœur et vaisseaux (figure 4)

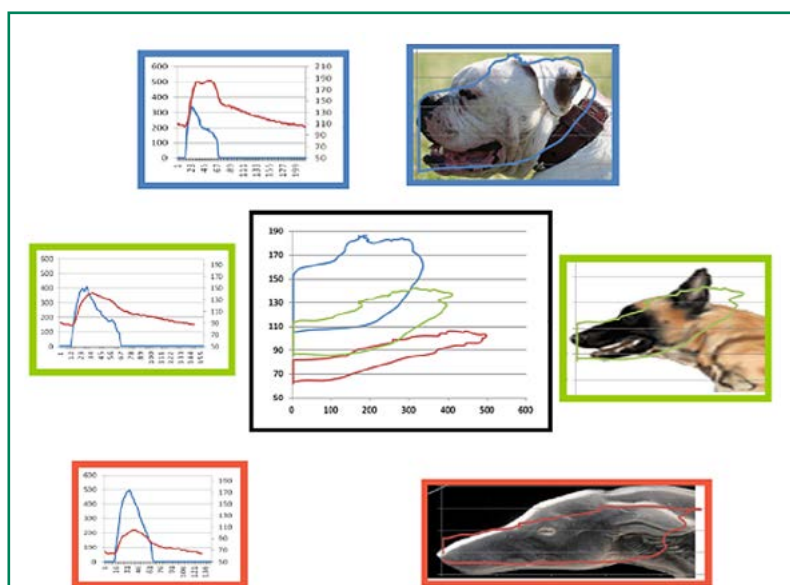
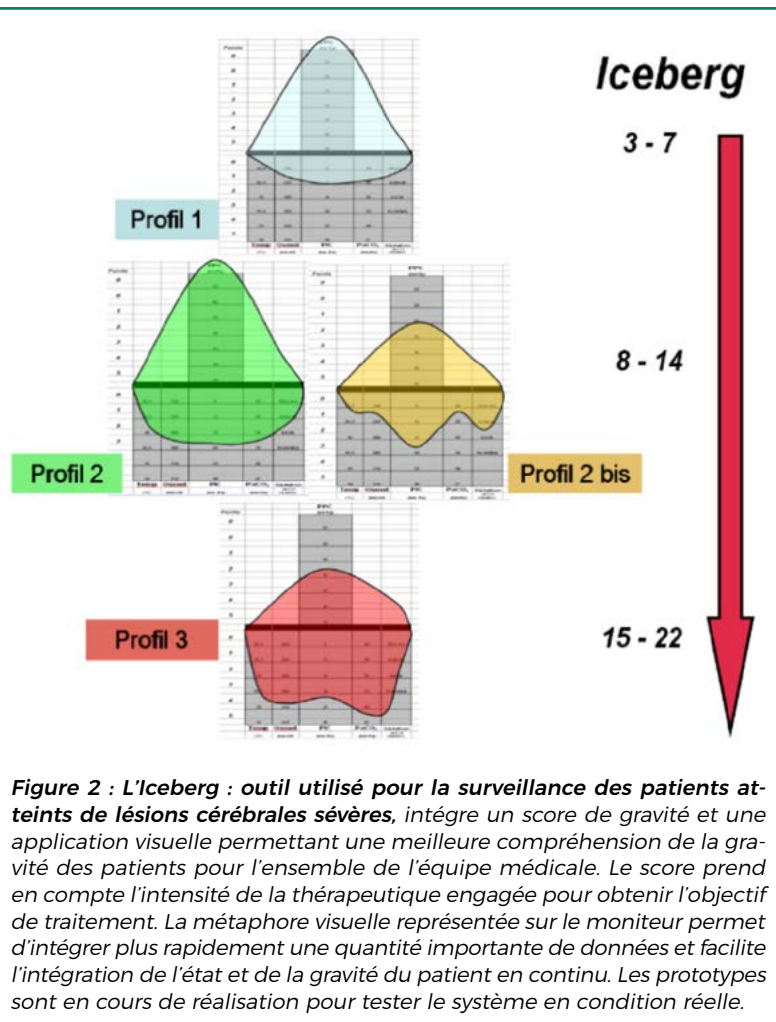


