

LA LETTRE

**DU DÉPARTEMENT DE LA RECHERCHE
CLINIQUE ET DU DÉVELOPPEMENT**

DÉLÉGATION INTERRÉGIONALE À LA RECHERCHE
CLINIQUE D'ILE-DE-FRANCE

POINT SUR...

- ▶ Les DHU : l'organisation de la procédure d'évaluation des dossiers déposés en réponse à l'appel à projets DHU

REGARDS

- ▶ Zoom sur l'URC du GH Ambroise Paré – Raymond Poincaré
- ▶ Les essais industriels vus par les acteurs d'un établissement de santé situé dans le périmètre de la DIRC Ile-de-France : l'hôpital Saint-Joseph

HORIZONS

**Dossier : mieux
comprendre les MERRI**
les grands principes, la répartition interne...

ZOOM SUR

- ▶ Mise en œuvre d'un projet de recherche : pourquoi les délais peuvent sembler si longs...
- ▶ Les IHU : Imagine, ICAN et INTP





03 EDITO

04 UN POINT SUR...

- 4 Les appels d'offres ministériels 2012
- 7 Le résultat des appels à projets et des appels à candidatures internes 2011 à l'AP-HP
- 10 Les DHU : l'organisation de la procédure d'évaluation des dossiers



13 REGARDS

- 13 L'URC spécialisée en économie de la santé (URC Eco Ile-de-France)
- 16 Le centre de pharmaco-épidémiologie
- 19 Zoom sur une URC :
L'URC du GH Ambroise Paré – Raymond Poincaré
- 22 Les essais industriels dans le périmètre de la DIRC (interview de Dominique Mariolle à l'hôpital Saint-Joseph à Paris)

24 HORIZONS

DOSSIER MERRI

- 25 La répartition interne de l'enveloppe MERRI
- 30 Les comptes de résultat des pôles ou CREA
- 34 Les MERRI, les MIG, les MIGAC
- 36 Fiches pratiques

44 JURISDRCD

La loi de bioéthique

46 INNOVATION ET VEILLE TECHNOLOGIQUE

Le pôle innovation et veille technologique (présentation)

47 ZOOM SUR...

- 47 Les publications du semestre
- 50 Mise en œuvre d'un projet de recherche ; pourquoi les délais semblent si longs ?
- 53 Les IHU à l'AP-HP : IMAGINE, ICAN, INTIP
- 57 Qualité de la recherche : la mise en place d'une équipe d'auditeurs internes
- 59 Le bilan AP'innov 2011
- 61 L'AP-HP au salon BIO de Washington

63 FICHE TECHNIQUE

L'audit en recherche clinique



MIEUX COMPRENDRE LES MERRI :

UN ENJEU À LA FOIS PÉDAGOGIQUE ET STRATÉGIQUE POUR NOTRE CHU

Philippe SAUVAGE, Directeur économique, financier, de l'investissement et du patrimoine

Depuis 50 ans, les CHU se sont construits sur l'idée forte d'un continuum soins – enseignement – recherche. Le développement de la recherche biomédicale et en santé constitue ainsi un objectif stratégique pour les établissements hospitalo-universitaires, permettant d'assurer leur spécificité et leur originalité au sein du paysage sanitaire de notre pays. Les évolutions législatives et les initiatives récentes, comme les IHU et les DHU, ont constamment confirmé le rôle essentiel des CHU en ce domaine.

L'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris occupe, dans ce paysage, une place de premier plan.

L'évolution du mode de financement hospitalier avec la mise en place de la tarification à l'activité (T2A) a conduit à la mise en place de nouvelles modalités de financement de l'engagement historique et fondateur des CHU dans les activités d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation. L'objet du dossier central «MERRI» de ce numéro, élaboré conjointement entre les équipes de la DEFIP, de la DPM et du DRCD, est d'expliquer et analyser cette transformation.

Pour commencer, quelques rappels.

Dans le cadre général de la T2A, les activités d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation, qui ne relèvent d'aucun tarif, sont financées dans le cadre de la dotation des missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation (MIGAC) qui sont des recettes d'Assurance Maladie et donc partie intégrante de l'ONDAM hospitalier. Cette dotation représente environ 1,2 milliards d'euros dans le budget de l'AP-HP en 2011. Au sein de la dotation

MIGAC, une enveloppe destinée à financer les missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI) a été définie, elle représente 728 millions d'euros à l'AP-HP en 2011.

Il convient également de rappeler que les recettes de l'enveloppe MERRI ne constituent pas un financement complémentaire pour les établissements de santé, dont la gestion serait par ailleurs déconnectée de celle de l'ensemble de leur budget. Les recettes MERRI correspondent au financement de dépenses hospitalières liées aux activités d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (ils comportent par exemple le financement d'une partie des charges salariales liées aux rémunérations des praticiens, ainsi qu'une partie des charges des laboratoires et des secteurs d'imagerie et d'explorations fonctionnelles). Il s'agit d'un financement de l'hôpital pour compenser le fait que ses agents ont d'autres activités que la production de soins au sens de la T2A. Pour l'essentiel, ces recettes sont calculées en fonction d'indicateurs de résultat, du fait des difficultés inhérentes à mesurer le temps passé exactement à se livrer à ces activités.

Une fois ces principes rappelés, il est certain que l'information interne sur les recettes issues de l'enveloppe MERRI revêt une double dimension à la fois pédagogique et stratégique.

► **Pédagogique** : l'AP-HP a retenu, depuis 2009, le principe de la transparence. Les modalités de répartition de l'enveloppe budgétaire MERRI retenues au plan national (part fixe, part modulable sur indicateurs et part variable) sont strictement appliquées à l'AP-HP, afin d'informer

précisément chaque Groupe Hospitalier de l'impact du modèle à son échelle. Au sein de chacun des Groupes Hospitaliers, les informations transmises par la DEFIP et les indicateurs mis à disposition par le DRCD permettent de décliner cette information par pôle hospitalo-universitaire, en fonction des règles d'allocation du modèle national. En déclinant strictement les règles nationales, notre objectif est de mieux les partager avec les équipes hospitalières et qu'elles soient ainsi mieux armées pour les comprendre.

► **Stratégique** : le modèle de financement des activités dites MERRI est un modèle ambitieux et dynamique, destiné à soutenir le développement des activités de recherche au sein des établissements hospitalo-universitaires à partir d'indicateurs d'activité et de résultat. Il s'agit d'encourager ainsi l'AP-HP, les Groupes Hospitaliers, les pôles hospitalo-universitaires à développer les activités de recherche puisque le modèle, basé sur des indicateurs de résultat, constitue un puissant levier d'intéressement de l'AP-HP.

La politique clairement affichée de la Directrice Générale, mise en œuvre par la DEFIP avec l'appui du DRCD, est de rendre lisible et compréhensible l'impact sur nos recettes de notre activité de recherche, d'enseignement, de recours et d'innovation. Ce numéro participe à cet effort d'information.

LES APPELS D'OFFRES MINISTÉRIELS 2012

PHRC, STIC, PREPS (EX PREQHOS), PHRIP, APPELS À PROJETS RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

Dr Caroline FISCH



Calendrier des appels à projets ministériels

La date prévisionnelle de la transmission des résultats par la DGOS est située au printemps 2012. Dès leur transmission par la DGOS, les résultats seront mis en ligne sur le site du DRCD et de la DIRC Ile-de-France.

► PHRC

PHRC Interrégional
Transmission de 169 projets de recherche à la DIRC Ile-de-France

PHRC national « cancer » :
Date limite de transmission des dossiers complets (en français et en anglais) à la DIRC : **le 16 janvier 2012**

PHRC national hors cancer
Date limite de transmission des dossiers complets sur la plate-forme de dépôt en ligne INNOVARC (DGOS) : **le 23 janvier 2012**

► STIC

STIC hors cancérologie :
Date limite de transmission des dossiers complets sur la plate-forme de dépôt en ligne INNOVARC (DGOS) : **le 17 février 2012**

STIC en cancérologie :
Date limite de transmission des dossiers complets au DRCD : **le 16 janvier 2012**

► Recherche translationnelle DGOS-INCa

Dossiers pré-sélectionnés (en français et en anglais) : date limite d'envoi à la DIRC : **le 20 janvier 2012**

► PHRIP

Date limite de transmission des dossiers complets sur la plate-forme de dépôt en ligne INNOVARC (DGOS) : **le 20 janvier 2012**

► PREPS (ex PREQHOS)

Date limite de transmission des dossiers complets sur la plate-forme de dépôt en ligne INNOVARC (DGOS) : **le 13 février 2012**

► PHRC

Le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) est mis en œuvre, chaque année depuis 1993, dans les établissements publics de santé. Pour l'année, il permettra de financer sur 4 ans des projets de recherche clinique, en fonction de thématiques de santé publique prioritaires. Le PHRC est scindé en deux volets, le PHRC national, géré par la DGOS, et dont la gestion scientifique est assurée par l'INCa pour les projets en cancérologie, et le PHRC interrégional géré par la DIRC Ile-de-France.

Il appartient exclusivement aux établissements de santé de se porter promoteurs des projets en cas de recherche biomédicale ou gestionnaires des crédits alloués dans le cadre du PHRC.

Montant global : environ 70 M€

► STIC

Le programme STIC (programme national de soutien en faveur des innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses), est un programme ministériel de financement de la recherche sous forme d'appel à projets, concernant des études médico-économiques multicentriques sur des innovations validées par une étape préalable de recherche clinique (dispositifs médicaux ayant obligatoirement obtenu le marquage CE), hors médicaments, et présentant un impact potentiel important dans le système de soin hospitalier. Le programme STIC permet de financer des innovations entre le stade de l'évaluation par la recherche clinique et le stade de l'utilisation normale, financée à l'activité. Il comporte deux volets : cancer et hors cancer qui font l'objet de deux appels à projets distincts (la partie cancer est pilotée par l'INCa).

Montant global du STIC : environ 13 M€

Appel à projets « renforcement de l'investigation clinique »

La Direction générale de l'offre de soins (DGOS) a lancé en 2011 (circulaire n° DGOS/PF4/2011/329 du 29 juillet 2011 relative à l'organisation de la recherche clinique et de l'innovation et au renforcement des structures de recherche clinique) un appel à projets pour le renforcement de l'investigation clinique au sein des établissements de santé hébergeant un (ou des) centre(s) d'investigation clinique (CIC).

L'objectif de cet appel à projets est d'allouer des moyens aux sites hospitaliers pour renforcer la réalisation de la recherche clinique (acquisition de données, aide aux inclusions...) à promotion institutionnelle ou industrielle.

Les critères pris en compte pour l'évaluation des projets reposent, en grande partie, sur le nombre et la qualité des programmes de recherche clinique en cours dans l'établissement et sur les interactions entre les différentes structures participant à ces essais : CIC, pôles médicaux et médico-techniques, services cliniques, université, unités de recherche...

Les financements accordés dans le cadre de cet appel à projets se feront au titre des MERRI. Ces financements, non précisés dans le cadre de l'appel à projets 2011, pourront être reconduits, annuellement, en fonction des résultats obtenus.

Dépôt des dossiers sur la plateforme dématérialisée INNOVARC (PHRC national hors cancer, STIC, PHRIP et PREPS)

ATTENTION : les dates des calendriers de la circulaire relative aux appels à projets ministériels 2012 ne tiennent pas compte de l'organisation interne à l'AP-HP, qui dépose chaque année plusieurs centaines de projets.

Au sein de l'AP-HP, il convient de contacter l'unité de recherche clinique de votre Groupe Hospitalier qui sera seule habilitée à ouvrir un compte pour votre dossier sur la plateforme INNOVARC (site sécurisé <https://www.innovarc.fr>) en renseignant le titre,

l'identité de l'investigateur principal coordonnateur et le résumé du projet, **et ce, avant le 15 décembre 2011 dernier délai.**

L'URC vous désignera ensuite, par l'intermédiaire d'INNOVARC (menu «sollicitation») comme Investigateur Principal (IP) et vous indiquera ultérieurement les modalités pratiques pour compléter le dossier. Il vous appartiendra, notamment, de contacter (par «sollicitation» sur INNOVARC) les investigateurs associés des différents centres investigateurs. Les dossiers

complets, comportant l'élaboration du budget détaillé, équipe par équipe, en coûts éligibles (directement liés à la recherche) ou non éligibles (ressources mobilisées par la recherche mais préexistantes), seront validés par l'URC en charge de votre projet. En complément de la saisie de données minimales sur le site, il faudra élaborer un protocole complet détaillé qui sera téléchargé sur le site.

Seule l'URC sera habilitée à clôturer le dossier final sur INNOVARC pour soumission au DRCD, au plus tard le 17 janvier 2012.

Tous les accès à INNOVARC sont identifiés et tracés. Seuls les dossiers enregistrés initialement par l'URC avant le 15/12/11 sur INNOVARC, puis validés et déposés par l'URC avant le 17/01/12 pourront être validés (sur l'adéquation du projet vis-à-vis de l'appel à projets et sur sa faisabilité) par le DRCD (DRCI) avant transmission définitive à la DGOS.

► PREPS (EX PREQHOS)

Le Programme de Recherche sur la Performance du Système des Soins (PREPS), s'inscrivant dans le prolongement de l'ancien PREQHOS, vise à promouvoir la recherche sur la qualité, l'accessibilité, l'efficacité et l'équité du système de soins.

Le but de ce programme est de fournir aux équipes hospitalières et aux décideurs des connaissances contribuant à l'amélioration de la performance du système des soins dans les établissements et permettant également d'appréhender l'impact des changements organisationnels, des pratiques professionnelles, des politiques de santé et des outils de régulation sur la performance de l'organisation des soins et des établissements.

Montant global du PREPS : environ 1 M€

► PHRIP

Le programme hospitalier de recherche infirmière et paramédicale, mis en place depuis 2010, a pour but le financement de projets de recherche comportant une investigation systématique conçue pour améliorer les connaissances sur des questions importantes pour les soins ou l'amélioration des pratiques professionnelles des auxiliaires médicaux dans les établissements de santé. Pour chacun des projets sélectionnés, les crédits seront délégués exclusivement à l'établissement de santé coordonnateur au titre d'un exercice tarifaire (enveloppe MIGAC), renouvelables pour la seule durée du projet (trois ans au total). Ces crédits n'ont pas de caractère pérenne. Ils donnent lieu à un suivi spécifique sur le plan national.

Montant global du PHRIP : environ 1 M€

Appel à projets « centres de recherche clinique »

La Direction générale de l'offre de soins (DGOS) a lancé en 2011 (circulaire n° DGOS/PF4/2011/329 du 29 juillet 2011 relative à l'organisation de la recherche clinique et de l'innovation et au renforcement des structures de recherche clinique) un appel à projets pour labelliser des centres de recherche clinique (CRC) dans les établissements de santé qui ne sont pas dotés de CIC.

Les CRC sont de nouveaux outils hospitaliers dont les objectifs sont, en particulier, d'améliorer la qualité des essais cliniques en accélérant le recrutement des patients et de sécuriser la prise en charge des patients dans les protocoles risqués.

Ces structures seront des plates-formes de service pluri-thématiques ouvertes aux équipes de soins pour toute la recherche clinique issue du site : dans ce cadre, elles mettront à disposition du site des procédures et des personnels de recherche clinique pour assurer l'acquisition des données, l'aide à l'inclusion et l'investigation, la coordination logistique et l'interface patient/chercheur.

A la différence des CIC, les CRC ne devront pas être systématiquement adossés à des unités de recherche fondamentale.

Dans le cadre du Volet « Recherche et Innovation » du plan stratégique 2010-2014 de l'AP-HP, il est prévu que les GH qui ne disposent pas d'au moins un CIC labellisé puissent présenter un dossier de demande de création de CRC pour aider les sites à structurer une activité de recherche clinique

Pour permettre le fonctionnement de ces structures, un financement de 500 000 euros par an sera accordé par la DGOS aux CRC labélisés, dès 2011, au titre des crédits MERRI.

► RECHERCHE TRANSLATIONNELLE DGOS/INCA

La DGOS et l'INCa lancent conjointement un appel à projets pour contribuer à l'émergence d'une recherche translationnelle de haut niveau dans tous les domaines de la cancérologie, et pour favoriser les interactions entre chercheurs et cliniciens.

Les projets devront associer au moins deux équipes, dont obligatoirement au moins une équipe hospitalière (CHU, CLCC, CH...).

La durée des projets est au maximum 36 mois.

Le financement de cet appel à projets a une double origine : INCa – DGOS. En conséquence, le financement sera attribué en distinguant la dotation DGOS du financement INCa.

Montant global de l'appel à projet : environ 8 M€

SANDRINE MINZONI / PHRC / sandrine.minzoni@sls.aphp.fr / Tél. +33 (0)1 40 27 57 47

DR CAROLINE FISCH / PHRC / caroline.fisch@sls.aphp.fr / Tél. +33 (0)1 44 84 17 62

DR FRANÇOIS BASSOMPIERRE / PHRIP, PREPS / francois.bassompierre@sls.aphp.fr / 01 44 84 17 28

MARIE-AGNÈS LEFEVRE / PHRIP, PREPS / marie-agnes.lefevre@sls.aphp.fr / 01 44 84 17 69

BJORN FAHLGREN / STIC / bjorn.fahlgren@sap.aphp.fr / 01 40 27 31 80



LE RÉSULTAT DES APPELS À PROJETS ET DES APPELS À CANDIDATURES INTERNES 2011 À L'AP-HP

Dr François BASSOMPIERRE, Marie-Agnès LEFEVRE

Les projets et les candidatures retenus en 2011 au titre du dispositif des appels d'offres internes à l'AP-HP sont les suivants :

► LES APPELS À PROJETS INTERNES

Contrat de recherche clinique

Ces contrats permettent, dans le cadre d'un appel à projets annuel, de financer tous types de projets de recherche clinique (hors des thématiques VIH, VHC et VHB).

Lauréat(els)	Hôpital	Service	URC	Titre projet	Financement alloué
Irène NETCHINE	Armand Trousseau - La Roche Guyon	Explorations fonctionnelles endocriniennes	Paris Est	Dépistage anténatal d'anomalies d'empreintes impliquées dans les syndromes de Beckwith-Wiedemann et de Silver-Russell	78 869 €
Tania ATTIE-BITACH	Necker - Enfants Malades	Histologie-Embryologie-Cytogénétique	Necker	Caractérisation clinique et moléculaire des vasculopathies prolifératives cérébrales anténatales	85 400 €
Xavier DUVAL	Bichat	Centre d'investigations cliniques	Paris Nord	Méningites bactériennes communautaires de l'adulte : déterminants du décès et des séquelles psycho-sensorielles	99 998 €
Elodie ZANA-TAIEB	Cochin	Médecine néonatale	Paris Centre	Conséquences des facteurs anti-angiogéniques impliqués dans la prééclampsie sur les nouveau-nés prématurés atteints de retard de croissance intra-utérin	38 420 €
Sylvie CHOLLET-MARTIN	Bichat	Immunologie	Paris Nord	Les IgG et les polynucléaires neutrophiles : de nouveaux acteurs du choc anaphylactique peranesthésique aux curares	100 000 €
Bruno FÈVE	Saint -Antoine	Endocrinologie	Paris Est	Etude comparative des tissus adipeux sous-cutanés et viscéraux chez des patients atteints du syndrome du Cushing versus deux populations contrôles non atteintes	89 445 €
Anne-Sophie BATS	HEGP	Chirurgie gynécologique et cancérologique	HEGP	Individualisation du drainage lymphatique du membre inférieur lors du curage pelvien pour cancer gynécologique	59 638 €
Christophe FAISY	HEGP	Réanimation Médicale	HEGP	Impact de l'organisation et des ressources paramédicales et médicales sur l'incidence des événements indésirables sentinelles en réanimation	30 722 €

Lauréat(e)s	Hôpital	Service	URC	Titre projet	Financement alloué
Thibaud DAMY	Henri Mondor	Cardiologie	Henri Mondor	Fréquence et facteurs associés à l'amylose à transthyrétine dans les cardiomyopathies hypertrophiques asymétriques	46 000 €
Mickaël FRANK	HEGP	Centre de Référence Maladies Vasculaires Rares	HEGP	Identification de biomarqueurs circulants dans le syndrome d'Ehlers Danlos vasculaire.	93 518 €
Alban REDHEUIL	HEGP	Imagerie Médicale	HEGP	Etude de la fibrose interstitielle myocardique dans l'hyperaldostérionisme. Etude comparative non invasive chez l'homme en imagerie par résonance magnétique des effets cardiovasculaires respectifs de l'hyperaldostérionisme et de l'hypertension artérielle	95 925 €
Yann LE STRAT	Louis Mourier	Psychiatrie	Paris Nord	Consommation d'alcool et stress chez des patients alcoolodépendants : étude prospective écologique d'interaction gène environnement	99 379 €
Antoine ANDREMONT	Bichat	Bactériologie	Paris Nord	Emergence de résistances dans la flore intestinale au cours de traitements par carbapénèmes	100 000 €
Laurent PLANTIER	Bichat	Physiologie-Explorations Fonctionnelles	Paris Nord	Voies aériennes de conduction dans la Fibrose Pulmonaire Idiopathique	57 927 €
Gilles GARCIA	Antoine Béclère	Explorations Fonctionnelles Multidisciplinaires	Paris Sud	Prévalence du syndrome d'hyperventilation dans une population de patients asthmatiques difficiles mal contrôlés en dépit d'un traitement inhalé maximal	79 606 €
Marion LAURENT	Robert Debré	Endocrinologie Diabétologie	Robert Debré	Cognition Sociale et syndrome de Turner	99 977 €

Contrat de recherche translationnelle en biologie, biologie de transfert

Cet appel à projets vise à financer des projets de recherche translationnelle réalisés dans des centres d'investigation biomédicale (CIB) de l'AP-HP ou sous leurs égides.