Figure 3 : Analyse du couplage ventriculo-artériel pour l'évaluation du risque cardiovasculaire. Boucle Vitesse/Pression et analogie visuelle avec des têtes de chiens de profil : (1) plus la boucle est fine et allongée moins le patient a de risque cardiovasculaire et la boucle ressemble à une tête de Lévrier (2) plus la boucle est large et carrée plus le patient a des risques cardiovasculaires et la boucle ressemble à une tête de Bull dog. Cette analogie permet une meilleure compréhension et une vulgarisation de ces phénomènes complexes. Elle a été reprise par Deltex®, une compagnie anglaise de monitoring, qui va l'intégrer dans son nouveau moniteur.

DATE LIMITE CANDIDATURES 2017 : LUNDI 6 MARS

> <http://recherche.aphp.fr/appels-a-candidatures-internes/>



CONTACTS

Dr Fabrice VALLÉE : fabrice.vallee@aphp.fr

Dr Joaquim MATEO : joachim.mateo@aphp.fr

CONTACTS DRCD POSTES D'ACCUEIL

François BASSOMPIERRE : francois.bassompierre@aphp.fr

Marie-Agnès LEFÈVRE : marie-agnes.lefevre@aphp.fr

LES BOURSES ERC, UN TRÈS BON LEVIER EUROPÉEN POUR DÉVELOPPER DES PROJETS DE RECHERCHE

Catherine TOSTAIN DESMARES, responsable du secteur Europe du pôle partenariats et expertises du DRCD

La création du Conseil Européen de la Recherche (European Research Council ERC), est l'innovation majeure du 7ème Programme-Cadre de Recherche et Développement (PCRD).

Etant donné le succès rencontré auprès de la communauté scientifique européenne et la qualité de la recherche financée, ce programme spécifique a été reconduit dans le cadre du programme Horizon 2020 et doté d'un budget de 13,1 milliards d'euros sur la période 2014-2020, soit une augmentation de 60 % par rapport à la programmation précédente 2007-2013.

L'ERC représente 17 % de la maquette financière du programme Horizon 2020 qui s'élève dans son ensemble à 80 milliards d'euros pour 2014-2020.

Les ERC couvrent 3 types de domaines scientifiques, eux-mêmes subdivisés en sous-domaines :

- Les sciences physiques et ingénierie

- Les sciences sociales et humaines
- Les sciences de la vie, les chercheurs de l'AP-HP s'inscrivant principalement dans ce domaine-là.

L'ERC propose quatre types de bourses dont l'unique critère de sélection est l'excellence scientifique :

	Bourses individuelles destinées aux jeunes chercheurs :		Bourses individuelles destinées aux chercheurs confirmés :	Bourses pour la valorisation d'idées émanant d'un projet ERC
	STARTING GRANTS	CONSOLIDATOR GRANTS	ADVANCED GRANTS	PROOF OF CONCEPT
Expérience requise	2-7 ans d'expérience après la thèse	7-12 ans d'expérience après la thèse	Les 10 dernières années doivent avoir été consacrées à la recherche (<i>track record</i>)	Etre déjà lauréat d'un ERC
Enveloppe financière par Appel ERC 2017 (pour tout l'UE)	605 millions €	575 millions €	570 millions €	20 millions €
Montant de la bourse allouée	1,5 millions €	2 millions €	2,5 millions €	150 000 €
Durée de la bourse	5 ans	5 ans	5 ans	
Public cible	Ces 2 types de bourses s'adressent à des jeunes chercheurs excellents et indépendants, qui ont un fort potentiel de leader scientifique	Les candidats à l'appel Advanced Grant doivent faire preuve d'un excellent <i>track record</i> qui devra être détaillé dans la candidature		

EN 2016, DEUX CHERCHEURS DE L'AP-HP SONT LAURÉATS DE BOURSES ERC :

Marina CAVAZZANA CALVO, Professeur d'université et praticien hospitalier à l'hôpital Necker, obtient en mars 2016 un financement *ERC Advanced Grant* pour son projet GeneForCure-693762 pour une durée de 5 ans. Ce projet vise à consolider les connaissances pour **remplacer la transplantation de cellules souches hématopoïétiques de donneur partiellement compatible par une approche de thérapie génique** et à développer de nouveaux essais cliniques. Ce projet financé par l'ERC va permettre également d'évaluer la place de la thérapie génique parmi les offres des soins actuellement existants pour des maladies génétiques du système immunitaire et des globules rouges. Les pathologies concernées pour cette étude sont le syndrome de Wiskott-Aldrich, le déficit immunitaire combiné sévère lié à l'X, le syndrome IPEX et la drépanocytose.