Lauréats	Service	Hôpital	Intitulé du projet	Centres d'investigation biomédicale	URC	Financement alloué
Jean-Paul BONNEFONT	Génétique médicale	Necker	Transfert de technique de séquençage à haut débit d'une plate-forme de génomique dédiée à la recherche vers un laboratoire de diagnostic moléculaire : application au diagnostic des ciliopathies.	Necker	Necker	99 960 €
Claire POYART	Bactériologie	Cochin	Intérêt de la détection du clone hyper-virulent ST17 de Streptocoque du Groupe B (SGB) dans la prévention des méningites néonatales à SGB	Cycle de la vie	Paris Centre	100 000 €
Marie-Hélène DELFAU-LARUE	Immunologie-biologique	Henri Mondor	Hétérogénéité et impact pronostique des profils cytokiniques et cytotoxiques intratumoraux : analyse de 2 modèles de tumeurs du CIB Mondor : Tumeur solide (vessie) et Tumeur hématologique (lymphomes T angioimmunoblastique)	Henri Mondor/ Albert Chenevier	Henri Mondor	100 000 €

► L'APPEL À PROJETS CONJOINT « INSTITUT PASTEUR/AP-HP » :

Cet appel à projets qui fait partie des axes de coopération définis dans l'accord cadre liant l'AP-HP et l'Institut Pasteur, a pour objectif de générer des synergies substantielles entre les deux institutions. Au titre de l'année 2011, a été lancé un appel à projets libre visant à financer des projets de recherche d'excellence notamment ceux utilisant des collections d'échantillons biologiques humains. Le jury mixte AP-HP – Institut Pasteur procédera à la sélection des projets en janvier 2012.

► LES APPELS À CANDIDATURES INTERNES

Postes d'accueil « conjoint CNRS/CEA/institut Pasteur/AP-HP »

Un appel à candidatures conjoint AP-HP - CEA - CNRS - Institut Pasteur s'adressant aux internes, CCA, AHU de l'AP-HP est lancé chaque année. Il est proposé aux lauréats un CDD d'un an à temps plein dont le financement est pris en charge à part égale par les organismes partenaires.

Un appel à candidatures conjoint s'adressant aux praticiens hospitaliers est également lancé tous les ans. Le CNRS, le CEA et l'AP-HP assurent une contrepartie financière équivalente à un mi-temps de praticien contractuel afin de permettre le remplacement des lauréats au sein des services hospitaliers.

Lauréats	Statut	Service	Hôpital	Intitulé du projet	Laboratoire d'accueil
Frédéric KHAMI	Praticien hospitalier	Chirurgie Orthopédique	Pitié-Salpêtrière	Analyse cinématique et biomécanique par méthode stéréoscopique et microtomographie de segments L4-L5 instrumentés par dispositifs inter épineux et mesure stéréoscopique des variations de volumes foraminaux avec contrôle scannographique 3D	Laboratoire d'anatomie et de simulation de la faculté de médecine de Poitiers. PPRIME, UPR-CNRS n° 3346
Benjamin VERILLAUD	Interne	ORL	Lariboisière	Propriétés biologiques du récepteur TLR3 dans les carcinomes nasopharyngés associés au virus d'Epstein-Barr : contribution à l'oncogenèse et intérêt comme cible thérapeutique	UMR 8126 CNRS/Institut de Cancérologie Gustave Roussy
David SIBON	CCA	Hématologie Adulte	Necker - Enfants Malades	Rôle de la sérotonine dans l'érythroïèse	CNRS/Université Paris Descartes UMR 8147
Laurent CLÉRET DE LAGAVANT	CCA	Neurologie	Henri Mondor	Greffe intracérébrale au cours de la maladie de Huntington : analyse morphométrique cérébrale et recherche d'un biomarqueur de la relation à autrui	MIRCEN Equipe 4 « Imagerie clinique des maladies Neurodégénératives » CEA
Jérôme ABOAB	Praticien hospitalier	Réanimation	Raymond Poincaré	Physiopathologie de la Défaillance Myocardique au cours du Choc Septique : effets de la Modulation β -adrénergique	Service Hospitalier Frédéric Joliot CEA
Josselin HOUENOU	Praticien hospitalier	Psychiatrie	Albert Chenevier - Henri Mondor	Biomarqueurs cérébraux de l'inflammation dans les psychoses	Direction des sciences du vivant (DSV), Institut d'Imagerie Biomédicale (I2BM), Neurospin, Laboratoire de Recherche Biomédicale (LBIOM), CEA Saclay

► L'APPEL À CANDIDATURES EN RECHERCHE INFIRMIÈRE

Cet appel à candidatures, lancé en partenariat étroit avec la direction des soins et des activités paramédicales, a pour objectif de permettre aux infirmier(e)s d'effectuer un master II (pendant une durée d'un an), ou un doctorat (dans la limite de trois années sous réserve d'une audition annuelle) en étant libéré(e)s de leurs contraintes professionnelles.

Leur établissement d'origine continuera d'assurer leur rémunération et percevra une contrepartie financière annuelle afin de permettre le remplacement des lauréat(e)s.

Lauréate Doctorat	Service	Hôpital	Intitulé de la thèse	Ecole doctorale	Laboratoire d'accueil
Chantal LEGRAND Cadre supérieur infirmier	Direction des soins et des activités paramédicales	HEGP	Etude des effets d'une formation spécifique à la technique de l'entretien motivationnel d'infirmier(e)s déjà impliqué(e)s dans des programmes d'éducation thérapeutique destinés à des patients souffrant d'une infection au Virus de l'Immunodéficience Humaine et pris en charge en milieu hospitalier.	ED 261 Cognition, Comportements, Conduites Humaines, Institut de Psychologie	EA 4057 Laboratoire de psychopathologie et processus de santé

Lauréat master 2	Service	Hôpital	Intitulé du Master 2	Projet de recherche
Teddy JAMETAL IDE	Neuro-oncologie	Pitié-Salpêtrière	Rééducation et Ingénierie Médicale	Protéger, maintenir, restaurer et promouvoir la santé physique et mentale des personnes ou l'autonomie de leurs fonctions vitales physiques et psychiques en vue de favoriser leur maintien, leur insertion ou leur réinsertion dans leur cadre de vie familial ou social.



Les DHU :

L'ORGANISATION DE LA PROCÉDURE D'ÉVALUATION DES DOSSIERS DÉPOSÉS EN RÉPONSE À L'APPEL À PROJETS DHU

Questions au Pr. Jean-François DHAINAUT, Président du comité de pilotage de l'évaluation des projets de DHU, ancien Président de l'AERES

Propos recueillis par Catherine PASSEE-COUTRIN

► EN QUOI CONSISTE LA MISSION DU COMITÉ DE PILOTAGE DE L'ÉVALUATION ?

La mission du comité de pilotage de l'évaluation des DHU est double.

Premièrement, elle consiste à identifier les experts les plus à même d'évaluer les projets sur la base d'un document réalisé par le Comité de la Recherche en Matière Biomédicale et de Santé Publique. Ce document a été complété par les membres du comité de pilotage afin de fournir aux experts une grille de lecture commune comportant les items indispensables à une évaluation fine et structurée de ces projets. La logistique des envois et des

retours de dossiers n'est, en revanche, pas du ressort de ce comité. Elle est assurée par le Département de la Recherche Clinique et du Développement de l'AP-HP.

La seconde mission est dévolue à l'organisation et la gestion de la procédure de désignation du président et des membres du jury dont la tâche sera de classer les projets de DHU à partir des expertises des dossiers réalisées et des auditions des porteurs de projets qui seront effectuées à la discrétion du président du jury.

Dans l'accomplissement de ces deux missions, les membres du comité de pilotage ont été particulièrement vigilants lors de la désignation des experts et des membres du jury afin d'éviter tout conflit d'intérêt avec les porteurs de projets et de respecter une certaine parité dans cette désignation.

► COMMENT AVEZ-VOUS CHOISI LES MEMBRES DU COMITÉ ?

J'ai choisi les six autres membres du comité de pilotage parmi les enseignants chercheurs hospitalo-universitaires et chercheurs rompus à l'évaluation et reconnus internationalement pour leur capacité à conduire une recherche de grande qualité dans les domaines concernés par les projets de DHU dont nous avons eu connaissance. Naturellement, ces membres ne sont pas franciliens afin d'éviter, autant que possible, une communauté ou un conflit d'intérêt avec les porteurs de projets de l'AP-HP.

Composition du comité de pilotage

Jean-François DHAINAUT,
Président

Charles DUMONTET,
cancer, Lyon

Nicolas GLEICHENHAUS,
immunologie, Nice

Roger MARTHAN,
pneumologie, Bordeaux

Jean-Louis MEGE,
bactériologie, Marseille

Angello PARINI,
cardiologie, Toulouse

Pier-Vincenzo PIAZZA,
neurosciences, Bordeaux

Calendrier du premier appel à projets DHU

- Lancement de l'appel à projets : **mardi 5 juillet 2011**
- Première réunion du comité de pilotage de l'évaluation : **lundi 3 octobre 2011**
- Date limite de réception des dossiers : **vendredi 21 octobre 2011**
- Seconde réunion du comité de pilotage de l'évaluation : **lundi 24 octobre 2011**
- Expertise des dossiers : **du vendredi 28 octobre au jeudi 1^{er} décembre 2011**
- Envoi des convocations pour les auditions par le jury : **jeudi 15 décembre 2011**
- Réunion du jury : **du mardi 10 au jeudi 12 janvier 2012**
- Réunion du CRMBSP : **jeudi 19 janvier 2012**
- Labellisation des DHU : **avant le mardi 31 janvier 2012**

La plupart de ces membres ont eu une fonction soit de délégué scientifique, soit d'expert pour l'Agence d'Évaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur (AERES). Ceci a constitué, pour son ancien président, un gage de réussite pour la réalisation de la mission de ce comité de pilotage.

La liste des dossiers de DHU déposés en réponse à l'appel à projets

Périmètre HU	Intitulé	Porteur
Paris 12 - UPEC	Thorax-Vaisseaux-Sang – TVS	Serge ADNOT / Jean-Luc DUBOIS-RANDE
Paris 12 - UPEC	Virus, Immunity, Cancer (Infection, immunité, cancer) – VIC	Jean-Michel PAWLITSKY
Paris 12 - UPEC	Neuro-Psycho-Locomoteur – NPL	Romain GHERARDI / Marion LEBOYER
Paris 11- Paris Sud	Thorax Innovation – TORINO	Marc HUMBERT
Paris 11- Paris Sud	Neurosciences et innovation thérapeutique – NEUR-IT	Marc TARDIEU
Paris 11- Paris Sud	Immunopathologie, biothérapie, inflammation, virus – IBIS	Xavier MARIETTE
Paris 11- Paris Sud	Avancées en Médecine Personnalisée en Endocrinologie Reproduction (endocrinologie, reproduction, oncologie endocrinienne) – AMPERE	Jacques YOUNG
Paris 5 - Descartes	Inflammation, Hormones, Diabète (Cochin, Hôtel Dieu, Necker) – IHD	Christian BOITARD / Jérôme BERTHERAT
Paris 5 - Descartes	Cardio-Vasculaire (HEGP)	Philippe MENASCHE / Alain TEDGUI
Paris 5 - Descartes	Cancérologie (HEGP, Cochin, Hôtel-Dieu, Broca)	Pierre-Laurent PUIG / Eric PUJADE-LAURAIN / Stéphane OUDARD
Paris 5 - Descartes	Imagerie et fonction	Guy FRIJA
Paris 5 - Descartes	Vieillesse Paris Descartes	Anne-Sophie RIGAUD / Olivier HANON
Paris 5 - Descartes	Tête et cou de l'enfant (Pediatric Head and Neck) – PHAN	Françoise DENOYELLE
Paris 5 + Paris 7 + Paris 13 (PRES)	Multidisciplinary Integrated Knowledge and care in congenital abnormalities – MIKADO	Yves VILLE
Paris 5 + Paris 7	Risques et Grossesse (Descartes, Diderot)	François GOFFINET
Paris 5 + Paris 7	Retinal diseases : from physiopathogenesis to therapeutic innovations	Francine BEHAR-COHEN / Antoine BREZIN / Pascale MASSIN
Paris 5 + Paris 7	Os et Cartilage – OSCAR	Philippe ORCEL / François RANNOU
Paris 7 - Diderot	Promoting Research Oriented Towards Early CNS Therapies (the developing brain and childhood handicap) – PROTECT	Pierre GRESSENS
Paris 7 - Diderot	Maladies de l'appareil digestif (DHU of Digestive Diseases) – DDD	Pierre BEDOSSA / Jacques BELGHITI
Paris 7 - Diderot	Microbiologie et maladies infectieuses : Résistance aux anti-infectieux – DHUMMI	Bruno FANTIN / Patrick YENI
Paris 7 - Diderot	Fibrosis, Inflammation and Remodeling in renal and Respiratory Diseases – FIRE	Bruno CRESTANI / Gabriel STEG
Paris 7 - Diderot	Blood Cells, Immunity and Tumors (Onco-Hématologie)	Hervé DOMBRET
Paris 7 - Diderot	Neurovasc - Paris Sorbonne	Hugues CHABRIAT / Alexandre MEBAZAA / Elisabeth TOURNIER-LASSERVE
Paris 6 - UPMC	Inflammation, immunopathologie et biothérapie : des maladies rares aux maladies communes	Serge AMSELEM / David KLATZMAN
Paris 6 - UPMC	Prise en charge personnalisée du cancer de la prostate – URO P6	Olivier CUSSENOT / Marc-Olivier BITKER / François HAAB
Paris 6 - UPMC	Tumeurs du thorax et des voies aériennes : technologies innovantes, biomarqueurs et thérapeutiques mini-invasives	Dominique GRUNENWALD
Paris 6 - UPMC	Maladies inflammatoires et cancers digestifs	Olivier ROSMORDUC
Paris 6 - UPMC	Thérapeutiques anti-infectieuses et anti-inflammatoires innovantes – Innov'AIT	Zahir AMOURA / Guy GOROCHOV
Paris 6 - UPMC	Vision et Handicaps : vigilances, prévention et innovations thérapeutiques	Bahram BODAGHI
Paris 6 - UPMC	Anomalies génétiques familiales ou acquises des hémopathies et thérapie cellulaire	Norbert-Claude GORIN
Paris 6 - UPMC	Technologie médico-chirurgicale – DHUTMC	Fabien KOSKAS
Paris 6 - UPMC	Fight against Ageing and Stress – FAST	Jean MARIANI
Paris 6 - UPMC	Maladies musculo-squelettiques et innovations thérapeutiques – MAMUTH	Raphaël VIALLE
UVSQ	Infectieux et inflammation – SPIRIT	Maxime BREBAN
UVSQ	HandiMedEX	Frédéric LOFASO
UVSQ	Criminal and Forensic Sciences	Geoffroy LORIN DE LA GRANDMAISON
Paris 13 - Paris Nord	Déterminants, mécanismes physiologiques et prise en charge de maladies chroniques en population vulnérable – CIFORC	Vincent LEVY / Jean-Luc DAUMAS



► COMMENT AVEZ-VOUS PROCÉDÉ POUR DÉSIGNER LES EXPERTS ET LES MEMBRES DU JURY ?

Le comité de pilotage a d'abord pris connaissance des résumés des projets de DHU afin de déterminer précisément les spécialités et sous-spécialités concernées dans leur triple vision que constituent les soins, l'enseignement et la recherche (incluant la valorisation). Les projets ont été classés en un nombre limité de grandes thématiques.

A partir de ce travail, les membres du comité ont listé les experts français et étrangers les plus qualifiés dans ces spécialités. Ils ont travaillé en maintenant un équilibre parmi les experts dans leur niveau d'expertise clinique, pédagogique et scientifique. Chaque expert a évalué l'ensemble des projets d'une même thématique pour permettre une évaluation comparative entre ces projets de DHU, et afin que chaque projet soit évalué par trois experts.

Enfin, la réception des projets complets de DHU a permis d'affiner au mieux le choix des experts et des membres du jury.

► POURQUOI AVOIR DÉCIDÉ DE VOUS ASSOCIER À CE PROJET DE LABELLISATION DE DHU ?

Lorsque l'AERES avait effectué sa première campagne d'évaluation des universités en 2007, j'avais été très surpris de constater que les liens entre l'université et l'hôpital n'étaient qu'à peine évoqués. J'avais mis en place une commission chargée de mener une réflexion sur l'évaluation de ce volet hospitalier de l'université et dans un deuxième temps sur celle des centres

hospitalo-universitaires (CHU). Les pôles des CHU qui étaient tous sensés être hospitalo-universitaires, ne l'étaient réellement que pour un nombre limité d'entre eux.

Très impliqué dans la mission universitaire de l'hôpital et dans son évaluation, c'est tout naturellement que l'appel d'offre concernant la labellisation de DHU à l'AP-HP m'est apparu la réponse à la question que je me posais alors. Mettre en œuvre un comité d'évaluation des projets de DHU était ainsi parfaitement en phase avec mes préoccupations actuelles.

► COMMENT VOYEZ-VOUS LA SUITE DE VOTRE MISSION ?

Ma mission est sensée s'arrêter le jour où je transmettrai les expertises des différents projets de DHU au président du jury. Cependant, j'assisterai aux réunions du jury sans intervenir, sauf si le jury se pose des questions relatives à la méthodologie de l'évaluation.

La labellisation s'effectuant en deux vagues 2011 et 2013, il me semblerait

Un jury international

Au vu de la liste des 37 projets de DHU déposés, le comité de pilotage de l'évaluation a pu arrêter la composition d'un jury. Ce jury, qui recevra la mission de classer les projets de DHU, est composé de neuf personnalités scientifiques reconnues au niveau international. Il se réunira du mardi 10 au jeudi 12 janvier 2012.

utile que je participe à l'évaluation de la 2^e vague afin que l'expérience acquise au cours de la première puisse être valorisée.

Quant au suivi des projets retenus, c'est un sujet fondamental qui fait partie de la boucle de l'évaluation pour répondre à la question fondamentale : « l'évaluation des projets et, en conséquence la sélection, a-t-elle été pertinente ? »

Un cadre de direction pour suivre les DHU



Mme Anne-Claire DE REBOUL, recrutée par l'AP-HP en qualité de chargée de mission « DHU » et rattachée à la Direction de la Politique Médicale, a pris ses fonctions le 19 septembre dernier. Ce cadre, qui travaillera en liaison avec le Comité de la Recherche en Matière Biomédicale et de Santé Publique (CRMBSP) et le Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD), permettra notamment de coordonner les correspondants « DHU » qui devront être désignés par les directions fonctionnelles et les GH de l'AP-HP, et les référents qui seront désignés par les universités et l'Inserm. Ce cadre sera en particulier chargé de la préparation des conventions de partenariat qui seront établies entre les institutions attribuant le label DHU.



L'URC ECO ILE-DE-FRANCE

Isabelle DURAND-ZALESKI, Karine CHEVREUL

L'URC en économie de la Santé (URC Eco) rattachée au DRCD et à la DIRC Ile-de-France, a été créée en 2007 pour apporter le soutien nécessaire à la conduite de projets d'évaluation économique des innovations diagnostiques, thérapeutiques, organisationnelles intégrée aux protocoles de recherche clinique.

L'URC Eco est transversale et thématique. Elle propose une aide méthodologique à tous les projets de recherche clinique sur des innovations, lorsque l'innovation s'accompagne de modifications de l'offre de soins. De ce fait, l'URC Eco n'a pas de spécialisation clinique mais travaille dans des domaines qui touchent aux stratégies diagnostiques, aux procédures thérapeutiques, à l'organisation et au financement des services de santé. Le travail de l'URC Eco ne se termine pas nécessairement à la fin d'un essai clinique, car les enjeux politiques de la tarification, du remboursement et de la diffusion d'une technologie sont également des sujets de recherche. Cet aspect du travail sur l'offre de soins a conduit l'URC Eco à développer des

collaborations internationales, en particulier avec la London School of Economics, la Rand corporation et l'observatoire européen des systèmes et des politiques de santé. En 2010, en complément des participations aux protocoles de recherche l'équipe s'est organisée autour de thématiques cliniques (santé mentale, polyarthrite rhumatoïde, maladies chroniques) et transversales (soins infirmiers, télémédecine, méthodes en évaluation économique et réseaux de soins).

► QU'EST CE QU'UNE ÉVALUATION MÉDICO ÉCONOMIQUE ?

Une évaluation médico économique est, par définition, la mise en relation d'un résultat

Unité de recherche clinique
en économie de la santé
d'Ile-de-France



médical et des ressources nécessaires à son obtention. Il n'y a donc pas d'évaluation économique sans données cliniques et sans une mesure des ressources mobilisées par les stratégies diagnostiques ou thérapeutiques étudiées.

La réalisation d'une évaluation économique, quelle que soit la méthode choisie pour mesurer les résultats ou les coûts, nécessite de faire un certain nombre de choix méthodologiques qui vont déterminer la portée des conclusions de l'évaluation (HAS). Le choix de la perspective (celle des financeurs ou des bénéficiaires par exemple) pour l'analyse est capital. Par exemple, ce qui est un coût pour l'assurance maladie est une recette pour le professionnel ou l'établissement de santé. L'analyse de référence est celle des financeurs et comprend au minimum l'assurance maladie obligatoire (soins, transport...), les assurances-maladie complémentaires et le reste à charge pour les usagers (ticket modérateur, franchise, biens et services de santé non remboursables...). Pour ce qui est des résultats de santé, la perspective est celle des usagers

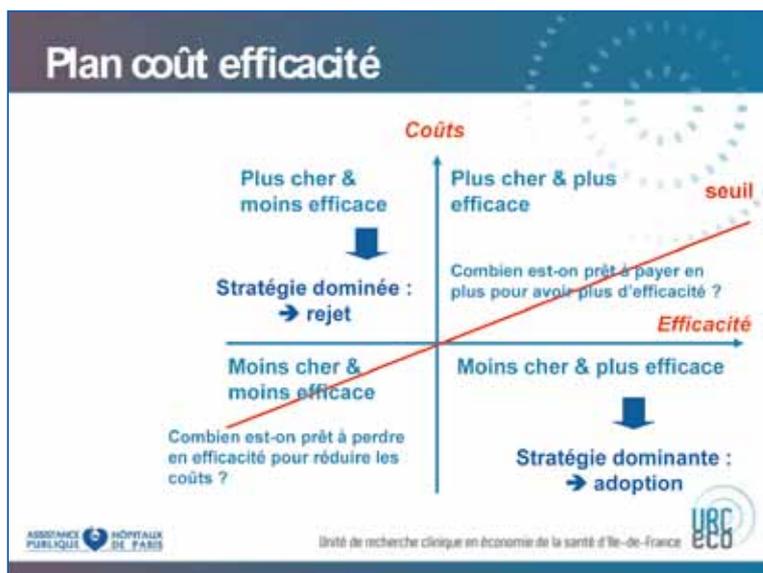


Figure 1

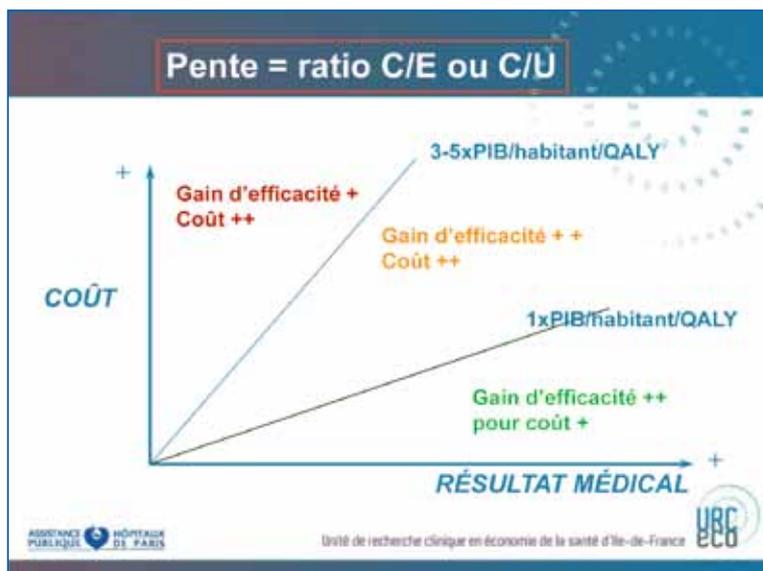


Figure 2

Source : Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. CMAJ. 1992 Feb 15;146(4):473-81.

(bénéficiaires). La population est celle des personnes qui vont bénéficier de l'intervention, ici les patients recevant le traitement. Toutefois, il est envisageable de regarder les effets de l'intervention sur d'autres population (les aidants) si d'autres groupes sont affectés (HAS).

Lorsque les coûts et les résultats médicaux sont comparés simultanément (figures 1 et 2) on obtient 4 possibilités (figure 1). Il faut aussi tenir compte des hypothèses de la comparaison et de la méthode choisie pour quantifier les résultats de santé. Dans

un essai d'équivalence ou de non infériorité, si les 2 stratégies procurent bien le même bénéfice médical, la comparaison porte seulement sur les coûts et on cherche simplement à identifier la stratégie la moins coûteuse (étude de minimisation de coût). Si la stratégie supérieure médicalement est aussi la plus coûteuse, le type d'analyse dépend du critère de jugement de l'étude clinique. Si le critère de jugement est médical (mortalité et morbidité) on parle d'étude coût/efficacité et si un critère de jugement permet une mesure de qualité de vie (avec

l'instrument recommandé par la HAS qui est le questionnaire EQ 5D) on peut réaliser une étude coût-utilité. D'après la HAS, «l'analyse coût-utilité (ACU) est privilégiée si la qualité de vie associée à la santé est une dimension importante à prendre en compte. L'analyse coût-utilité est systématiquement accompagnée d'une analyse coût-efficacité» (HAS).

Les évaluations économiques sont systématiquement associées aux protocoles d'évaluation des technologies innovantes et coûteuses (STIC), aux protocoles d'évaluation d'expériences de télémédecine, parfois aux PHRC et autres projets de recherche clinique. Les méthodes d'évaluation médico-économique ont été codifiées par la HAS en 2011 : un document de méthode soumis à consultation sur le site de la HAS a établi les règles à respecter pour les évaluations françaises. Le document a été élaboré par un groupe d'économistes de la santé et constitue désormais le «gold standard» pour les travaux français. Parallèlement, un projet européen «Renewing health» a diffusé les critères d'évaluation des projets de télémédecine, dits «critères MAST».

► QUELLES SONT LES DONNÉES NÉCESSAIRES POUR UNE ÉVALUATION ÉCONOMIQUE ?

L'environnement des études économiques est donc de plus en plus stabilisé par des règles nationales et internationales. Le rôle de l'URC Eco est d'adapter ces règles aux projets de recherche qui sont proposés aux appels d'offre, tenant compte en particulier de la faisabilité d'accès aux données de consommations de ressources et de coûts. Les données nécessaires à une évaluation économique sont de plusieurs types, selon l'objet du protocole :

- Données de consommation de soins ambulatoires ;
- Données de consommation de soins hospitaliers ;
- Données sur le coût d'une procédure diagnostique ou thérapeutique.

L'accès aux données de l'Assurance Maladie est théoriquement possible via l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) qui, comme son nom l'indique est un échantillon représentatif (au 1/97^e) des assurés du

Méthode – recueil des données

Étapes

- Entretiens avec les professionnels de la santé pour identifier les types de ressources,
- Observation en situ "chronométré" pour identifier le volume des ressources + information sur CRF,
- Coûts unitaires recueillis des cadres de service, service d'achat, service finance, constructeurs



Figure 3

Recueil – micro-costing données

Types de ressources

Type of Cost	Source of information
Fixed Costs	
Hardware (CT scanner, ECG...)	Central Purchasing Department AP-HP, Manufacturers, Department Administrator
Overheads (heating, laundry...)	Hospital budget information
Variable Costs	
Consumable items (medication, pipettes)	Observations, Department Administrator
Staff time (Doctors in Radiology, technicians...)	Observations (stop watch), CRF data



Figure 4

régime général. Cet échantillon informe sur les consommations de soins ambulatoires mais ne permet pas évidemment d'identifier des patients participant à un essai et n'est pas adapté aux études sur les maladies rares.

L'accès à l'ensemble de la base de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) est également possible en théorie, sachant que cette base contient les informations de 2 années en plus de l'année en cours. Là encore, il n'est pas possible d'identifier des patients inclus dans un essai, sauf autorisation spécifique et accord des responsables des caisses primaires. Ces difficultés expliquent que le recueil des consommations ambulatoires dans le cadre de travaux de recherche clinique soit assez complexe et fassent principalement appel à un recueil auprès des patients inclus.

Les données sur l'hospitalisation sont recueillies par la base nationale du PMSI. Les données du PMSI sont plus facilement accessibles, la HAS recommande de les utiliser pour le calcul des coûts hospitaliers.

► LE MICRO-COSTING

L'évaluation d'une procédure innovante, diagnostique ou thérapeutique (typiquement

un STIC) impose de recueillir de manière détaillée l'ensemble des ressources nécessaires à sa réalisation.

Ces ressources associent de manière variable selon les technologies :

- l'équipement,
- les dispositifs,
- les consommables,
- les médicaments et produits sanguins, produits de contraste, réactifs,
- les ressources humaines,
- les frais généraux (stérilisation, entretien, administration...).

La quantité de ressources consommée est recueillie au cours de l'essai et chaque ressource est valorisée. Les sources d'information pour identifier les ressources consommées sont multiples et peuvent différer d'un essai à l'autre. Par exemple la durée d'intervention qui permet d'estimer le temps passé par le personnel figure dans le cahier d'observation, les dispositifs utilisés aussi ou peuvent être comptabilisés par leur étiquettes. Pour chaque ressource, nous attribuons une valeur qui est issue des données : de l'AGEPS, de la comptabilité des services, des bases nationales ou de l'AP-HP. Les figures 3 & 4 illustrent la démarche de micro-costing.

Pour les investigateurs, la participation à une étude économique entraîne certaines contraintes supplémentaires, qui sont principalement de permettre ou faciliter l'accès des chercheurs de l'URCECO aux données de comptabilité du service ou au responsable du DIM.

Les avantages d'associer une étude économique à un essai clinique sont à la fois scientifiques et politiques. Les études de coût sont nécessaires à des décisions de prise en charge qui recherchent l'efficacité, et elles informent les décisions de politiques publiques.

- **HAS. L'évaluation économique à la Haute Autorité de Santé. Principes et méthodes. Décembre/janvier 2010**

www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/evaluation_economique_a_la_haute_autorite_de_sante.pdf

ISABELLE DURAND-ZALESKI / responsable de l'unité de recherche clinique en économie de la santé / isabelle.durand-zaleski@sap.aphp.fr / Tél. +33 (0)1 40 27 41 40

KARINE CHEVREUL / responsable adjointe / karine.chevreul@hmn.aphp.fr / Tél. +33 (0)1 40 27 41 40

LE CENTRE DE PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'AP-HP

Florence TUBACH, Hervé LE LOUËT

Le principe de la création d'un centre de pharmaco-épidémiologie à l'AP-HP a été acté lors du lancement du plan stratégique 2010-2014. Le but de ce centre étant entre autres de pouvoir répondre aux impératifs pharmaco-épidémiologiques contenus dans la directive européenne qui sera opposable en juillet 2012. Mais le centre de pharmaco-épidémiologie ne se limite pas à cela puisqu'il s'est fixé pour objectif l'évaluation des produits de santé, médicament et dispositif médical, et plus largement stratégies de prise en charge du patient en conditions réelles d'utilisation (rapport bénéfice/risque, impact populationnel, études d'utilisation, observance, place dans la stratégie thérapeutique...).

La capacité des études précédant la mise sur le marché à évaluer correctement l'efficacité et la tolérance des produits de santé (médicaments ou dispositifs médicaux) dans les conditions réelles d'utilisation, ainsi que leur place dans la stratégie thérapeutique est limitée par plusieurs facteurs :

- ▶ Ces études incluent généralement un échantillon sélectionné de la population (exclusion des enfants et des personnes âgées, des patients présentant des co-morbidités et recevant des traitements concomitants) : une fois le produit de santé mis sur le marché, la population qui le recevra effectivement dans le cadre des soins (population rejointe) ne se superposera pas totalement à la population sur laquelle a porté l'étude ;
- ▶ Le nombre de sujets est généralement trop faible pour disposer d'une puissance suffisante pour l'identification d'un événement indésirable rare ;
- ▶ La durée de suivi des patients dans les études ne permet généralement pas de

mettre en évidence des événements survenant à long terme ou liés à une utilisation prolongée du produit de santé en cas de pathologies chroniques ;

- ▶ L'observance des traitements (dose, fréquence, durée) est meilleure dans le cadre de l'étude qu'en situation réelle d'utilisation ;
- ▶ Le comparateur utilisé pour évaluer le produit de santé ne tient pas toujours compte des stratégies thérapeutiques existantes.

L'épidémiologie consiste à décrire les phénomènes de santé et étudier leurs déterminants. A la frontière de l'épidémiologie et de la pharmacologie, la pharmaco-épidémiologie est une discipline mettant en œuvre les méthodes et le raisonnement épidémiologique pour évaluer en vie réelle, généralement sur de grandes populations, l'usage des produits de santé (et plus largement des stratégies de prise en charge du patient) ainsi que le bénéfice et le risque associés.

Les connaissances générées en pré-autorisation de mise sur le marché et les signaux identifiés grâce aux notifications spontanées permettent la génération d'hypothèses auxquelles la pharmaco-épidémiologie répondra en utilisant des méthodes d'évaluation appropriées, afin de confirmer ou d'infirmer une association suspectée entre un produit de santé et un événement indésirable.

▶ PRÉSENTATION DU CENTRE

Le centre de pharmaco-épidémiologie de l'AP-HP a été créé en septembre 2010. Il associe les compétences de pharmacologie et de pharmacovigilance

du Département de pharmacovigilance de l'hôpital Henri Mondor (Dr Le Louët) d'une part, et d'épidémiologie du Centre d'Investigation Clinique-Epidémiologie Clinique CIE 801 de l'hôpital Bichat (Pr Tubach) d'autre part. Le centre de pharmaco-épidémiologie est en cours de structuration notamment en ce qui concerne ses différentes sources de financements et ses relations avec les organisations européennes aujourd'hui indispensables. Parallèlement, il met actuellement en place ses premières études.

L'objectif du centre est de promouvoir une recherche pharmaco-épidémiologique de qualité s'appuyant sur une méthodologie rigoureuse permettant d'évaluer les modalités d'utilisation des produits de santé et des stratégies de prise en charge en situation réelle, leur rapport bénéfice/risque et leur impact populationnel, afin de définir leur place dans l'arsenal thérapeutique.

Les différentes missions sont :

- ▶ le conseil méthodologique, la conception, la mise en place, l'analyse et la publication des études de pharmaco-épidémiologie ;
- ▶ la réalisation d'une veille méthodologique qui permet d'intégrer les méthodes de pharmaco-épidémiologie en cours de développement dans un contexte actuellement évolutif ;
- ▶ l'intégration des sciences humaines et sociales et des associations de patients dans la recherche afin d'évaluer les comportements vis-à-vis des produits de santé et de prendre en compte leur dimension sociétale (motifs de prescription...);
- ▶ le développement de la pharmacovigilance environnementale (impact du médicament sur l'homme *via* l'environnement).



De gauche à droite : Dr Hervé Le Louët, Pr Florence Tubach, Sylvie Guillo

Le centre à vocation de répondre à 2 types de demandes :

- ▶ institutionnelles émanant de toutes les institutions et des chercheurs académiques,
- ▶ et mixtes (partenariats public-privé) associant par exemple un financement par des appels à projets institutionnels à un financement industriel, dans un cadre contractuel permettant de maintenir une indépendance scientifique et une transparence dans le déroulement de la recherche et la publication des résultats.

Les études pharmaco-épidémiologiques peuvent nécessiter la génération de nouvelles données et/ou utiliser des données existantes, notamment issues des bases de données médico-administratives (PMSI, Assurance maladie...), de registres ou d'études antérieures. Le type d'étude retenu (étude de cohorte, étude cas-témoin, étude transversale, essai randomisé pragmatique...) est spécifique du contexte et dépend de la population, de l'exposition et du risque considérés. La décision s'appuie sur le niveau de preuve des études possibles mais également sur les paramètres de faisabilité.

L'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, fort de ses 22 000 lits et 6 millions de patients et de ses très nombreux médecins qui sont autant d'experts dans toutes les disciplines médicales, chirurgicales et pharmaceutiques présente indéniablement des atouts pour la réalisation de ces études.

Une demande forte des pouvoirs publics s'inscrivant dans un contexte réglementaire en évolution

Une Directive européenne, votée en décembre 2010 et qui sera applicable au

plus tard en Juillet 2012, rend opposable pour les industriels la mise en place d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) lors de la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM), renforçant ainsi la sécurité des patients. Ces PGR européens impliquent fréquemment des études pharmaco-épidémiologiques de sécurité post-AMM pour valider, qualifier et quantifier ces risques liés aux médicaments.

Par ailleurs, les autorités de santé sont amenées à demander des études d'efficacité en situation réelle d'utilisation ainsi que des études décrivant les modalités de prescription et d'utilisation (impact en santé publique, mésusage...). La demande d'études de pharmaco-épidémiologie par les autorités de santé nationales et européennes devrait donc sensiblement augmenter.

▶ ACTIVITÉ DU CENTRE

Quelques exemples de recherches en cours

L'étude PSOBIOTEQ est une cohorte nationale multicentrique recensant, chez les patients psoriasiques, les données de prescription, de tolérance et d'efficacité des biothérapies. Cette étude est financée dans le cadre d'un partenariat public-privé, par le Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC), l'AFSSAPS et les 4 industriels commercialisant les biothérapies concernées. Ce projet est soutenu par l'AFSSAPS, la Haute Autorité de Santé (HAS), la Société Française de Dermatologie. Elle constituera la contribution française au registre européen PSONET.

L'étude QUARIS évalue la perception par les investigateurs des risques pour le patient à

participer à un essai clinique et les facteurs associés.

L'étude DILI (Drug induced Liver Injury)/ DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and other Systemic Symptom) vise à évaluer la part et les caractéristiques de l'atteinte hépatique dans les syndromes DRESS afin de préciser l'algorithme d'imputabilité.

L'étude PSO-VACCIN a eu pour objectif d'évaluer la couverture vaccinale anti-grippale A H1N1 chez les patients psoriasiques ainsi que les facteurs associés à cette vaccination. Une enquête comportementale a été réalisée chez 1300 patients dans le cadre d'une collaboration fructueuse avec une association de patients psoriasiques.

L'étude Influence A s'est intéressée aux facteurs individuels socio-cognitifs et professionnels associés à la vaccination antigrippale (grippe saisonnière et grippe A H1N1) chez le personnel soignant et à son impact sur l'absentéisme. Cette étude a été réalisée auprès du personnel soignant de 5 hôpitaux de l'AP-HP.

Utilisation de bases de données médico-administratives

Les principales bases de données médico-administratives françaises utilisées en pharmaco-épidémiologie sont, d'une part, la base recensant, pour l'année en cours et les 2 années précédentes, les remboursements des actes et produits de santé aux assurés sociaux (SNIIR-AM) et, d'autre part, le PMSI recensant les diagnostics au moment des hospitalisations. Il est possible de chaîner les données de différentes bases pour un patient donné, en respectant des règles strictes de confidentialité, ce qui permet

de rapprocher l'exposition à un médicament et un événement indésirable ayant entraîné une hospitalisation par exemple. L'intégration des données du PMSI au SNIIRAM sera finalisée prochainement. De plus, un échantillon du SNIIR-AM, l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) donne accès à des données plus anciennes et permet de réaliser des études longitudinales.

Le centre a obtenu la labellisation EGB, condition requise pour pouvoir utiliser ces données à des fins d'études de pharmaco-épidémiologie.

Veille méthodologique

Un suivi systématique de la littérature scientifique paraissant dans le domaine de la pharmaco-épidémiologie est organisé au niveau du centre à partir de requêtes standardisées exécutées périodiquement dans les bases de données bibliographiques. Des réunions internes thématiques permettent de présenter des études de cas liés à des produits de santé, des analyses d'articles, des outils et méthodes spécifiques à la pharmaco-épidémiologie.

Enseignement

Le centre participe à différents enseignements pour des étudiants de médecine, de pharmacie, et de 3^e cycle.

Par ailleurs, le centre encadre des étudiants de médecine, pharmacie, pharmacologie, et santé publique dans le cadre de doctorats et de masters 1 et 2 sur des thématiques de pharmaco-épidémiologie.

Collaborations

Différentes collaborations européennes et internationales ont été mises en place ou renforcées :

- ▶ Dans le cadre des plans de gestion des risques, participation au board et au groupe de travail n° 9 du Council of International Organisations for Medical Sciences (CIOMS) qui a pour objectif

d'élaborer des outils de minimisation du risque ;

- ▶ Implication dans le réseau international des toxidermies médicamenteuses : ReGister of Severe Cutaneous Adverse Reactions (REGISCAR) ; ce réseau s'intéresse au recensement et à l'exploration biologique, immunologique et génétique des nécroses épidermiques toxiques (Syndrome de Stevens Johnson et de Lyell), des syndromes d'hypersensibilités (DRESS syndrome) et de la Pustulose Exanthématique Aigüe Généralisée.
- ▶ Participation au registre européen Psonet dans le cadre de l'étude Psobioteq. Ce projet européen vise à réunir des informations générales de tolérance et d'efficacité chez les patients psoriasiques, traités dans plusieurs pays d'Europe (Italie, Pays-bas, Royaume-Uni, Allemagne, Belgique, Portugal, Espagne, Suède...). Il permettra la réunion d'un set commun de variables provenant de différentes sources européennes (registres, bases de données de prescription, cohortes prospectives et rétrospectives) avec pour objectif la mise en évidence d'événements rares et pouvant servir d'alerte.
- ▶ Collaboration à la mise en place de la Banque de données Européenne de pharmacovigilance (EUDRAVIGILANCE) de l'Agence Européenne du Médicament : MedDRA, Eudra Vigilance Medical Product Dictionary.
- ▶ Démarche d'intégration dans le réseau européen des centres de pharmaco-épidémiologie et pharmacovigilance (ENCePP). Ce réseau propose des standards méthodologiques et un code de conduite pour la réalisation des études post-AMM, garantissant la qualité et la publication de leurs résultats ainsi que l'adhésion aux règles de bonnes pratiques en pharmaco-épidémiologie pour la conduite des études.
- ▶ Développement du programme de formation de la société internationale de pharmacovigilance (ISOP). Un des directeurs

du centre (H. Le Louët) est président de « l'Education and Training Program ».

- ▶ Développement d'un réseau de collaboration internationale dans le champ de la pharmacovigilance (Argentine, Chine, Hong Kong, Ghana...).

► EN CONCLUSION

La complexité d'interprétation des études de pharmaco-épidémiologie ainsi que la multiplicité des outils à disposition les rendent potentiellement vulnérables à une utilisation détournée dans le processus décisionnel. De par son caractère académique et indépendant, le centre de pharmaco-épidémiologie constitue une garantie importante d'une production et d'une interprétation des données dans le seul intérêt de santé publique.