Plus récemment, **Harry SOKOL** spécialiste de l'étude des **maladies inflammatoires de l'intestin**, est lauréat d'une bourse *Starting Grant* 2016 du Conseil européen de la recherche. Cette dotation de 1,5 millions d'euros sur 5 ans, va permettre d'intensifier ses travaux sur **le rôle du microbiote intestinal** dans l'apparition de certaines maladies, comme la maladie de Crohn.

Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC), le Docteur Harry SOKOL exerce au sein du service de Gastroentérologie et nutrition de l'hôpital Saint-Antoine, Groupe Hospitalier Est Parisien, AP-HP. Il est également chercheur à l'INRA (unité mixte de recherche « Microbiologie de l'alimentation au service de la santé », UMR1319 Micalis) et à l'Inserm (U1157 /UMR7203).

Sur la période de 2009 à 2015, le taux de réussite des équipes françaises était plus élevé que le taux de réussite européen, tous domaines scientifiques confondus. Par exemple, le taux de réussite pour les ERC *Starting Grants* s'élève à plus de 17 % pour la France alors que le taux de réussite européen avoisine les 11%.

Quant au taux de succès des ERC *Advanced Grants*, il se situe pour la France à 15% sur la même période, alors que le taux de succès européen est à un peu plus de 12 %.

Le programme de travail ERC 2017 est consultable sur le site du Conseil Européen de la Recherche ainsi que sur d'autres sites de relais d'information. Il est déjà possible d'anticiper la préparation des futures candidatures. La clôture est fixée :

- Consolidator Grants : début février 2017,
- Advanced grants : fin août 2017,
- Starting Grants : la soumission a eu lieu à la mi-octobre 2016.

En 2017, l'ERC fêtera ses dix ans à Bruxelles le 21 mars 2017 au cours d'un événement scientifique présentant une sélection de projets ERC et de personnalités emblématiques.

A cette occasion, l'ERC invitera tous les pays participants à ce programme à s'associer à l'« ERC Week », une semaine dédiée à l'ERC du 13 au 19 mars 2017 : véritable opportunité pour faire connaître encore mieux ces dispositifs d'aide à l'attention de nos chercheurs !

CONTACTS

Catherine TOSTAIN DESMARES :
catherine.tostain-desmares@aphp.fr

Secteur Europe :
erc.Affaires-europeennes@aphp.fr



LE CELIPROLOL : REPOSITIONNEMENT D'UNE VIEILLE MOLÉCULE POUR LE TRAITEMENT DU SYNDROME D'EHLERS-DANLOS VASCULAIRE

Benoit LABARTHE, responsable du pôle transfert et valorisation du DRCD

L'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris et la société Acer Therapeutics ont conclu le 3 août 2016 un accord exclusif mondial d'accès aux données de l'essai clinique BBEST (Beta-Blockers in Ehlers-Danlos Syndrom Treatment), promu par l'AP-HP dans le cadre du programme hospitalier de recherche clinique de 2001. Cet essai a démontré pour la première fois l'efficacité d'un traitement contre le syndrome vasculaire d'Elhers Danlos, une maladie génétique rare des tissus⁽¹⁾.

L'AP-HP permet ainsi à Acer Therapeutics d'accéder à la base de données de cet essai clinique en vue du développement et de l'exploitation commerciale du celiprolol pour traiter le syndrome vasculaire d'Ehlers Danlos, notamment aux Etats-Unis où ce médicament n'était pas présent, même dans ses indications premières en cardiologie.