PR FLORENCE TUBACH / co-directrice du centre de pharmaco-épidémiologie, responsable de l'URC Paris Nord / florence.tubach@bch.aphp.fr / Tél. +33 (0)1 40 25 79 31

DR HERVÉ LE LOUËT / co-directeur du centre de pharmaco-épidémiologie, responsable du département de pharmacovigilance à Henri Mondor / herve.le-louet@hmn.aphp.fr / Tél. +33 (0)1 49 81 47 02

SYLVIE GUILLO / coordinatrice / sylvie.guillo@bch.aphp.fr / Tél. +33 (0)1 40 25 79 33



Zoom sur une URC :

L'URC DES HÔPITAUX UNIVERSITAIRES PARIS ILE-DE-FRANCE OUEST

AMBROISE PARÉ, RAYMOND POINCARÉ, SAINTE-PÉRINE

Philippe AEGERTER, responsable de l'URC

► CONTEXTE

L'URC Paris-Ouest (URC-PO) a été créée en 2002 suite à l'acceptation par le DRCD du projet présenté par les hôpitaux liés à la Faculté de Médecine de Paris-Ile-de-France-Ouest, tout juste rattachée à l'Université de Versailles Saint-Quentin (UVSQ) : trois hôpitaux de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Ambroise Paré - APR - à Boulogne, Raymond Poincaré - RPC - à Garches et Sainte-Périne - SPR - à Paris XVI^e) et trois hôpitaux non AP-HP liés par convention à la Faculté (André Mignot à Versailles, Foch à Suresnes et le CHIC Poissy-Saint-Germain). D'emblée, elle se caractérise par une forte dispersion géographique. En 2005, l'URC Paris-Ouest a été associée à l'URC HEGP dans le GHU-Ouest selon le principe de 2 URC par GHU mais a maintenu une activité indépendante sur la période 2006-2010. Avec la création du GH «Hôpitaux Universitaires-Paris-Ile-de-France-Ouest» réunissant APR, RPC et SPR, elle retrouve une pleine autonomie. Depuis l'origine, son coordonnateur est le Pr. Philippe Aegerter (PU-PH Biostatistique, UPRES UVSQ EA 2506) dont le mandat a été renouvelé pour la période 2011-2014.

► MATÉRIEL ET MÉTHODES

Territoire

Le GH regroupe des structures de taille moyenne (750 lits MCO au total) mais présentant des profils d'activité très diversifiés : multi-thématique à APR (cardio-pneumo-métabolisme, cancer, appareil locomoteur, digestif, pédiatrie ou gériatrie), centré sur le neuro-handicap à RPC (MPR, réanimation, infection) et dédié à la gériatrie à SPR (MCO, SSR et SLD). Le GH représente 3% de l'activité T2A MCO de l'AP-HP et compte pour environ 4% de l'AP-HP sur les indicateurs Sigaps-Sigrec.

Population

En réponse à l'augmentation de l'activité, nous sommes passés de 20 personnes en 2007 à plus de 40 en 2011. L'équipe est constituée d'un médecin coordonnateur ayant comme délégués un pharmacien et une biologiste, de 2 coordinatrices d'études cliniques (CEC), de 2 statisticiens, d'un médecin économiste de la santé, de deux informaticiens data-managers et plus d'une vingtaine d'assistants de recherche clinique ou techniciens d'études cliniques.

Méthodes

Taille et dispersion ont nécessité une nouvelle organisation de l'URC-PO basée sur le rôle pivot des deux coordinatrices d'études cliniques.

L'activité « amont » qui consiste en :

- 1) Aide méthodologique auprès des investigateurs, planification et rédaction des protocoles de recherche clinique,
- 2) Recherche de financement et soutien pour la réponse aux appels à projets institutionnels et non institutionnels, est répartie entre le coordonnateur et les deux délégués, chacun gérant un portefeuille selon sa spécialisation. Ceux-ci dialoguent avec les investigateurs et font appel en tant que ressources aux statisticiens, data-managers, gestionnaires de l'URC, biologistes, pharmaciens du site ou de l'Ageps.

L'activité « aval » :

- 1) instruction du projet, mise en œuvre, aide logistique, assistance technico-réglementaire selon les procédures DRCD,

- 2) suivi et contrôle de la qualité des protocoles de recherche en conformité avec le protocole et les BPC,
- 3) développement informatique des bases (questionnaire simple à saisie optique, e-CRF CleanWEB, développement ad-hoc PHP-MySQL ou site internet), gestion et data-management des données,
- 4) encadrement des TEC et ARC,
- 5) statistique (randomisation, plan et réalisation des analyses statistiques, écriture du rapport),
- 6) co rédaction des articles scientifiques, conserve la sectorisation par délégué bien que depuis 2009, chaque projet soit affecté à un binôme délégué-CEC, la répartition des projets entre les 2 CEC se faisant de façon à éviter une spécialisation par site, par délégué ou par domaine. Ces étapes se caractérisent également par une interaction plus importante avec le DRCD qui suppose une bonne formalisation des interfaces. Un point régulier sur les études est réalisé par les CEC avec les agents, sur la base de leurs bilans formalisés, tandis qu'une session mensuelle réunit délégués et CEC. Par ailleurs, une réunion bimensuelle « data-stat » rassemble délégués, CEC, data-managers et statisticiens pour répartir ces tâches et surveiller leur avancement.

Parmi les activités «support», la gestion administrative (crédits, subventions, conventions, contrats) est répartie entre les CEC, le gestionnaire administratif de la Recherche du GH (nommé fin 2011), les référents recherche dans chacune des directions opérationnelles du GH (économie, finances, ressources humaines) et le pôle gestion du DRCD (pour les promotions AP-HP).

Enfin, l'URC-PO contribue à l'animation de la Recherche – information systématique sur les appels d'offres par courriels adressés à la communauté hospitalo-universitaire et aux chercheurs des sites, site Internet URC-PO hébergé par l'Université www.urcpo.pifo.uvsq.fr, participation aux commissions Recherche et au comité technique du CIC-IT – tout comme à la formation à la recherche, formation académique (PCEM2, DCEM4, IFSI, M2 « Méthodologie des Interventions en Santé Publique » et « Coordinateur d'Etudes dans le Domaine de la Santé » de l'UVSQ), formation interne ou formation continue (ainsi en 2012, sera mis en place un cycle de séminaires destiné aux jeunes cliniciens et au personnel

soignant dans la perspective des appels d'offres Initiation à la recherche ou PHRI-P).

► ASSURANCE QUALITÉ

Depuis 2005, l'URC-PO a développé un système d'information (GestURC, dont la V2 sera bientôt sous licence Open Source) pour constituer sa base de projets, faciliter la gestion des crédits et des personnel et assurer une gestion électronique de documents dont le nommage normalisé est effectué automatiquement. Depuis 2009, plusieurs groupes de travail internes à l'URC ont été constitués afin de standardiser les documents ou les procédures de travail.



Pr Philippe AEGERTER

► RÉSULTATS

Etudes

De 2002 à 2006, 44 projets ont été financés. Depuis 2007, l'activité s'est accrue avec un volume annuel moyen de 43 projets déposés sur 2007-2010, en maintenant un taux d'acceptation de 30% et une part médiane de 7% du total AP-HP (dépôt ou succès). Tous les types d'appels d'offres institutionnels ont été couverts : PHRC régional ou national, CRC, AO INCA, STIC, PreQHOS, PHRI-P, HAS-CNSA, INSERM, IRESP, AP-HP-Pasteur. Ainsi sur 2007-2010, on compte 23 PHRC nationaux, 12 régionaux, 4 CRC, 4 INCA, 1 STIC, 1 PreQHOS et 1 PHRI-P dont 34 études RBM (majoritairement à risque B ou C), 3 études en soins courants, 9 études observationnelles et 7 études sur données. Si initialement, quelques « locomotives » ont assuré l'essentiel des dépôts de projets, la quasi-totalité des services MCO du GH a maintenant répondu à un AO institutionnel ou académique. C'est donc sans souci d'exhaustivité que seront évoquées les quelques thématiques suivantes :

► Cancer avec :

- 1) la cohorte des mélanomes d'Ile-de-France menée par le Pr Ph. Saiag (Melan-Cohorte) ayant inclus 1200 patients dont le suivi se poursuit et qui permet à l'AP-HP de participer au consortium Européen BioGenoMEL ;
 - 2) l'observatoire MolecGist (Pr J.-F. Emile) qui a inclus 596 cas de nouveaux diagnostics de GIST entre juin 2006 et juin 2008 afin de permettre leur analyse moléculaire (gènes KIT et PDGFRA) ;
- Handicap, fortement représenté, avec par exemple la cohorte sur les traumatismes crâniens graves en Ile-de-France (TCG-IF, Pr Ph. Azouvi) qui a mobilisé tous les SMUR et SAMU, la grande garde de Neurochirurgie, les réanimations et les services de MPR afin de recruter 500 TCG en 18 mois, maintenant suivis à long terme (TCS, financement IRESP), ou bien sûr les projets conduits par le CIC-IT de Garches comme Dyvine (Pr D. Orlikowski) étudiant l'efficacité et la tolérance de l'introduction précoce de la ventilation mécanique nocturne non invasive chez l'adulte atteint de dystrophie myotonique ou Simul-Venti (Dr H. Prigent) qui évalue la capacité d'un banc de simulation reproduisant les caractéristiques respiratoires d'un patient à sélectionner *in vitro* le ventilateur le plus approprié pour une pathologie donnée ;
- Maladies rares, sur Ambroise Paré et Raymond Poincaré mais aussi avec l'équipe du Pr A. Munnich à Necker ;
- Etude médico-économique, comme celle comparant la chirurgie micrographique de Mohs et l'exérèse chirurgicale avec reconstruction immédiate ou différée dans le traitement du carcinome baso-cellulaire de mauvais pronostic (Bachimo, Pr Ph. Saiag) ;
- Infection : Aprocchs (Pr D. Annane) est une étude prospective, multicentrique (> 50 centres) contrôlée vs placebo, randomisée, en double insu, comparant la protéine C activée, les faibles doses de corticoïdes et leur association dans le traitement du choc septique ; ou encore Propa (Pr D. Elkharrat), autre étude prospective multicentrique randomisée visant à évaluer l'intérêt d'une nouvelle classification pronostique de la pyélonéphrite aiguë avec adaptation de la conduite thérapeutique ;
- Mère-enfant, en raison d'une longue collaboration avec l'équipe du Pr Y. Ville à Poissy, maintenue avec le Pr P. Rozenberg (Cytocynon, Evaluation de l'efficacité

de l'association oxytocine-misoprostol dans la prévention de l'hémorragie du post-partum), poursuivie lors de son implantation à Necker (Seq21, Diagnostic de la trisomie 21 par séquençage haut débit de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel au premier trimestre de la grossesse) ;

- ▶ Gériatrie, avec l'étude interventionnelle randomisée en population Ossebo (Pr B. Cassou) évaluant l'intérêt d'un programme d'exercices pour la prévention des fractures ostéoporotiques chez 700 femmes âgées ;
- ▶ Médecines alternatives : AcuCesar (Dr D. Colin) est un essai contrôlé randomisé multicentrique évaluant l'efficacité de l'acupuncture *versus* placebo d'acupuncture sur le taux des césariennes pour dystocies dynamiques dans les grossesses à terme ;
- ▶ Etudes sur les services de santé (Health Services Research) : Quali-Palli du Dr F. Guirimand a pour objectif l'élaboration de critères de qualité de prise en charge des patients en phase palliative regroupant trois dimensions (satisfaction des patients et proches, organisation de la prise en charge, bien-être des soignants) ; Suivi-Réa du Dr D. Friedman, généraliste en réanimation est un essai prospectif randomisé multicentrique, évaluant l'intérêt d'un suivi systématique à long terme des patients à la sortie de leur séjour en réanimation ; Urg-Réa du Pr E. Casalino est une étude multicentrique régionale des filières de soins des patients admis en réanimation à partir des services d'urgences.

Collaborations

Les collaborations scientifiques établies par l'URC-PO concernent diverses structures de recherche :

- ▶ au premier rang, le CIC-IT de R. Poincaré en raison du support méthodologique biostatistique mais aussi organisationnel en la personne du Dr F. Barbot de l'URC-PO, mis à disposition du CIC. La thématique neuro-handicap représente ainsi une part importante des projets de l'URC-PO, sans doute amenée à croître, le projet HandiMedEx de Garches ayant été classé « projet prometteur » par le jury scientifique international de l'appel à projets IHU ;
- ▶ les UPRES UVSQ du GH : EA 4339 (Pr P. Saiag) dont les thématiques concernent



le mélanome, le risque de l'exposition aux UV et la prévention ; EA 2506 (Pr J. Ankri) ayant pour thème « Santé, environnement, vieillissement » ; EA3647 (Pr J.-L. Gaillard) « Physiopathologie et diagnostic des infections microbiennes » ; EA 4340 (Pr JF Emile) « Epidémiologie et oncogenèse des tumeurs digestives » ;

- ▶ des sociétés savantes comme l'Omeract (Outcome Measure in Rheumatology Clinical Trials – Institution internationale soutenue par l'ACR) pour la mise en place d'études de standardisation de la technique échographique en rhumatologie ou le groupe Cub-Réa réunissant 35 services de réanimation d'Ile-de-France autour d'une base de données commune, répondant aux critères de la Société de Réanimation de Langue Française, afin de réaliser des études d'épidémiologie clinique.

D'autre part, l'URC Paris-Ouest encadre une équipe de 2 TEC EMRC et de 2 TEC CeNGEPS ce qui l'amène à entrer en relation avec des structures de soins non AP-HP (Mantes, Meulan, Rambouillet, Réseau Yvelines).

Démarche Qualité

La démarche active d'amélioration continue de la qualité déjà initiée est renforcée par l'inscription de l'URC-PO dans deux programmes pilotés par le DRCD :

- 1) le système d'information recherche (SIR) au comité directeur duquel participe le coordonnateur,
- 2) le travail d'élaboration de référentiels et d'organisation du travail en vue de la certification ISO 9001, dont l'URC-PO est un des sites pilotes.

► PERSPECTIVES

L'URC Paris-Ouest a servi et accompagné le développement de son environnement hospitalo-universitaire. En effet, bien que structure hospitalière déconcentrée du DRCD et essentiellement soutenue par celui-ci, elle n'a pu que profiter des efforts constants de l'UFR médicale et de ses Doyens pour se doter d'un outil d'enseignement et de recherche performant, concrétisés par l'ouverture proche de nouveaux bâtiments de la Faculté sur le campus de Saint-Quentin-en-Yvelines. Ce dynamisme, également concrétisé par la reconnaissance du programme HandiMedEx ou le dépôt de plusieurs projets de DHU, va conduire l'URC-PO d'une part à implanter une antenne à Garches, d'autre part à étudier le moyen d'étendre son rayon d'action vers les laboratoires de Saint-Quentin, avec pourquoi pas, une Unité Mobile de Recherche Clinique.

Cette croissance survient cependant dans un contexte de plus en plus concurrentiel : le CMC Foch s'est doté d'une URC, assure sa propre promotion et, comme le CH Versailles, s'est vu attribuer le statut de DRCI par la DGOS. Poursuivre notre engagement dans une politique Qualité cohérente et intégrée dans l'ensemble DRCD est donc une ardente obligation afin de mettre en place les outils techniques, culturels et organisationnels permettant de répondre avec efficacité aux exigences scientifiques et éthiques de la recherche clinique.

LES ESSAIS INDUSTRIELS DANS LE PÉRIMÈTRE DE LA DIRC

Interview de Dominique MARIOLLE à l'hôpital Saint-Joseph

Propos recueillis par Stéphane PILATE



Dominique Mariolle, cadre responsable de la gestion administrative et financière de la recherche

► POUVEZ-VOUS NOUS PRÉSENTER L'ACTIVITÉ DE RECHERCHE DE VOTRE ÉTABLISSEMENT ?

Le Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph (GHPSJ) est un établissement à but non lucratif de 535 lits et 77 places d'HDJ : c'est le premier offreur de soins privé MCO du sud parisien avec plus de 44 000 séjours et 35 000 passages au SAU. Le GHPSJ a toujours mené une activité de recherche dans le cadre de ses missions « soigner-accompagner-innover-former ». Une convention avec l'Université Paris Descartes permet d'accueillir des PU-PH et des internes depuis les années 70.

Dès son arrivée en 2009, le Directeur Général, Jean-Patrick LAJONCHERE, a souhaité que les médecins continuent de développer leur activité de recherche. En 2010, mon poste a été créé. Il est important pour un investigateur ou un promoteur d'avoir un correspondant identifié, c'est une vraie valeur ajoutée. Parallèlement, en 2010 une commission recherche à été créée au sein de la Commission Médicale d'Établissement (CME). En 2010, 38 nouveaux protocoles ont été ouverts, dont 24 à promotion industrielle,

Dominique MARIOLLE est la cadre responsable de la gestion administrative et financière de la recherche du Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph. Elle nous décrit son activité, les relations de son établissement avec la DIRC Ile-de-France, notamment avec le Guichet Industriel.

avec une file active de 80 essais, principalement en oncologie, neurologie, et réanimation. Les surcoûts font l'objet d'un véritable contrôle de gestion. 154 000 euros ont été facturés en 2010, ce qui nous situe à un niveau comparable à celui de l'Hôpital Necker. Grâce à la comptabilité analytique, les surcoûts sont répartis dans les comptes de résultats de chaque service.

Il faut souligner que le GHPSJ fait partie des 13 Établissements de Santé Privés d'Intérêt Collectif (ESPIC) éligibles aux Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation (MERRI) sur les 78 établissements concernés au niveau national. L'importance de ce financement renforce la nécessité d'organisation et de structuration que nous menons.

Le GHPSJ est également adhérent de la Fédération des Établissements Hospitaliers et d'Aide à la Personne (FEHAP) au sein de laquelle un groupe recherche a été créé en 2010, animé par Julie BOISSIER-LAINE. Il constitue un lieu d'échanges et d'information.

► QUELLE ORGANISATION AVEZ-VOUS MISE EN PLACE POUR ASSURER LE SUIVI DES ESSAIS, NOTAMMENT INDUSTRIELS ?

C'est le premier sujet qui a été traité par la commission recherche de la CME. Il s'agissait d'organiser l'évaluation des surcoûts dans le cadre des essais industriels, de la réception du dossier à la validation des surcoûts par les investigateurs,

mais également par les services médico-techniques qui n'étaient pas associés auparavant. Nous assurons une traçabilité des essais le plus en amont possible, dès le moment où l'investigateur est approché par un promoteur. Des référents dans chacun des services médico-techniques (biologie, imagerie, anatomopathologie) se sont proposés, ils m'aident à identifier les surcoûts et leurs cotations. L'aide à l'identification des surcoûts est primordiale, un travail de sensibilisation auprès des investigateurs a été entrepris, car cela ne relève pas de la seule compétence d'un personnel administratif. Il est important de retravailler la grille du coordonnateur pour l'adapter à la pratique locale. Un travail de collaboration avec la pharmacie a également été entrepris, grâce à une base informatique partagée qui nous permet de suivre en direct les protocoles et de ne perdre aucune information.

Ce travail de concertation nous a permis de fluidifier les relations entre les investigateurs, les services médico-techniques, la pharmacie et la direction.

Des honoraires sont versés aux investigateurs par les promoteurs industriels afin de valoriser leur expertise. Une association a été créée en 1998, domiciliée au GHPSJ, dont le président est statutairement un membre de la communauté médicale et le trésorier un membre de la direction. Il existe une totale transparence entre les surcoûts et les honoraires. Le but de cette association est de promouvoir la recherche, l'enseignement et la qualité des soins. Les

honoraires de la quasi-totalité des investigateurs de l'établissement sont versés à cette association. L'utilisation des fonds est collégiale. L'association gère ses fonds en parfaite entente avec les objectifs de la direction et de la CME. Son règlement intérieur définit précisément les types de dépenses autorisés et leurs limites. Chaque adhérent bénéficie d'une ligne de crédits à hauteur de sa contribution. L'association a souhaité en 2010 qu'une dépense collective soit effectuée pour financer des consultations d'aide méthodologique à la recherche.

► **LE GHPSJ EST LE PREMIER ÉTABLISSEMENT HORS AP-HP À AVOIR SIGNÉ EN 2010 UN PARTENARIAT AVEC LA DIRC ILE-DE-FRANCE. QUELLES ONT ÉTÉ VOS MOTIVATIONS ?**

La raison principale du contrat de partenariat signé avec la DIRC Ile-de-France était le souhait du Directeur Général que l'hôpital ne soit pas promoteur de ses essais. La DIRC assure les modalités de promotion et de gestion des projets de recherche du GHPSJ financés dans le cadre d'appels à projet type PHRC. La formalisation et la finalisation des projets de recherche des équipes du GHPSJ bénéficiant de la promotion AP-HP est assurée par les URC de la DIRC. Des contacts privilégiés ont été établis avec l'URC de l'Hôpital Européen Georges Pompidou, et avec l'URC Paris Centre pour les essais relatifs à la périnatalité.

Nous bénéficions également d'un Technicien d'Etudes Clinique financé par le Centre National de Gestion des Essais de Produits de Santé (CeNGEPS) à mi-temps, géré par l'URC HEGP, qui nous met également à disposition du temps de Coordinateur d'Etudes Cliniques.

► **VOUS COLLABOREZ ACTIVEMENT AVEC LE GUICHET INDUSTRIEL DEPUIS PLUS D'UN AN. QUELS ONT ÉTÉ CONCRÈTEMENT LES BÉNÉFICES POUR VOTRE ACTIVITÉ ?**

Dans un hôpital hors CHU, j'ai rapidement fait le constat que l'on ne bénéficie d'aucune



Le Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph

aide telle que celle que peut apporter le Guichet Industriel. Ces échanges sont fondamentaux de manière à travailler en équipe. Il n'est pas envisageable aujourd'hui de rester isolé dans son établissement, non seulement en ce qui concerne les modalités d'élaboration de la grille et du calcul des surcoûts, mais également sur le contenu même des études et leur déroulement (complexité, interventions multiples, laboratoires centralisés...). M'appuyer sur le Guichet Industriel est le seul moyen pour moi d'avoir des informations métier pratiques et concrètes. Il ne s'agit pas de se caler sur les pratiques de l'AP-HP, mais d'enrichir notre méthodologie et d'avoir un mode de gestion harmonisé vis-à-vis des promoteurs et des CRO.

Nous suivons les règles du CeNGEPS dont nous utilisons les modèles de grille de surcoûts et de convention. Il est clair que nous sommes toujours en dessous de la réalité et que les surcoûts ne compensent qu'une partie des coûts engendrés. Au regard de la difficulté d'établir et de facturer des surcoûts au quotidien, un système de forfaitisation en faciliterait le suivi et la gestion. L'accord signé avec la DIRC m'a permis d'être accueillie dans les réunions des Correspondants Recherche Clinique. Il a légitimé les changements qui se sont opérés vis-à-vis des promoteurs industriels et a permis de leur transmettre un message

fort : le GHPSJ ne fait certes pas partie de l'AP-HP mais est bien un acteur à part entière de la DIRC Ile-de-France.

► **DANS QUELS DOMAINES SOUHAITERIEZ-VOUS QUE VOS RELATIONS AVEC LE GUICHET INDUSTRIEL, ET AVEC LA DIRC EN GÉNÉRAL, S'ORIENTENT ET SE DÉVELOPPENT ?**

Si une base informatique de suivi et d'échange d'informations était créée au niveau de la DIRC, nous serions intéressés pour en bénéficier. Nous utilisons aujourd'hui une base Excel avec en projet l'évolution vers une base Access. Le logiciel SIGREC (Système d'information et de gestion de la recherche et des essais cliniques) n'est pas un outil exploitable au quotidien, les données n'y sont pas exhaustives, le serveur ne peut être un outil de suivi. Les développements prévus sont pour l'instant arrêtés.

Le Guichet Académique de la DIRC est en cours de structuration. Nous avons besoin de son soutien et de son positionnement sur des essais souvent proposés par leur promoteur sans surcoût, afin de créer une dynamique similaire à celle apportée par le Guichet Industriel. Là encore, ce sera pour moi le moyen de positionner le GHPSJ dans le périmètre de la DIRC Ile-de-France.



DOSSIER MERRI

**MISSION D'ENSEIGNEMENT, DE RECHERCHE,
DE RÉFÉRENCE ET D'INNOVATION**

Dossier coordonné par Hélène GILARDI Directrice adjointe DRCD, DPM / Stéphanie DECOOPMAN Directrice adjointe DEFIP

*La Direction Economique, Financière, de l'Investissement et du Patrimoine (DEFIP)
et le Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD) rappellent
les grands principes du modèle MERRI et présentent les modalités de la répartition
interne au sein de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris.*

LA RÉPARTITION INTERNE DE L'ENVELOPPE MERRI :

MODE D'EMPLOI À L'ASSISTANCE PUBLIQUE – HÔPITAUX DE PARIS

Hélène GILARDI, Adrien LATIL, DRCD, DPM / Stéphanie DECOOPMAN, Laurence NIVET, Julie CHASTRES, DEFIP



Dans le cadre de la réforme du financement des établissements de santé, une dotation nationale de financement des Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation (MIGAC) a été créée (Loi n°2003-1199 de financement de la sécurité sociale pour 2004).

La recherche et l'enseignement sont financés dans le cadre des Missions d'Intérêt Général (MIG) par une enveloppe financière dite MERRI (Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation).

La dotation MIGAC représente environ 6 milliards d'euros au plan national, en son sein, l'enveloppe MERRI représente environ 2,6 milliards d'euros.

À l'AP-HP, le montant de l'enveloppe MIGAC est de 1,2 milliards d'euros, et la sous-enveloppe MERRI représente 728 millions d'euros.

I – LE FINANCEMENT DES MISSIONS D'ENSEIGNEMENT, DE RECHERCHE, DE RÉFÉRENCE ET D'INNOVATION (MERRI) : RAPPELS

1) L'enveloppe MERRI : une recette de titre 1 de l'EPRD en provenance de l'Assurance Maladie

Le montant et le mode de répartition de cette enveloppe sont définis, au plan national, par le Ministère en charge de la santé (DGOS). Les recettes MERRI sont allouées au sein de trois parts : fixe, variable, modulable (cf. ci-contre) et intégrées en recettes de titre 1 au sein de l'enveloppe MIGAC (recettes en provenance de l'Assurance Maladie) de l'EPRD.

Au niveau national, le montant de l'enveloppe MERRI représente 2,6 milliards d'euros répartis de la manière suivante entre les 3 parts :

Depuis 2009, le montant de la part fixe est progressivement réduit pour faire une plus large place à la part modulable, rendue dynamique par les indicateurs, et à la part variable, appuyée sur une logique de concurrence à travers le développement des appels à projets.

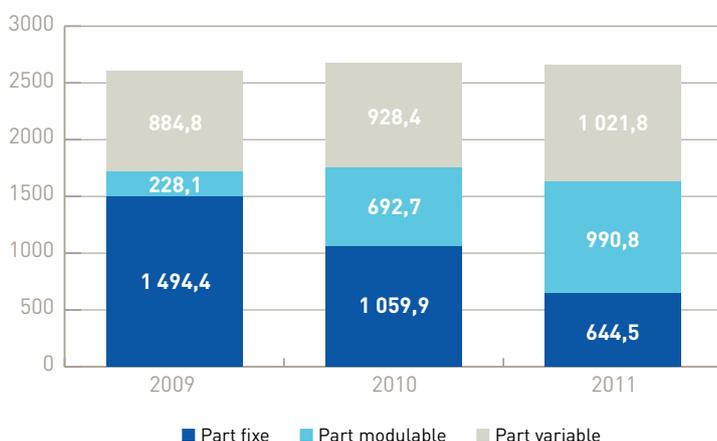
L'enveloppe MERRI notamment dans ses composantes part fixe et part modulable est principalement un mécanisme compensatoire qui vise à répartir des recettes, notamment à partir des marqueurs d'activité que sont les indicateurs de la part modulable.

Il est important de rappeler que l'enveloppe MERRI, pour ses parts fixes et modulables, ne couvre pas uniquement les activités de recherche mais aussi celles d'enseignement, de recours et d'innovation.

2) Les trois parts de l'enveloppe MERRI

La répartition de l'enveloppe MERRI se divise donc en trois parts :

Evolution de l'enveloppe « MERRI » et de ses sous-enveloppes (en millions d'euros)



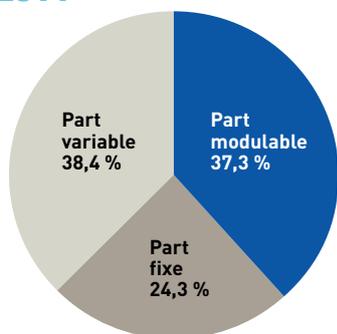
Source : Commission des finances, d'après les données de la DGOS

La part fixe (24,3% du financement MERRI national en 2011) : la part fixe a pour objet de garantir aux établissements une ressource stable permettant de couvrir une partie des charges fixes mobilisées pour développer leurs missions de recherche, d'enseignement de référence et d'innovation. Elle est calculée selon les critères suivants : 25% des charges de personnels médical et 15% des charges des services et plateaux médico-techniques intégrant l'imagerie, la biologie, les explorations fonctionnelles et la radiothérapie (hors charges de personnel médical déjà comptabilisées).

La part modulable (37% du financement MERRI national en 2011) :

La part modulable s'inscrit dans une «logique de résultats». Elle est attribuée sur la base d'indicateurs reflétant l'activité de recherche, d'enseignement et de

Proportion nationale des trois parts de l'enveloppe MERRI 2011



valorisation des établissements. Ces indicateurs prennent en compte les publications scientifiques (score SIGAPS), le nombre d'étudiants hospitalier formés, les essais cliniques réalisés dans les établissements et les patients inclus dans ceux-ci, selon les types et phases d'études (score SIGREC) ainsi que le nombre de brevets ayant fait l'objet d'un dépôt de licence détenus par l'établissement.

NB 1 : les indicateurs de la part modulable de l'enveloppe MERRI sont des marqueurs d'activité. Ils peuvent favoriser ou défavoriser un hôpital, induire une recette supplémentaire (ou une baisse) liée aux effets du modèle. Ces indicateurs font évoluer le financement en fonction des résultats constatés. Ces indicateurs ne sont en aucun cas des tarifs. Ils ne reflètent pas des coûts précisément identifiés par une comptabilité analytique détaillée.

NB 2 : les indicateurs ont successivement évolué tant dans leur périmètre que dans leur part relative rendant le modèle particulièrement instable ces trois dernières années.

La part variable (environ 38,4% du financement MERRI national en 2011) : elle s'inscrit dans une «logique de compétition», elle est décomposée en 4 compartiments :

Le 1^{er} compartiment, relatif à la recherche médicale et à l'innovation, correspond :

- ▶ à des financements attribués aux établissements après appels à projets ministériels (PHRC, STIC, PREQHOS, PHRI, DGOS-INCa, DGOS-INSERM...) dans le cadre de financement non reproductibles ;

- ▶ aux financements de structures identifiées et régulièrement évaluées par la DGOS ou l'AERES (Agence d'Évaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur). Il s'agit des centres d'investigation clinique (CIC), des centres de ressources biologiques (CRB), des centres de recherche clinique (CRC), des directions de la recherche clinique et de l'innovation (DRCI, DRCD à l'AP-HP), des délégations interrégionales à la recherche clinique (DIRC) et de nombreuses autres structures créées et soutenues par les pouvoirs publics (Centre Cochrane par exemple...).

Le 2^e compartiment correspond aux missions d'enseignement et de formation des personnels médicaux et paramédicaux (télé-enseignement, téléformation et stages de radio physiciens).

Le 3^e compartiment permet de rémunérer les missions de recherche, de formation, d'expertise et d'évaluation des soins relatifs à certaines pathologies : nous y trouvons tous les centres de références (maladies rares, hépatite C, implants cochléaires...)

Pour finir, la part variable permet également de financer, au sein du **4^e compartiment,** les activités de soins réalisées à titre expérimental ou non couvertes par les nomenclatures, il s'agit principalement de la réalisation d'actes hors nomenclature, des médicaments bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation ou encore de l'activité des laboratoires de génétique moléculaire ou oncogénétique.

II – LA RÉPARTITION DE L'ENVELOPPE MERRI À L'ASSISTANCE PUBLIQUE – HÔPITAUX DE PARIS : PRINCIPES ET MODALITÉS PRATIQUES

Depuis la mise en place de la réforme de la tarification à l'activité et des enveloppes MIGAC / MERRI, l'ensemble des enveloppes sont réparties en interne et en totalité vers les hôpitaux, depuis 2009 vers les Groupes Hospitaliers, dans le cadre de leurs EPRD. La répartition est réalisée en se rapprochant le plus possible du modèle national.

Il appartient ensuite à chaque Groupe Hospitalier sur la base du modèle national d'affecter de manière analytique les recettes MERRI en complément des recettes générées par la tarification des séjours (cf. article relatif aux comptes de résultats des pôles).

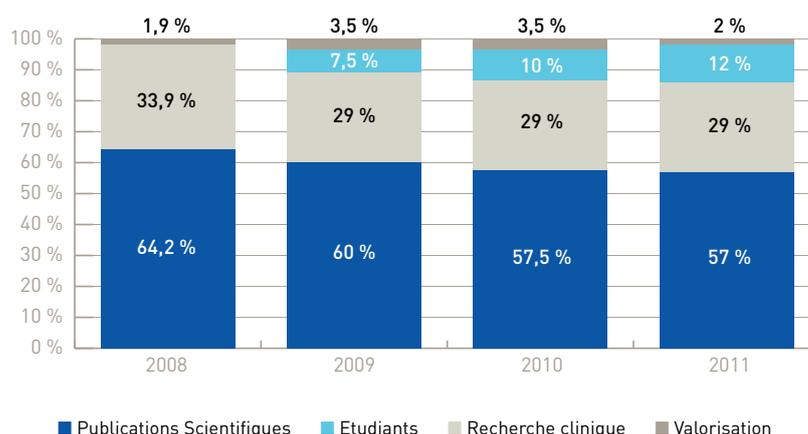
1) La répartition interne de la part fixe de l'enveloppe MERRI

Le montant de la part fixe s'élève à 126 M€ en 2011.

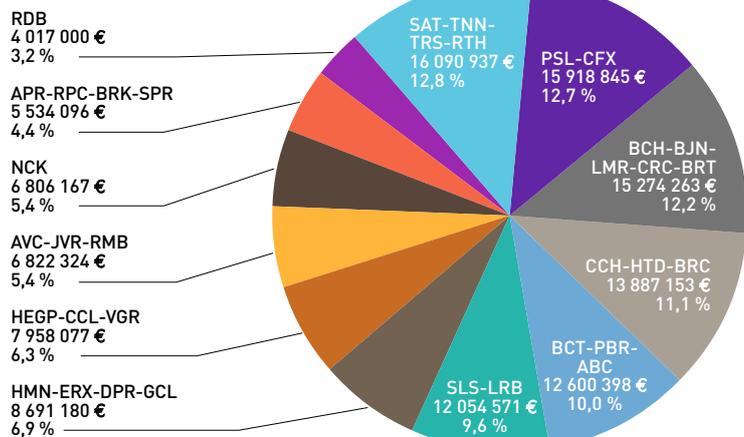
Le calcul et la répartition de la part fixe au sein des GH de l'AP-HP a fait l'objet d'un groupe de travail réunissant des membres de la direction des finances du siège et plusieurs directeurs financiers des GH.

Le modèle retenu vise à se rapprocher du modèle national et s'appuie sur les données de la comptabilité analytique 2009

Evolution de la proportion des indicateurs dans la part modulable de l'enveloppe nationale MERRI



Répartition interne – Part fixe MERRI 2011 par GH



des GH. La part fixe se décompose en 2 compartiments :

- ▶ le 1^{er} permet de compenser les surcoûts des praticiens pour leur mission universitaire : il correspond à 25% des dépenses médicales du champ MCO (médecine chirurgie obstétrique) de chaque établissement,
- ▶ le 2^e permet de compenser les surcoûts liés au recours accru aux plateaux techniques: il correspond à 15% des dépenses de plateaux techniques du champ MCO de chaque établissement.

2) La répartition interne de la part variable de l'enveloppe MERRI

Le montant de la part variable s'élève à près de 326 M€ en 2011, décomposé en 4 compartiments :

▶ Le 1^{er} compartiment relatif aux activités de recherche médicale et innovation s'élève à près de 72 M€.

Le montant attribué à l'AP-HP sur appels à projets ministériels (PHRC, STIC, PREQHOS, PHRIP, DGOS-INCa, DGOS-INSERM...) dans le cadre de financement non reconductibles est de 33 M€ ; le montant destiné à financer des structures identifiées, régulièrement évaluées par les tutelles (CIC, CRB, DRCI, DIRC, centre Cochrane, centre de recherche clinique (CRC – appel à projet DGOS en cours)...) s'élève à 39,3 M€.

S'agissant des financements des projets de recherche du Ministère de la santé pour les PHRC, STIC, PREQHOS, PHRIP, DGOS-INCa, DGOS-INSERM :

Ces financements sont alloués à l'EPRD du DRCD, représentant légal du promoteur AP-HP.

Le DRCD accompagne, à travers la mise à disposition des financements, la mise en œuvre opérationnelle des projets de recherche clinique. Le DRCD rend compte de l'utilisation des ressources à la DEFIP et à la DGOS dans le cadre d'un reporting annuel sur le déroulement de chaque projet : inclusions et consommation du budget.

Le DRCD assume, avec l'appui des URC, l'ensemble des missions et responsabilités liées à la mise en œuvre des projets de recherche développés par l'AP-HP promoteur.

Dans ce cadre, le pôle promotion du DRCD prépare le dossier technico-réglementaire et assure l'ensemble des relations avec les autorités compétentes (Afssaps) et les comités de protection des personnes (CPP).

Pendant la mise en œuvre de l'essai, le DRCD contrôle le monitoring et assure le suivi des EIG. Il réalise la gestion financière et le contrôle des dépenses des budgets des projets de recherche.

Les activités de promotion sont réalisées avec le concours étroit des 12 Unités de Recherche Clinique (URC) situées dans chacun des Groupes Hospitaliers. Les URC assurent, sous l'autorité du DRCD, les missions opérationnelles suivantes : conseil méthodologique, préparation des dossiers de réponse aux appels à projets, suivi et contrôle de la qualité (monitoring) des protocoles de recherche, aide à l'acquisition des données.

L'action du DRCD-Siège et des URC vise à augmenter le nombre de patients inclus

dans les protocoles de recherche clinique tout en garantissant leur sécurité et le respect des bonnes pratiques cliniques.

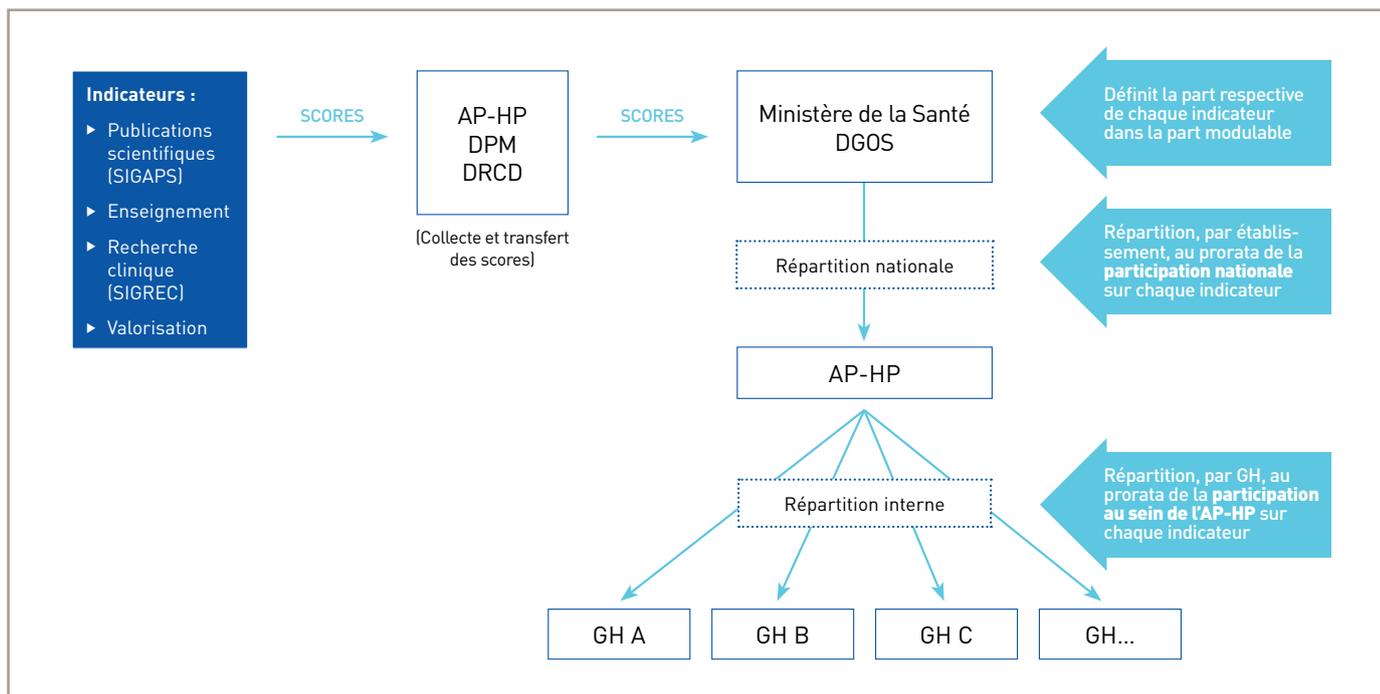
S'agissant des structures identifiées : CIC, CRB, Centre de Recherche Clinique (CRC) positionnées dans les GH, au sein des pôles, comme structures d'appui à l'investigation clinique régulièrement évaluées par les tutelles (DGOS-Inserm ou AERES), celles-ci font l'objet d'une notification précise à chacun des GH. Conformément aux indications ministérielles, chaque module de CIC est attributaire d'un montant de 500 000 euros. L'allocation interne des financements dédiés aux ressources biologiques a fait l'objet d'un travail approfondi (cf. fiche technique page 41).

▶ **Le 2^e compartiment relatif aux missions d'enseignement et de formation des personnels médicaux et paramédicaux s'élève à 0,4 M€.** En 2011, à l'AP-HP, ce montant finance exclusivement les stages de résidents de radio physiciens. Celui-ci est fléché par la DGOS en fonction du nombre de stagiaires accueilli au sein des établissements.

▶ **Le 3^e compartiment correspondant aux missions de recherche, d'enseignement, d'expertise et d'évaluation des soins relatifs à certaines pathologies s'élève à près de 100 M€.**

Les centres de référence sur les maladies rares représentent près 75% du financement au sein de ce compartiment. Résultat d'une dotation historique et de financements fléchés par la DGOS entre 2004 et 2008, cette MERRI doit impérativement être sécurisée au sein de l'AP-HP. Pour cela, un groupe de travail spécifique va être constitué, d'ici la fin de l'année, afin de définir un modèle de financement interne. Ce groupe réunira des membres de la direction des finances, de la direction politique médicale et des membres des GH et aura pour mission de recenser précisément les activités réalisées et les ressources affectées dans chaque centre, qu'il soit référent ou associé. Le financement des autres centres de référence est réparti entre les GH en fonction de l'activité réalisée : nous retrouvons, notamment, les centres de référence « implants cochléaires » pour un montant de 3,6 M€, les COREVIH pour 4,5 M€ ou encore le centre de diagnostic pré-implantatoire pour 0,8 M€.