Acer Therapeutics, basée à Cambridge, MA, Etats-Unis, développe des traitements thérapeutiques, validés par des preuves de concept tangibles, pour des maladies ultra-rares qui constituent des besoins médicaux non-couverts. Le portefeuille de candidats-médicaments de la société, à un stade avancé, inclut deux thérapies pour des pathologies sévères d'origine génétique, et qui ne bénéficient pas de traitements autorisés aux Etats-Unis : le syndrome vasculaire d'Ehlers-Danlos, et la leucinoïse (maladie du « sirop d'érable »). La

société a levé à ce jour \$12,25 millions en deux tours de financement. Ce partenariat résulte d'échanges réguliers entre l'équipe de Pharmacologie clinique de l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP, AP-HP), dirigée par le Professeur Stéphane Laurent et le Professeur Pierre Boutouyrie, investigateur principal de l'étude BBEST, le DRCD (Pôle Transfert et Valorisation-OTT&PI et Pôle Promotion) de l'AP-HP et la société Acer Therapeutics.

Les personnes atteintes du syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) de type IV (ou syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire) ont la peau et les tissus, notamment vasculaires, extrêmement fragiles. Elles présentent des complications vasculaires graves comme des ruptures et des dissections (rupture partielle) de la paroi des grosses artères.

Le Professeur Boutouyrie, qui co-dirige l'équipe de Pharmacologie clinique à l'HEGP, a ainsi mis en





place une étude multicentrique en France et en Belgique, mettant en relation les spécialistes du syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, les généticiens et les médecins vasculaires pour tester l'efficacité du celiprolol. Ce bêta-bloquant vasodilatateur est habituellement indiqué dans l'hypertension artérielle.

L'étude BBEST a démontré son puissant effet thérapeutique dans la prévention des complications vasculaires graves du syndrome vasculaire d'Ehlers Danlos.

Selon le Professeur Boutouyrie, « Les patients traités par le celiprolol ont présenté trois fois moins d'événements majeurs que les patients non traités. Cela se traduit concrètement par moins d'hospitalisations, moins de souffrances, une augmentation franche de l'espérance de vie (leur survie médiane était avant de moins de 50 ans). Les résultats de cette étude, disponibles depuis septembre 2010, ont changé les pratiques en France notamment, et transformé

la présentation de la maladie qui passe d'un mal incurable à une maladie chronique. En France ; près de 100% des patients sont traités par Celiprolol (prescription effectuée hors Autorisation de mise sur le marché - AMM). Malheureusement, le Celiprolol n'est pas encore disponible dans de nombreux pays ».

L'objectif de la société Acer Therapeutics est d'obtenir les autorisations de mise sur le marché et de commercialiser ce médicament, aux Etats-Unis et dans certains états d'Amérique Latine à court terme, puis de contribuer à l'obtention de l'indication en Europe et dans le reste du monde.

Chris Schelling, dirigeant et fondateur d'Acer Therapeutics, déclare quant à lui : « Cet accord entre l'AP-HP et Acer est un magnifique exemple de collaboration public-privé. La signature de cet accord constitue un événement majeur, car il va nous permettre d'avancer rapidement le celiprolol

vers un enregistrement à la Food Drug Administration (FDA). Ce traitement a le potentiel de sauver les vies des patients atteints par cette pathologie ultra-rare ».

Cet accord est emblématique du potentiel des bases de données générées dans le cadre d'essais cliniques académiques qui trouvent une application industrielle notamment lors d'utilisation de molécules anciennes dans de nouvelles indications. Celui-ci a nécessité une anticipation des démarches réglementaires à effectuer pour la transmission des données et qui seront nécessaires à l'obtention d'une autorisation de la FDA. Les retours financiers participeront au financement de nouveaux projets de recherche menés à l'AP-HP.

(1) Ong KT et coll. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective randomised, open, blinded-endpoints trial. Lancet. 2010 Oct 30;376(9751):1476-84.

CONTACT

Benoit LABARTHE :
benoit.labarthe@aphp.fr

2OH

H₂O



3NO₃

ASSISTANCE
PUBLIQUE



HÔPITAUX
DE PARIS



www.aphp.fr

[Retour Sommaire](#)

NaCH₂