▶ **Le 4^e compartiment relatif aux activités de soins réalisés à des fins expérimentales ou de la dispense de soins non couverts**



par les nomenclatures ou les tarifs s'élève à près de 129 M€.

Les 3 principales mesures financées à ce titre sont les suivantes :

- ▶ Les actes de biologie et les actes d'anatomopathologies non inscrits à la nomenclature de l'assurance maladie (82.5 M€), la répartition par GH est réalisée au prorata de l'activité réalisée en N-1 (cf. fiche technique) ;
- ▶ Les laboratoires d'oncogénétique, de génétique moléculaire, de cytogénétique et de neuro-génétique, pour un montant de 28.3 M€. Le montant réparti sur les GH correspond d'une part aux crédits fléchés par la DGOS sur certains laboratoires et d'autre part, au prorata de l'activité réalisée par les laboratoires en 2008. Une actualisation du financement devra être envisagée en 2012 ;
- ▶ Les médicaments sous autorisation temporaires d'utilisation pour un montant de 18 M€. La répartition par GH est fonction des dépenses constatées (cf. fiche technique).

Les activités de recours exceptionnel sont également financées sur la part variable des MERRI, leur financement s'est élevé en 2010 à 9,9 M€ pour l'AP-HP.

Cette enveloppe est destinée à compenser les surcoûts non financés par la T2A pour des activités de soins avec hospitalisation techniquement complexe, portant sur des

volumes limités de séjours et réalisés par un faible nombre d'établissements. La liste des activités est arrêtée par la DGOS et la répartition du financement entre les GH est opérée au prorata de l'activité recensée dans les bases PMSI de l'année N-1. La liste 2010 comprenait un éventail de 25 activités, dont l'ECMO, la chirurgie des cardiopathies congénitales, la chirurgie des sarcomes...

Pour 2011, la DGOS n'a pas encore attribué le financement de la MERRI recours aux établissements, le financement 2010 a donc été reconduit pour chaque GH, une régularisation devra donc être opérée en fin d'année.

L'année 2011 a vu naître une nouvelle MERRI variable destinée à financer partiellement les émoluments de l'ensemble des internes en médecine, pharmacie et odontologie. Son montant s'élève à 14.2 M€ pour le 1^{er} semestre et est réparti au sein des GH en fonction du nombre d'ETPR budgété sur cette période et de l'ancienneté des internes (le forfait de rémunération est de 16 K€ pour un interne en 1^{er}, 2^e ou 3^e année et de 8000 € pour un interne en 4^e ou 5^e année).

3) La répartition interne de la part modulable de l'enveloppe MERRI

Le montant de la part modulable s'élève à 277 M€ en 2011.

La part modulable de l'enveloppe MERRI est constituée de quatre sous-parties basées sur quatre indicateurs : Publications scientifiques, Enseignement, Recherche clinique, Valorisation.

Le montant alloué à chaque sous-partie est défini nationalement par le Ministère en charge de la santé (DGOS). Les montants alloués aux établissements de santé, sur chaque sous-partie, sont déterminés en fonction des scores obtenus sur ces quatre indicateurs, au prorata du score national.

Les indicateurs sont recueillis annuellement auprès des établissements et validés par la DGOS, ils sont ensuite intégrés au modèle de répartition de l'enveloppe MERRI.

A l'AP-HP, les indicateurs de la part modulable sont suivis et collectés par le DRCD grâce aux outils ministériels (SIGAPS, SIGREC) et aux bases de données institutionnelles (base des projets promus par l'AP-HP, base du guichet des essais industriels, base OTT&PI).

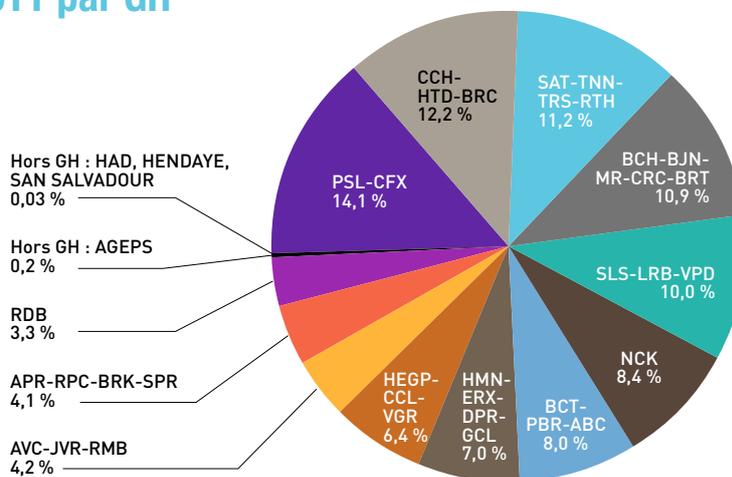
Il est ainsi alloué, pour chaque indicateur, un montant calculé au prorata de la participation nationale. Ces montants sont intégrés à l'EPRD de l'AP-HP.

Par la suite, la Direction économique, financière, de l'investissement et du patrimoine (DEFIP) redistribue la part modulable de l'enveloppe MERRI qui est attribuée à l'AP-HP entre les différents Groupes Hospitaliers qui la composent. Chaque GH reçoit sa part respective, sur chaque indicateur, au prorata de sa participation, par rapport à l'ensemble de l'AP-HP.

La part modulable de l'enveloppe MERRI allouée à chaque GH par l'AP-HP est donc intégrée dans leur EPRD respectif.

Pour la répartition de la part modulable de l'enveloppe MERRI au sein des GH, le DRCD met à disposition de ceux-ci les indicateurs (scores) de la part modulable par hôpitaux, par pôles et par services (selon les indicateurs).

Répartition interne – Part Modulable MERRI 2011 par GH



GH	Publications scientifiques (SIGAPS)	Enseignement	Recherche clinique (SIGREC)	Valorisation (Brevets licenciés)	Total MERRI Modulable 2011
PSL-CFX	27 598 163 €	6 908 801 €	3 686 708 €	936 978 €	39 130 650 €
CCH-HTD-BRC	20 933 003 €	9 260 218 €	2 645 390 €	819 856 €	33 658 467 €
SAT-TNN-TRS-RTH	20 241 625 €	7 648 164 €	2 992 325 €	234 244 €	31 116 358 €
BCH-BJN-LMR-CRC-BRT	19 426 090 €	7 769 371 €	2 606 642 €	351 367 €	30 153 470 €
SLS-LRB-VPD	19 686 479 €	5 345 230 €	2 054 471 €	468 489 €	27 554 669 €
NCK	18 410 850 €	2 508 986 €	1 127 629 €	1 171 222 €	23 218 687 €
BCT-PBR-ABC	16 012 235 €	4 284 669 €	1 826 500 €	-	22 123 404 €
HMN-ERX-DPR-GCL	12 486 608 €	4 581 626 €	1 866 716 €	351 367 €	19 286 317 €
HEGP-CCL-VGR	12 017 536 €	3 496 823 €	1 792 401 €	351 367 €	17 658 127 €
AVC-JVR-RMB	6 839 475 €	3 769 539 €	755 393 €	117 122 €	11 481 528 €
APR-RPC-BRK-SPR	7 826 848 €	2 157 485 €	919 353 €	468 489 €	11 372 176 €
RDB	6 321 483 €	1 696 899 €	1 098 994 €	-	9 117 375 €
Hors-GH_AGEPS	69 045 €	115 147 €	24 834 €	468 489 €	677 514 €
Hors-GH_HAD, HDN, SSL	94 743 €	-	-	-	94 743 €
TOTAL	187 964 184 €	59 542 957 €	23 397 356 €	5 738 990 €	276 643 487 €

Les tableaux détaillés par groupe hospitalier, hôpital, pôle, service de la répartition interne de la part modulable de l'enveloppe MERRI sont disponibles (scores et montants financiers) sur le site intranet du DRCD, rubrique « Indicateurs d'activité / indicateurs MERRI »

Les comptes de résultat des pôles ou CREA « OÙ SONT MES MERRI ? »

Stéphanie DECOOPMAN, Directrice adjointe, DEFIP

Quel Directeur des Finances n'a jamais entendu cette question et n'y a jamais répondu avec patience et un brin d'agacement, agacement tout aussi semblable à celui du médecin qui aimerait bien comprendre ce que deviennent ces satanés MERRI...

Comme les autres recettes, la DEFIP reven-tilite chaque année les recettes MERRI aux GH, selon les règles nationales. Elles font donc partie de l'équilibre ou du déséquilibre du compte de résultat du GH...

Pour répondre à cette question légitime, il est important de bien comprendre ce que sont les MERRI : des recettes versées par l'Assurance Maladie avec des règles de ventilation nationale spécifiques et qui viennent compenser ou financer des charges. Il faut aussi se rappeler qu'il existe un grand principe en Finances Publiques, qui s'applique à toutes les recettes publiques, celui de la non-affectation directe des recettes. Les MERRI constituent pour un hôpital une compensation des charges et de la moindre activité générée par ses personnels, ses équipements et ses infrastructures au profit des missions d'enseignement, de recherche, de recours et d'innovation

Pour répondre à cette question « Où sont mes MERRI ? », il est important de répondre à toutes les autres questions moins fréquentes comme : où sont les recettes issues de mes GHS ? Que finance ma transplantation ou mes consultations ? Où sont les dépenses que mon activité génère ? Comment est financé ce que le GHS ne finance pas ?... La liste serait très longue, mais ces questions nous les entendons plus rarement... preuve que le temps et la pédagogie font leur chemin et que chacun sait qu'un GHS finance bien au-delà des charges directes et que ce financement est à ventiler entre plusieurs services et plateaux techniques.

La tarification à l'activité est un mode de répartition d'une enveloppe fermée et elle a multiplié les règles de modulation des financements, afin de rendre cette répartition plus proche de l'activité réalisée, de la performance et aujourd'hui de la qualité. Le revers de cette recherche de dynamisme et de pertinence est un morcellement des financements avec des règles complexes et mouvantes qui empêchent les acteurs d'avoir une vision globale.

Pour répondre à cette question, il faut donc pouvoir raisonner ensemble sur une entité économique suffisamment ample pour ne pas diviser et subdiviser recettes et dépenses et qui soit suffisamment illustratrice en terme d'activités, car chacun doit pouvoir rattacher cela à son quotidien.

Le pôle offre une taille adéquate pour travailler ensemble ces questions. Les réponses apportées doivent permettre au chef de pôle de mieux orienter ses actions et d'être porteur de cette vision transversale qui disparaît parfois.

Il existe un outil pédagogique, qui permet de mieux comprendre ensemble le mécanisme de financement du pôle, incluant les MERRI, il s'agit du CREA ou Compte de Résultat d'Exploitation Analytique. Il permet de partager une photo annuelle de toutes les dépenses et les recettes d'un pôle.

Le CREA existe depuis 2006. Il est un outil de dialogue entre la Direction et le Chef de Pôle. Il retrace des flux financiers, qui ont été retraités pour être isolés sur le pôle. De nombreuses directions des finances des

GH de l'AP-HP en réalisent afin d'animer conférences de services puis aujourd'hui conférences de pôles. Un travail a eu lieu en 2008, coordonné par la MEAH, afin de définir une méthodologie et des groupes de travail ont été ensuite mis en œuvre à l'AP-HP afin de définir une méthodologie d'élaboration.

Le CREA est un tableau simple qui rassemble **toutes les recettes** d'Assurance Maladie (MIGAC, MERRI, GHS, actes externes...), hors Assurance Maladie comme les remboursements mutuelles ou l'AME (Etat) ou de prestations diverses (guichet industriel de recherche, ventes de prestations) et **toutes les charges** directes ou indirectes réalisées par ou pour le pôle par les autres pôles, par le GH ou par l'AP-HP.

On recense parmi ces charges la sollicitation des plateaux techniques, les autres services, mais aussi la logistique, l'infrastructure technique, la gestion, les investissements et les amortissements du GH. D'autres charges ne sont pas assumées par le GH, mais mutualisées au niveau AP-HP : les services centraux (AGEPS, blanchisserie, ambulances...), la formation, le provisionnement des CET, les congés longues maladies...

Il est légitime en face des recettes d'avoir toutes les charges qu'elles doivent financer, même si leur lieu de réalisation n'est pas au sein du pôle.

Ce tableau est simple mais sa reconstitution n'est pas un exercice simple... Le compte de résultat est établi annuellement a posteriori, car il faut rassembler



toutes les recettes et toutes les charges payées. **Il nécessite donc une bonne qualité d'imputation des dépenses et des prestations inter services.** Il y a un certain nombre de recettes pour lequel des règles nationales existent, d'autres pour lesquelles des règles AP-HP ont été définies (les règles des multi-séjours, par exemple...), d'autres dont l'affectation est très globale ou dont l'AP-HP n'avait le détail jusqu'en 2010 par GH et par activité (MIG).

Ces règles évoluent dans le temps... Pour quoi faire simple... Les MIGAC historiques de 2005 ne sont pas celles de 2010. Les MERRI voient leurs règles évoluer chaque année. Certains GH ont parfois fait le choix de maintenir deux années de suite les règles afin d'avoir une certaine continuité.

Pour retracer ces charges au sein du CREA du pôle, le Directeur des Finances utilise souvent des clés de répartition, basées au prorata de l'activité réalisée pour le pôle (x m³ en stérilisation par ex.) ou sur le volume d'activité que représente le pôle au sein de l'hôpital, règle moins évidente...

C'est pourquoi la DEFIP avait posé en 2009, les principes suivants : application stricte des règles nationales pour toutes les recettes (MERRI, tarifs, prestations) et définition des règles de ventilation avec la

communauté médicale et validation par le Conseil exécutif local.

Ces règles, qui peuvent varier d'un GH à l'autre, concernent essentiellement les charges logistiques et générales GH et AP-HP et la facturation inter pôle (notamment pour les plateaux techniques). Il nous faut ensemble désormais travailler ces items.

Ainsi Le CREA permet ensemble de comprendre les grands équilibres et a permis à certains chefs de pôle de s'interroger sur leur dotation MIGAC qui ne leur semblait pas refléter toutes les activités et aller faire un état des lieux de celles-ci, ou sur une valorisation des GHS faible, qui permet de se rendre compte d'un codage perfectible ou de s'étonner des dépenses ou médicaments que l'on n'imaginait pas.

Le dialogue autour du compte du résultat est souvent fructueux et les chefs de pôle très intéressés. La dernière question est parfois, est-il possible d'avoir ce tableau tous les mois ?

Le CREA n'a pas cet objectif. Ce n'est pas un tableau budgétaire, il mélange des financements retraités spécifiquement à l'année avec des réalisations au mois, des dépenses directes avec des reventilations

dont les données sont agrégées plus tardivement. C'est une photo figée qui affiche un équilibre ou un déséquilibre, sans le comparer à d'autres pôles (règles différentes et contours différents), ce qui est important c'est sa composition et son évolution.

Il existe d'autres outils pour le dialogue de gestion mensuel, le budget de pôle qui doit retracer notamment les charges directes du pôle et le suivi des recettes à l'Activité, sur lesquelles le rôle a une emprise au quotidien...

Le CREA permet donc de mieux comprendre les mécanismes de financement, c'est une photo qui permet de partager un état des lieux et des pistes de mise en œuvre qui se déclinent ensuite dans le contrat de pôle.

CREA ANNEE X – PÔLE X

DEPENSES	20XX	20XY	Evol°XX/XY
1. Dépenses de personnel	24 277 899 €	24 690 086 €	2 %
personnel médical	7 275 995 €	7 646 919 €	5 %
personnel non médical	16 844 972 €	16 850 103 €	0 %
formation et fond handicap	156 932 €	193 064 €	23 %
2. Dépenses Médicales	7 227 096 €	9 005 915 €	25 %
médicaments et prothèses inclus dans les GHS	2 300 128 €	2 182 991 €	-5 %
médicaments & DM remboursés en sus des GHS	3 264 560 €	5 256 197 €	61 %
consommables médicaux et autres dépenses médicales	852 616 €	857 546 €	1 %
examens externés : PIH	299 038 €	303 326 €	1 %
examens externés : PIE	403 169 €	300 222 €	-26 %
amortissements, maintenance et location matériel médical	107 585 €	105 632 €	-2 %
3. Dépenses à caractère général du pôle	1 011 348 €	987 510 €	-2 %
téléphone	70 024 €	83 209 €	19 %
fournitures de bureau et informatique	159 467 €	160 836 €	1 %
autres dépenses	781 858 €	743 465 €	-5 %
4. Prestations médicales et paramédicales inter pôles	4 131 664 €	3 621 954 €	-12 %
biologie et de biothérapie	882 099 €	757 237 €	-14 %
radiologie	1 012 539 €	902 473 €	-11 %
pharmacie + rétrocessions	1 039 351 €	782 393 €	-25 %
anesthésiologie	162 179 €	162 776 €	0 %
réadaptation-rééducation	467 842 €	438 001 €	-6 %
autres prestations inter-pôles	-6 933 €	-6 933 €	0 %
autres : brancardage et biberonnerie	574 587 €	586 005 €	2 %
5. Prestations hôtelières	1 543 050 €	1 544 283 €	0 %
restauration	707 237 €	668 581 €	-5 %
blanchisserie	378 721 €	391 024 €	3 %
nettoyage	325 301 €	349 914 €	8 %
traitement des déchets	131 791 €	134 764 €	2 %
6. Gestion générale	3 513 934 €	3 348 906 €	-5 %
accueil et gestion des malades	257 017 €	193 498 €	-25 %
direction des investissements et services techniques	1 276 083 €	1 283 502 €	1 %
autres fonctions support	1 980 835 €	1 871 906 €	-5 %
7. Structure	3 358 773 €	3 675 781 €	9 %
amortissement des bâtiments	391 316 €	437 607 €	12 %
amortissement des équipements non médicaux	416 927 €	446 557 €	7 %
charges financières et siège	2 550 531 €	2 791 616 €	9 %
DEPENSES TOTALES DU PÔLE	45 063 766 €	46 874 434 €	4 %

	20XX	20XY	Evol°XX/XY
RESULTAT	-2 464 546	-878 305	-64 %
% déf / rec	-6 %	-2 %	

RECETTES	20XX	20XY	Evol°XX/XY
1. Recettes des séjours et consultations assurance maladie	20 905 107 €	21 102 382 €	1 %
hospitalisation complète	16 035 414 €	16 352 654 €	2 %
hospitalisation partielle	3 726 882 €	3 447 579 €	-7 %
consultations et actes externes	1 142 811 €	1 302 149 €	14 %
2. Recettes autres débiteurs	5 128 522 €	5 390 438 €	5 %
produit de l'activité hospitalière	2 803 794 €	2 936 009 €	5 %
produit des patients étrangers	1 825 904 €	1 836 438 €	1 %
produit de l'activité externe	498 824 €	617 991 €	24 %
3. Remboursement des produits en sus des GHS	2 921 097 €	4 701 899 €	61 %
médicaments	2 921 097 €	4 701 899 €	61 %
DMI	- €	- €	
4. Autres recettes d'Assurance Maladie	12 854 363 €	13 544 780 €	5 %
MIG	5 108 740 €	5 856 157 €	15 %
AC	9 500 €	10 000 €	5 %
MERRI variables	309 493 €	315 000 €	2 %
MERRI recours	601 842 €	636 523 €	6 %
MERRI : part modulable	3 221 969 €	3 407 635 €	6 %
MERRI : part fixe	2 158 600 €	2 195 856 €	2 %
DAF (pour activité de psychiatrie)	1 444 218 €	1 123 609 €	-22 %
5. Forfaits	375 142 €	432 500 €	15 %
forfait annuel urgences	- €	- €	
forfait annuel greffes	375 142 €	432 500 €	15 %
CPO	- €	- €	
6. Recettes annexes	414 989 €	824 131 €	99 %
examens demandés par d'autres établissements AP-HP	203 825 €	227 682 €	12 %
examens demandés par d'autres établissements hors AP-HP	- €	- €	
subventions	74 691 €	209 694 €	181 %
remboursement sur frais de personnel	132 084 €	379 071 €	187 %
autres produits	4 389 €	7 683 €	75 %
RECETTES TOTALES DU PÔLE	42 539 220 €	45 996 129 €	8 %

Sources: PMSI, GILDA, CIR, SISIFE, DF



LES MERRI, LES MIG,

TÉMOIGNAGE D'UN CONSULTANT À LEUR DÉCOUVERTE

Alain-Jacques VALLERON, PU-PH, Santé Publique, hôpital Saint-Antoine, membre de l'Académie des Sciences

Que choisir comme sujet de «consultanat» qui soit «transversal», ne soit pas dans la continuation de la mission hospitalière passée, soit intéressant pour la communauté, et – accessoirement – pour l'intéressé ?

Il me sembla naturel de répondre «les MIGAC», car je savais qu'elles concernaient une part importante du budget des quatre hôpitaux de mon groupe hospitalier (mais assez différente selon l'hôpital, sans que je sache pourquoi), et parce que tout simplement les trois premières lettres de l'acronyme MIGAC signifient «Missions d'Intérêt Général». Or, à un moment vécu par beaucoup comme assez difficile pour l'hôpital public universitaire, le fait que les «Missions d'Intérêt Général» de l'hôpital soient non seulement identifiées, mais financées (largement) rappelle, s'il en était besoin, que l'hôpital n'est pas une simple usine de production de soins, mais un lieu où les Missions d'Intérêt Général pour la santé publique sont quotidiennement accomplies.

Je ne parlerai donc pas des AC (les «aides à la contractualisation») qui sont hors sujet ici, mais qui sont, de plus, de parfaites inconnues de la communauté médicale.

J'en viens aux MIG. On me dira non ! Vas directement aux MERRI : c'est cela ton sujet. Pourquoi en viens-je aux MIG pour parler des MERRI ? Tout simplement parce que les MERRI sont un sous ensemble des MIG (et non un ensemble disjoint, comme beaucoup le pensent, si je puis retrouver le langage du lycée). Ainsi, donc, c'est officiel, les missions d'enseignement, de

recherche, de référence, d'innovation sont bien des «Missions d'Intérêt Général» !

En 2010, l'enveloppe MIGAC était d'environ 6 milliards d'euros, soit 18% du budget ODMCO («objectif des dépenses d'Assurance Maladie pour les activités de MCO») ; en son sein 2,6 milliards furent attribués à l'enveloppe MERRI¹. C'est une somme importante que l'Assurance Maladie consacre donc à la recherche, l'enseignement et l'innovation dans nos hôpitaux. A titre de comparaison, c'est plus de la moitié du total des ressources en recherche et développement de l'industrie pharmaceutique française.

Les autres textes de ce numéro spécial expliquent le système complexe de calcul des budgets MERRI. Je pense que les réponses et réactions à l'enquête que j'ai effectuée dans mon groupe hospitalier, notamment auprès de responsables de pôles, sont très semblables à celles qui auraient été obtenues dans les autres hôpitaux de notre AP-HP. En voici quelques éléments qui m'ont semblé les plus marquants :

Les MERRI intéressent chacun, mais restent une terra incognita. Il faut donc absolument consulter le site internet du DRCD qui est une mine d'informations. Ce site est malheureusement très peu connu.

La «part modulable» des MERRI (j'aurais préféré qu'on l'appelât part «modulée») est attribuée en fonction d'indicateurs quantitatifs et qualitatifs de l'activité de recherche. Un premier volet, le plus important est attribué en fonction de l'activité de publication :

il s'agit du volet dit «SIGAPS», le mieux (le seul ?) connu des trois volets des MERRI, car chacun à pris l'habitude de valider ses publications sur le site correspondant. Ce suivi des publications individuelles permet de calculer la part relative de chaque pôle au sein d'un groupe hospitalier, du groupe hospitalier au sein de l'AP-HP, de celle de l'AP-HP au sein de notre région, de la région Ile-de-France en France. Les subtilités du calcul des scores sont mal connues (par exemple qu'arrive-t-il lorsque des publications sont cosignées par des membres de plusieurs hôpitaux ? La réponse est... sur le site du DRCD).

Un second volet de la part modulable est calculé en fonction du nombre d'essais et des inclusions réalisées dans des protocoles de recherche clinique promus ou gérés par l'AP-HP. Ce score «SIGREC», lui, est très largement inconnu de la communauté médicale. Il représente pourtant en 2011 23,4 millions d'euros dans l'ensemble de l'AP-HP, près de 3 millions d'euros pour l'Hôpital Saint-Antoine. Cette méconnaissance de la part de ceux là même qui réalisent l'activité à l'origine de cette ressource n'est sûrement pas saine.

Le troisième volet de la part modulable, reçu au titre de notre encadrement d'étudiants D2, D3 et D4 et 5^e année de pharmacie n'est pas connu non plus. Les quelques 11 000 euros attribués par étudiant en 2011 représentent pourtant un marqueur important qui participe à la reconnaissance de la place centrale des CHU dans l'encadrement des étudiants.

LES MIGAC :

La composition de la part «variable» des MERRI est elle aussi inconnue : cela représente de nombreuses rubriques, chacune avec une définition précise, qui peut être retrouvée dans le «guide MIGAC de l'AP-HP» consultable en ligne : il s'agit notamment des centres d'investigation clinique, centres de ressources biologiques, du financement des appels à projets ministériels...

Au sein des items «part variable des MERRI», une ligne attire l'attention de tous : celle relative aux «recours exceptionnels». En effet chacun a l'expérience de techniques diagnostiques ou thérapeutiques innovantes et non codables par un GHM. C'est une situation frustrante puisque l'innovation, bien naturelle dans un hôpital universitaire, conduit à un déficit, et n'est pas valorisée automatiquement. Or la ligne des «recours exceptionnels» est précisément censée financer de telles innovations. Hélas les dossiers de «recours exceptionnel» semblent bien difficiles à réaliser et les financements sont rarement obtenus. En réalité, il s'agit d'un exemple de dossiers qui nécessite le respect de référentiels complexes, ce qui implique un travail, la main dans la main, d'administratifs et de soignants compétents. Ce ne sont pas des dossiers non plus qui peuvent être en général construits localement dans son service ou son hôpital, mais qui ont besoin d'une généralité au sein de l'AP-HP en son entier.

En définitive, l'enquête permet clairement de montrer que chacun est attaché à une démarche solidaire. Nul ne réclame tout

l'argent MERRI correspondant à ses actions pour «son» service, «son» pôle. Chacun est d'accord pour mutualiser au niveau de l'hôpital, peut-être néanmoins en réservant une part d'«intéressement» qui serait stimulante. La demande principale concerne la transparence des financements. Savoir ce qu'ils sont et ce qu'ils «récompensent». La généralisation annoncée des Comptes de Résultat et d'Exploitation Analytiques (CREA) dans les pôles va répondre à cette demande. Plusieurs tendances se dessinent pour l'avenir : à l'extérieur de l'hôpital (rapports de l'IGAS, de la Cour des Comptes, du Sénat...), il y a une grande envie de fonctionner de plus en plus sur des critères objectifs, appels d'offre, indicateurs... Ceci se matérialise par l'augmentation observée année après année de la place prise par les parts «variables» et «modulables» aux dépens de la part «fixe». Les MIGAC, et en leur sein les MERRI, n'échapperont pas durablement à la logique de la tarification à l'activité : de plus en plus de missions sont déjà «modélisées» (traduction : des algorithmes écrits définissent leur montant). On peut penser que la définition des clés de répartition du budget «recherche» (indicateurs publications scientifique, recherche clinique, enseignement et valorisation actuellement) pourra être revue : il n'est pas écrit pour l'éternité que toute publication dans Nature vaudra toujours exactement 8 fois plus que toute publication dans, disons, Chemoecology. Beaucoup de gestionnaires espèrent «objectiver» l'écart possible entre

les coûts (de la recherche, de l'enseignement...) et les financements reçus, traquer les doublons qu'ils soupçonnent... Pour terminer, notons que, la loi HPST ouvre les MIGAC plus largement à l'hospitalisation privée que dans le passé qui pourra entrer en concurrence avec l'hôpital public dans certaines de ses missions traditionnelles (par exemple, en première ligne, l'enseignement).

Les budgets MERRI officialisent par le versement de budgets importants, les activités phares de notre hôpital universitaire que sont la recherche, l'innovation et l'enseignement en identifiant précisément notre rôle de référence. Mais nous sommes dans une période de transition où leur mode de calcul et leur périmètre seront forcément discutés compte tenu de l'importance des sommes en jeu. Nous sommes bien armés à l'AP-HP pour cette nouvelle phase qui impliquera une collaboration forte entre l'administration et les soignants.

¹. Les chiffres de ce paragraphe sont tirés du *Rapport d'information n°686 du Sénat, fait en 2011 par sa commission des Finances, sur les missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation (MIGAC)*, un document très complet, très clair et récent sur le sujet.

FICHES PRATIQUES

P. 36 I. Fiche technique part fixe

P. 37 II. Fiches techniques part modulable

- ▶ indicateur publications scientifiques
- ▶ indicateur enseignement
- ▶ indicateur recherche clinique
- ▶ indicateur valorisation

P.40 III. Fiche technique outils nationaux :

SIGAPS, SIGREC

P.41 IV. Fiches techniques part variable

- ▶ Centre d'investigation clinique (CIC)
- ▶ Centre de recherche clinique (CRC)
- ▶ Centre de ressources biologiques (CRB)
- ▶ Conservation d'échantillons biologiques, tumorothèques, banque de sang de cordon...
- ▶ Autorisation temporaire d'utilisation (ATU)
- ▶ Actes hors nomenclature

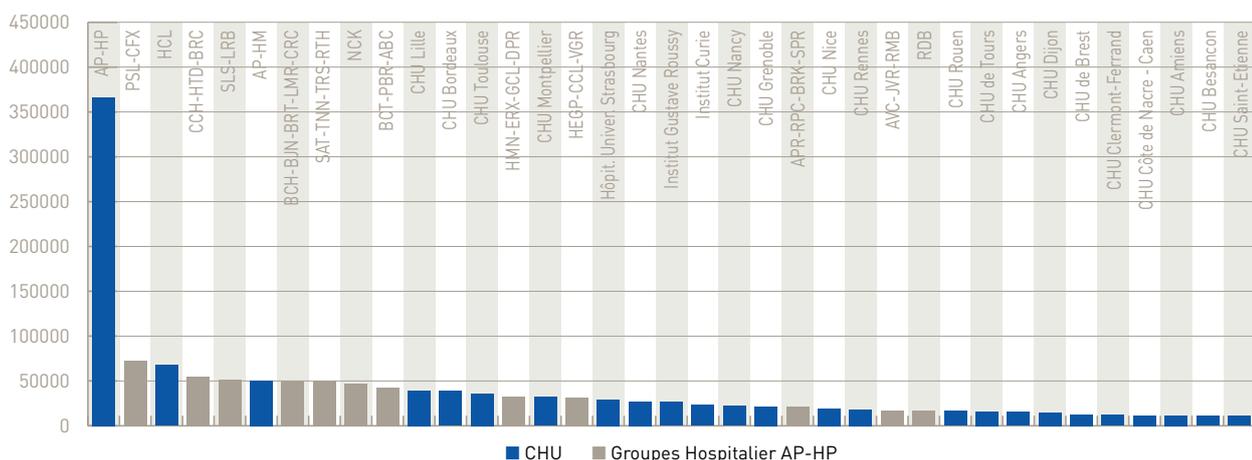
Fiche technique sur la part fixe

Support de financement	MERRI, part fixe
Objet	<p>L'objet de la part fixe est de garantir aux établissements un socle minimal de fonctionnement pour développer leurs missions de recherche, enseignement, référence et innovation.</p> <p>Ce socle a vocation à couvrir les surcoûts liés aux missions concernées au titre du temps médical hospitalier affecté aux missions universitaires (hors temps « universitaire » des HU) et au titre du recours aux éléments de plateau technique (plus forte densité des explorations techniques par patient et un recours au plateau technique plus fréquent et plus coûteux dans le cadre de la recherche médicale).</p> <p>Jusqu'en 2011, la part fixe comprenait un 3^e compartiment relatif à la compensation des charges générales de structure. Pour rendre le modèle plus dynamique, ce dernier a été supprimé au profit d'un abondement des DRCI et appels à projet nationaux.</p>
Proportion dans l'enveloppe nationale	Pour les MERRI 2011, la DGOS alloue 18% de l'enveloppe nationale de la part fixe à l'AP-HP, soit 125 694 960 €.
Calcul de l'enveloppe par site et par GH	<p>Le socle fixe 2011, réparti par site et par GH, est calculé sur la base des dépenses identifiées sur la comptabilité analytique 2009 (dernière disponible), il correspond à :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ 25% des dépenses médicales MCO de chaque établissement, ▶ 15% des dépenses médico-technique MCO suivantes : imagerie, biologie, explorations fonctionnelles, radiothérapie, anesthésiologie et bloc opératoire (hors personnel médical déjà pris en compte dans le 1^{er} compartiment). <p>Les dépenses au titre de l'activité hors nomenclature ne sont pas prises en compte. Cette activité fait l'objet d'un financement identifié sur l'enveloppe MERRI variable.</p>
Outil	Comptabilité analytique de chaque établissement

Fiche technique sur l'indicateur publications scientifiques

Indicateur	Publications scientifiques																																			
Support de financement	MERRI, part modulable																																			
Objet	L'objet de l'indicateur Publications scientifiques est de refléter la production, quantitative et qualitative, des publications scientifiques référencées auxquelles participent les professionnels des établissements de santé. Cet indicateur reflète incidemment le niveau de compétitive et de qualité de la recherche clinique qui a permis la publication.																																			
Proportion dans l'enveloppe nationale	Pour les MERRI 2011, la DGOS alloue 57,5% de l'enveloppe nationale de la part modulable à l'indicateur Publications scientifiques, soit 569 751 684 €.																																			
Proportion dans l'enveloppe AP-HP	Pour les MERRI 2011, l'enveloppe allouée à l'AP-HP, sur la base de son score Publications scientifiques, s'élève à 187 964 184 €. Cette somme représente 67,9% de la part modulable de l'AP-HP.																																			
Proportion du score de l'AP-HP dans le score national	Pour les MERRI 2011, l'AP-HP représente 33% du score national Publications scientifiques.																																			
Calcul du score	<p>Les publications scientifiques parues dans des revues internationales à comité de lecture signées par la communauté médicale d'un hôpital sont recensées.</p> <p>Un score est défini en fonction de la catégorie de la revue (score C1) et de la position de la signature de l'auteur (score C2).</p> <p>Depuis la campagne MERRI 2011, ce score est établi sur une période de 4 ans glissants (2006-2009), au lieu de 5 ans antérieurement.</p> <p>Chaque article a un score qui varie de 1 à 32 points selon le barème suivant :</p> <table style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">CATEGORIE DE LA REVUE</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">C1</td> <td style="font-size: 2em; vertical-align: middle;">X</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">POSITION D'AUTEUR</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">C2</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">A</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">8 pts</td> <td></td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">1^{er} auteur</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">4 pts</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">B</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">6 pts</td> <td></td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">2^e auteur</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">3 pts</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">C</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">4 pts</td> <td></td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">3^e auteur</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">2 pts</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">D</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">3 pts</td> <td></td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">Autre position</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">1 pt</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">E</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">2 pts</td> <td></td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">dernier auteur (DA)</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">4 pts</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">NC (non classée)</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">1 pt</td> <td></td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;"></td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;"></td> </tr> </table> <p>Les points sont attribués à l'établissement auquel est rattaché l'auteur au jour de la publication de l'article. Les points sont rattachés à l'établissement dont l'auteur est le mieux positionné dans les signatures. Une publication n'est donc prise en compte qu'une seule fois, quelque soit le nombre d'auteurs. Ce mode de calcul est réalisable au sein d'un établissement. Les scores de cet interclassement sont alors propres à l'unité évaluée (scores des GH, pôles, services...). Ainsi, le score national de l'AP-HP n'est logiquement pas égal à l'addition des scores des pôles de l'AP-HP.</p>	CATEGORIE DE LA REVUE	C1	X	POSITION D'AUTEUR	C2	A	8 pts		1 ^{er} auteur	4 pts	B	6 pts		2 ^e auteur	3 pts	C	4 pts		3 ^e auteur	2 pts	D	3 pts		Autre position	1 pt	E	2 pts		dernier auteur (DA)	4 pts	NC (non classée)	1 pt			
CATEGORIE DE LA REVUE	C1	X	POSITION D'AUTEUR	C2																																
A	8 pts		1 ^{er} auteur	4 pts																																
B	6 pts		2 ^e auteur	3 pts																																
C	4 pts		3 ^e auteur	2 pts																																
D	3 pts		Autre position	1 pt																																
E	2 pts		dernier auteur (DA)	4 pts																																
NC (non classée)	1 pt																																			
Outil	Base de données SIGAPS (Système d'interrogation, de gestion et d'analyse des publications scientifiques). SIGAPS est un logiciel de bibliométrie ayant pour objectif le recensement, l'évaluation et l'analyse des publications scientifiques référencées par Medline, pour un établissement ayant des activités de recherche médicale.																																			

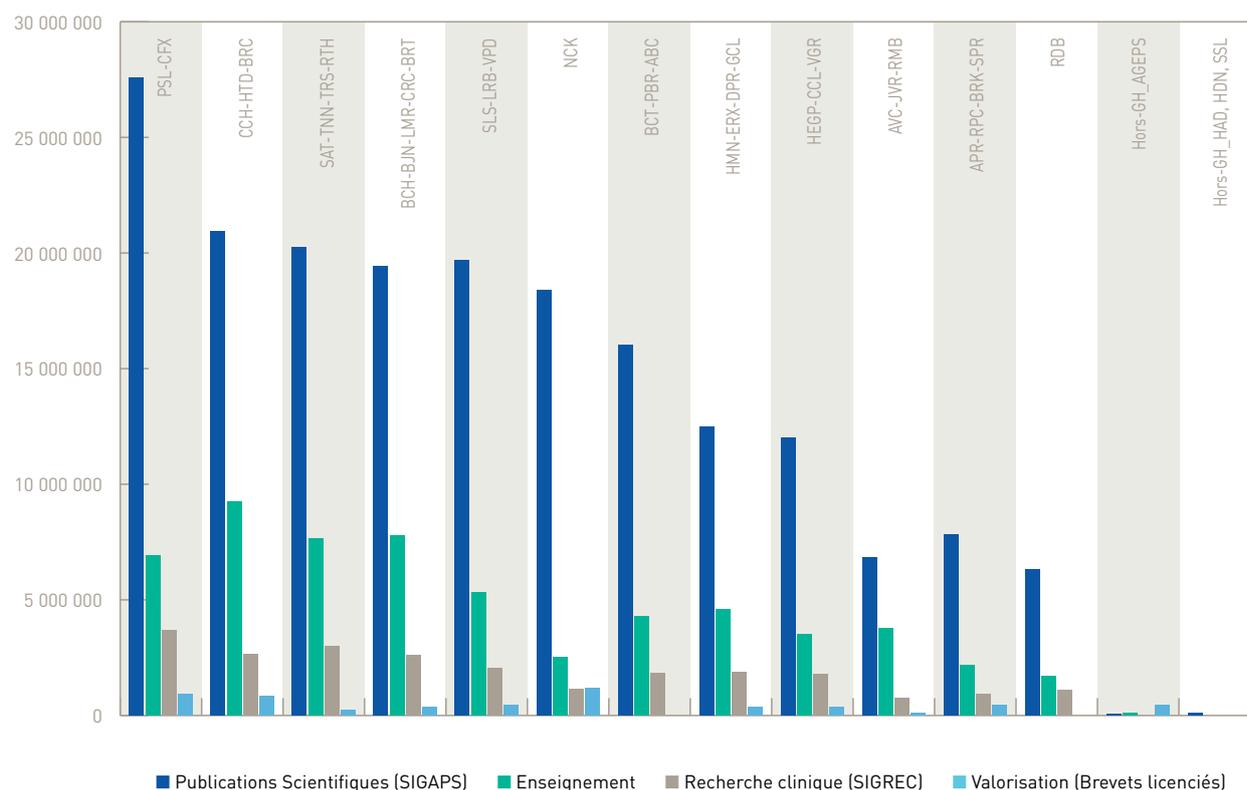
Interclassement du score SIGAPS des CHU et des Groupes Hospitaliers de l'AP-HP



Fiche technique sur l'indicateur enseignement

Indicateur	Enseignement
Objet	Cet indicateur a pour objet d'être un reflet de l'activité d'enseignement des établissements de santé.
Proportion dans l'enveloppe nationale	Pour les MERRI 2011, la DGOS alloue 29% de l'enveloppe nationale de la part modulable à l'indicateur Enseignement, soit 287 353 023 €.
Proportion dans l'enveloppe AP-HP	Pour les MERRI 2011, l'enveloppe allouée à l'AP-HP, sur la base de son score Enseignement, s'élève à 59 542 957 €. Cette somme représente 21,5% de la part modulable de l'AP-HP.
Proportion du score de l'AP-HP dans le score national	Pour les MERRI 2011, l'AP-HP représente 20,7% du score national Enseignement.
Calcul du score	L'indicateur Enseignement est établi sur la base du nombre d'étudiants (hors internes) affectés dans chaque CHU (en incluant les étudiants des hôpitaux généraux) et hôpital conventionné H&U. Le calcul est défini en fonction du nombre d'étudiants basé sur les dépenses de personnel annuelles traduites en ETPR. Sont pris en compte les nombres d'étudiants hospitaliers rémunérés par l'établissement et présents au 30 juin et au 31 décembre de l'année précédant la campagne tarifaire, pour les années d'étude DCEM 2, 3 et 4, DCEO 2, 3 et 4, et les 5 ^e année de pharmacie. Les étudiants assurant exclusivement des gardes dans l'établissement ne sont pas comptabilisés.
Outil	Base de données DPM

Répartition interne - Part Modulable - MERRI 2011 - par GH et par indicateur



Fiche technique sur l'indicateur recherche clinique

Indicateur	Recherche clinique																				
Support de financement	MERRI, part modulable																				
Objet	L'indicateur Recherche clinique a pour objet d'évaluer l'activité de recherche clinique réalisée au sein des établissements de santé. Cet indicateur n'a été introduit qu'en 2008 (essais 2007, comptabilisés en 2008, pour MERRI 2009).																				
Proportion dans l'enveloppe nationale	Pour les MERRI 2011, la DGOS alloue 11,5% de l'enveloppe nationale de la part modulable à l'indicateur Recherche clinique, soit 113 950 337 €.																				
Proportion dans l'enveloppe AP-HP	Pour les MERRI 2011, l'enveloppe allouée à l'AP-HP, sur la base de son score Recherche clinique, s'élève à 23 397 356 €. Cette somme représente 8,5% de la part modulable de l'AP-HP.																				
Proportion du score de l'AP-HP dans le score national	Pour les MERRI 2011, l'AP-HP représente 20,5% du score national Recherche clinique.																				
Calcul du score	<p>L'indicateur Recherche clinique comptabilise d'une part le nombre d'essais cliniques et d'autre part les inclusions réalisées dans ceux-ci. Seuls les essais ayant réalisé au moins une inclusion dans l'année sont pris en compte. Cet indicateur prend en compte les essais en recherche biomédicale (RBM) et les essais en recherche en soins courants (donc hors recherche non interventionnelle). Les essais à promotion industrielle sont pris en compte, les inclus dans ces essais ne sont comptabilisés que depuis la campagne MERRI 2011. Enfin, cet indicateur comptabilise les essais d'une année (ceux de l'année précédent la date du recueil des données [essais réalisés en 2009, comptabilisés et transmis via SIGREC en 2010, pour les MERRI 2011]).</p> <p>L'indicateur Recherche clinique comprend trois « sous-indicateur » correspondant à trois sous-enveloppes MERRI de la part modulable :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>SOUS-INDICATEUR</th> <th>PART MERRI</th> <th>ÉLÉMENTS DU CALCUL</th> <th>COEFFICIENTS PONDERATEURS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">SCORE ESSAIS CLINIQUE</td> <td rowspan="2"> <ul style="list-style-type: none"> ▶ 5% de l'enveloppe nationale de la part modulable MERRI 2011 ▶ L'AP-HP représente 17,4% du score national </td> <td>Nombre d'essais dans lesquels l'AP-HP est promoteur.</td> <td>Essai multicentrique = 10 pts si essai de Phase I ou II → x 2 Essai monocentrique = 5 pts si essai de Phase I ou II → x 2</td> </tr> <tr> <td>Nombre d'essais dans lesquels l'AP-HP est investigateur.</td> <td>1 pt par essai si essais de Phase I ou II → x 2</td> </tr> <tr> <td>SCORE INCLUSIONS PROMOTEUR</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▶ 3,5% de l'enveloppe nationale de la part modulable MERRI 2011 ▶ L'AP-HP représente 26,3% du score national </td> <td>Nombre d'inclusions réalisées dans les essais pour lesquels l'AP-HP est promoteur.</td> <td>1 pt par inclusion si essai de Phase I ou II → x 2 Une pondération minorante appliquée au dessus de 200 inclusions/essais par paliers.</td> </tr> <tr> <td>SCORE INCLUSIONS INVESTIGATEUR</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▶ 3% de l'enveloppe nationale de la part modulable MERRI 2011 ▶ L'AP-HP représente 26,3% du score national </td> <td>Nombre d'inclusions réalisées dans les centres de l'AP-HP (en tant que promoteur ou investigateur).</td> <td>1 pt par inclusion si essai de Phase I ou II → x 2 Une pondération minorante appliquée au dessus de 200 inclusions/essais par paliers.</td> </tr> </tbody> </table>			SOUS-INDICATEUR	PART MERRI	ÉLÉMENTS DU CALCUL	COEFFICIENTS PONDERATEURS	SCORE ESSAIS CLINIQUE	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 5% de l'enveloppe nationale de la part modulable MERRI 2011 ▶ L'AP-HP représente 17,4% du score national 	Nombre d'essais dans lesquels l'AP-HP est promoteur.	Essai multicentrique = 10 pts si essai de Phase I ou II → x 2 Essai monocentrique = 5 pts si essai de Phase I ou II → x 2	Nombre d'essais dans lesquels l'AP-HP est investigateur.	1 pt par essai si essais de Phase I ou II → x 2	SCORE INCLUSIONS PROMOTEUR	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 3,5% de l'enveloppe nationale de la part modulable MERRI 2011 ▶ L'AP-HP représente 26,3% du score national 	Nombre d'inclusions réalisées dans les essais pour lesquels l'AP-HP est promoteur.	1 pt par inclusion si essai de Phase I ou II → x 2 Une pondération minorante appliquée au dessus de 200 inclusions/essais par paliers.	SCORE INCLUSIONS INVESTIGATEUR	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 3% de l'enveloppe nationale de la part modulable MERRI 2011 ▶ L'AP-HP représente 26,3% du score national 	Nombre d'inclusions réalisées dans les centres de l'AP-HP (en tant que promoteur ou investigateur).	1 pt par inclusion si essai de Phase I ou II → x 2 Une pondération minorante appliquée au dessus de 200 inclusions/essais par paliers.
SOUS-INDICATEUR	PART MERRI	ÉLÉMENTS DU CALCUL	COEFFICIENTS PONDERATEURS																		
SCORE ESSAIS CLINIQUE	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 5% de l'enveloppe nationale de la part modulable MERRI 2011 ▶ L'AP-HP représente 17,4% du score national 	Nombre d'essais dans lesquels l'AP-HP est promoteur.	Essai multicentrique = 10 pts si essai de Phase I ou II → x 2 Essai monocentrique = 5 pts si essai de Phase I ou II → x 2																		
		Nombre d'essais dans lesquels l'AP-HP est investigateur.	1 pt par essai si essais de Phase I ou II → x 2																		
SCORE INCLUSIONS PROMOTEUR	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 3,5% de l'enveloppe nationale de la part modulable MERRI 2011 ▶ L'AP-HP représente 26,3% du score national 	Nombre d'inclusions réalisées dans les essais pour lesquels l'AP-HP est promoteur.	1 pt par inclusion si essai de Phase I ou II → x 2 Une pondération minorante appliquée au dessus de 200 inclusions/essais par paliers.																		
SCORE INCLUSIONS INVESTIGATEUR	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 3% de l'enveloppe nationale de la part modulable MERRI 2011 ▶ L'AP-HP représente 26,3% du score national 	Nombre d'inclusions réalisées dans les centres de l'AP-HP (en tant que promoteur ou investigateur).	1 pt par inclusion si essai de Phase I ou II → x 2 Une pondération minorante appliquée au dessus de 200 inclusions/essais par paliers.																		
Outil	<p>Base de données SIGREC (Système d'information et de gestion de la recherche et des essais cliniques). L'AP-HP disposant déjà d'une application (Base Projet DRCD) lui permettant de suivre ses essais (promotion ou gestion AP-HP), il n'y a pas de saisie directe des informations dans SIGREC par les investigateurs mais un transfert des données de la base interne AP-HP vers SIGREC. Les autres promoteurs (académiques et industriels) sont sollicités afin de participer directement à l'alimentation de la base SIGREC. La base SIGREC étant récente, elle ne permet pas aujourd'hui, contrairement à SIGAPS, une utilisation statistique.</p>																				

Fiche technique sur l'indicateur valorisation

Indicateur	Valorisation
Objet	Cet indicateur a pour objet d'être un reflet de l'activité de valorisation des établissements de santé.
Support de financement	MERRI, part modulable
Proportion dans l'enveloppe nationale	Pour les MERRI 2011, la DGOS alloue 2% de l'enveloppe nationale de la part modulable à l'indicateur Valorisation, soit 19 817 450 €.
Proportion dans l'enveloppe AP-HP	Pour les MERRI 2011, l'enveloppe allouée à l'AP-HP, sur la base de son score Valorisation, s'élève à 5 738 990 €. Cette somme représente 2,1% de la part modulable de l'AP-HP.
Proportion du score de l'AP-HP dans le score national	Pour les MERRI 2011, l'AP-HP représente 29% du score national Valorisation.
Calcul du score	<p>Jusqu'aux MERRI 2011, l'indicateur Valorisation comptabilisait les brevets, licences et contrats de partenariats industriels de l'établissement.</p> <p>Le mode de calcul était le suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Les brevets et les licences déposés sur les dix dernières années étaient pris en compte. Les brevets et licences déposés sur les deux dernières années comptaient double (score B1) ; ▶ Les contrats de partenariat (hors essais cliniques) signés avec un industriels étaient comptabilisés (score B2). Le score Valorisation se calculait ainsi $B1 + (B2 / 4)$. <p>En 2011, la DGOS ne comptabilise plus que les brevets licenciés. Les brevets sous licence durant les dix dernières années sont pris en compte. Ceux sous licence lors des deux précédentes années comptent double. (ex. Score Valorisation de l'AP-HP, MERRI 2011 = nombre de brevets sous licence entre 2000 et 2007 [20] + nombre de brevets sous licence en 2008 [22] + nombre de brevets sous licence en 2009 [22] → Total score Valorisation MERRI 2011 : $20 + 22 + 22 = 64$ points).</p>
Outil	Base de données OTT&PI-DRCD

Fiche technique sur les outils nationaux : SIGAPS et SIGREC

Outils	SIGAPS et SIGREC
Définition	<p>Afin de fournir à la DGOS les différentes données permettant la remontée des indicateurs et le calcul des scores MERRI, 2 outils ont été progressivement mis en place.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ SIGAPS (Système d'Interrogation, de Gestion et d'Analyse des Publications Scientifiques) ▶ SIGREC (Système d'Information et de Gestion de la Recherche et des Essais Cliniques)
Objet / périmètre	<ul style="list-style-type: none"> ▶ SIGAPS (Système d'Interrogation, de Gestion et d'Analyse des Publications Scientifiques) permet de recenser précisément les publications scientifiques. <p>Basé sur la validation par les praticiens eux-mêmes des publications qui leur sont proposées, il permet un recensement exhaustif et fiable des publications mises en ligne sur Pubmed.</p> <p>Cet applicatif permet également d'analyser la production scientifique.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ SIGREC (Système d'Information et de Gestion de la Recherche et des Essais Cliniques) <p>Il prend le relais de la Base Projet du DRCD, base maintenue depuis de nombreuses années par l'AP-HP – promoteur. Annuellement, les essais cliniques à promotion AP-HP sont importés dans SIGREC, permettant ainsi un recensement national des essais cliniques institutionnels et des inclusions réalisées par chacun des centres recruteur.</p>
Schéma simplifié de fonctionnement	<pre> graph LR subgraph " " CW(Clean Web) <--> BPDRCD[Base Projet DRCD] S(Sillex) <--> BPDRCD Pubmed[Pubmed] -- publication --> SIGAPS[SIGAPS] BPDRCD --> SIGREC[SIGREC] SIGAPS --> SIGREC end SIGREC --> DGOS[DGOS Indicateurs MERRI] SIGAPS --> DGOS </pre>
Contacts	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Bibliométrie – SIGAPS <ul style="list-style-type: none"> • Anne GLANARD, responsable de la cellule expertise bibliométrique • Administration du logiciel SIGAPS • Études bibliométriques sectorielles ou thématiques • Conseils, veille et expertise en matière de bibliométrie ▶ SIGREC <ul style="list-style-type: none"> • Référent essais à promotion AP-HP : Christophe Aucan, pôle promotion ; • Référent essais à promotion académique: Elisabeth Koenig-Berard, guichet des essais à promotion académique ; • Référent essais à promotion industrielle : Stéphane Pilate, guichet des essais à promotion industrielle

Fiche technique sur la part variable

Structure	CIC (Centre d'Investigation Clinique)
Type de financement	MERRI, part variable
Objet	<p>Les CIC constituent des structures de recherche créées et gérées conjointement par l'Inserm et les établissements de santé, généralement des CHU, qui les hébergent et assurent en pratique leur fonctionnement.</p> <p>Ces structures sont des unités géographiques, pouvant comporter plusieurs lits ou places, permettant d'offrir aux médecins investigateurs la possibilité de disposer de locaux et de moyens humains et matériels adaptés aux activités de recherche clinique, pour la réalisation de projets de recherche institutionnels ou industriels, portant sur l'homme sain ou malade.</p> <p>17 modules de CIC sont présents à l'AP-HP :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ 8 modules plurithématiques (CIC-P) – Bichat, Necker-Cochin, Henri Mondor, HEGP, Pitié-Salpêtrière (2 CIC), Robert Debré et Saint-Louis ; ▶ 5 modules de biothérapies (CIC-BT) – Cochin, Henri Mondor, Necker, Pitié Salpêtrière, Saint-Louis ; ▶ 3 modules d'épidémiologie clinique (CIC-EC) – Bichat, HEGP, Robert Debré ; ▶ 1 module d'innovation technologique (CIC-IT) – R. Poincaré.
Dotation AP-HP	La dotation MERRI 2011 pour les CIC de l'AP-HP est de 8,5 M€.
Répartition AP-HP	Selon le mode de répartition national recommandé par la DGOS, chaque module de CIC sera crédité de 500 000 € (500 000 € x 17 = 8,5 M€).
Proportion du financement alloué à l'AP-HP par rapport au financement national.	En MERRI 2011, le financement alloué aux CIC de l'AP-HP représente 29,3% du financement national (17 CIC sur 58).

Structure	CRC (Centre de Recherche Clinique)
Type de financement	MERRI, part variable Un appel à projet pour la création de CRC a été lancé le 29 juillet 2011 par la DGOS (circulaire DGOS/PF4/2011/329).
Objet	<p>Le but de ces nouvelles structures est de mettre en place des plates-formes d'aide à l'inclusion, d'acquisition des données, d'aide à l'investigation, d'interface avec les patients et volontaires sains pour les essais cliniques institutionnels ou industriels sous contrat.</p> <p>Cet appel à projets est ouvert à tous les établissements de santé ne possédant pas de CIC.</p>
Répartition AP-HP	<p>Les modalités de création de CRC sont précisées dans le Plan Stratégique 2010-2014 de l'AP-HP, volet « Recherche et Innovation ». Les GH qui ne disposent pas d'au moins un CIC plurithématique pourront présenter un dossier de demande de création de CRC.</p> <p>Sont donc concernés en priorité, dès l'année 2011, les 4 GH suivants : AVC-JVR-RMB, SAT-TNN-TRS-RTH, BCT-PBR-ABC et APR-RPC-VGR.</p>
Crédits alloués	L'enveloppe nationale allouée pour le financement des CRC est de 12,5 M€. Chaque CRC sera doté de 500 000 € par an.
Dotation AP-HP	En attente des résultats de l'appel à projet organisé par la DGOS.

Structure	Centre de ressources biologiques (CRB)
Type de financement	MERRI, part variable
Dotation AP-HP	La dotation MERRI 2011 pour les centres de ressources biologiques de l'AP-HP est de 1,4 M€.
Objet	<p>Ces structures ont vocation à rassembler, conserver et fournir pour la recherche des collections de matériels biologiques d'origine humaine.</p> <p>L'identification de CRB au sein de l'institution doit permettre de répondre aux objectifs suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ mise en place d'une démarche qualité dans la gestion, la transformation, la conservation et la cession des échantillons biologiques ▶ rationalisation de la gestion en mutualisant les moyens (locaux, équipements, personnels) ▶ mise en conformité technico-réglementaire ▶ mise à disposition des ressources biologiques pour les programmes de recherche.
Répartition AP-HP	<p>Il n'existe pas de label DGOS pour ces structures, c'est donc uniquement sur la base d'une démarche qualité que les CRB sont identifiés à l'AP-HP.</p> <p>Deux niveaux de CRB sont identifiés à l'AP-HP :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Les CRB certifiés selon la norme AFNOR NF S96-900 <p>Ils représentent le plus haut niveau de qualité identifiable. La mise en place de la certification nécessite l'engagement de moyens importants et cette démarche garantit un niveau de service rendu pour la communauté hospitalière. Les hôpitaux qui hébergent ces CRB sont donc plus largement dotés (250 000 €) pour couvrir les coûts en relation avec le niveau d'exigence de ces structures.</p>

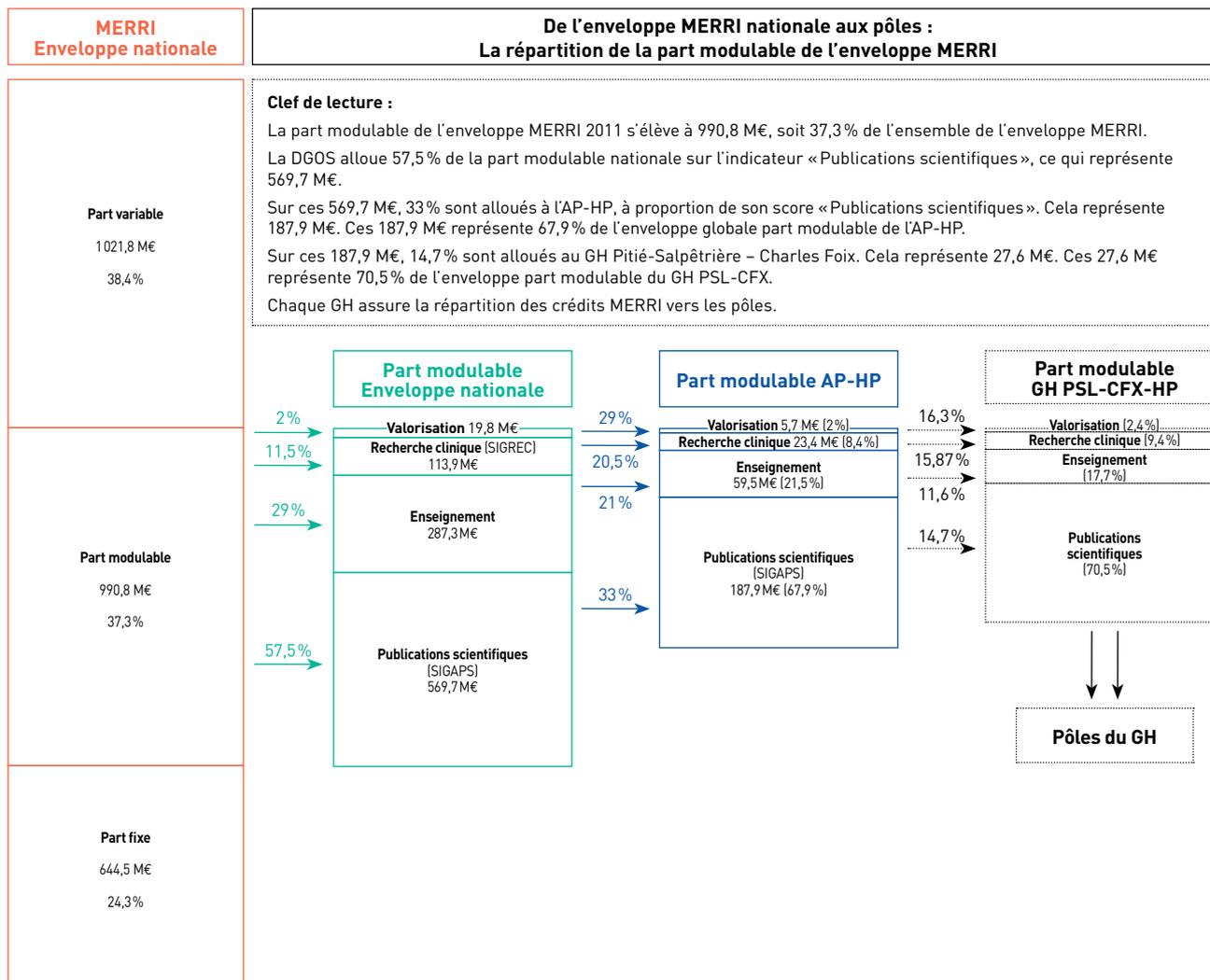
Répartition AP-HP (suite)	<p>► Les CRB sélectionnés à travers l'appel d'offre ANR (Agence Nationale pour la Recherche) «Collection d'Echantillons Biologiques en Santé» (CEBS) en 2006.</p> <p>Ces CRB ont été sélectionnés sur une volonté à s'engager dans une démarche qualité. Les hôpitaux qui hébergent ces CRB sont dotés de 75 000 € car ces structures ont engagé des coûts pour progresser qualitativement et rendre un meilleur service à la communauté hospitalière. Ces structures ont vocation, à terme, à être certifiés selon la norme NF S96-900.</p> <p>En l'absence de nouvel appel d'offre pour la création de CRB et afin de répondre aux besoins de la communauté hospitalo-universitaire des GH dépourvus de telles structures, une action de soutien à la structuration d'un CRB par GH a été décidée dès 2011 dans le cadre des orientations définies par le volet «Recherche et innovation» du Plan Stratégique 2010-2014 de l'AP-HP. Ce soutien vise à coordonner et à rassembler les activités de gestion des collections du GH au sein de structures bien identifiées et à encourager financièrement la démarche qualité dans l'objectif d'une certification à moyen terme de ces structures.</p> <p>Cinq GH sont ainsi concernés en 2011 : AVC-JVR-RMB, SAT-TNN-TRS-RTH, HEGP-CCL-VGR, APR-RPC-VGR et RDB. Chacun de ces CRB sera doté à hauteur de 50 000 €.</p> <p>La répartition des crédits "CRB" est donc revue annuellement en fonction des nouvelles certifications et des nouvelles labellisations.</p> <p>L'objectif, tel que décrit dans le Plan Stratégique 2010-2014 (volet «Recherche et Innovation») est d'encourager les GH à organiser le suivi des collections biologiques dans des structures bien identifiées, pourvues de moyens, notamment en terme de personnels, leur permettant de répondre aux contraintes technico-réglementaires et à la demande de mise à disposition pour la recherche de ressources biologiques prélevées et conservées dans des conditions optimales.</p> <p>Les CRB devraient donc concentrer, au fur et à mesure de leur mise en place à l'AP-HP, une part très large de l'activité de conservation des échantillons biologiques d'origine humaine à des fins de recherche et enseignement, au niveau d'un hôpital ou d'un GH.</p>
----------------------------------	---

Autres structures de conservation des collections biologiques	<p>► Conservation d'échantillons biologiques d'origine humaine à des fins de recherche et enseignement ;</p> <p>► Tumorothèques ;</p> <p>► Banque de sang de cordon.</p>
Type de financement	MERRI, part variable
Dotations AP-HP	<p>► Conservation d'échantillons biologiques d'origine humaine à des fins de recherche et enseignement : 2,6 M€ ;</p> <p>► Tumorothèques : 1,6 M€ ;</p> <p>► Banque de sang de cordon : 245 K€.</p>
Objet	<p>Conservation d'échantillons biologiques d'origine humaine à des fins de recherche et enseignement</p> <p>Il s'agit d'une activité de recherche mesurée à travers une démarche réglementaire de déclaration de conservation, préparation et utilisation d'échantillons biologiques d'origine humaine à des fins scientifiques.</p> <p>Le volume de déclarations par hôpital (par rapport à l'activité totale de l'AP-HP), utilisé en 2010 comme clé de répartition du montant dédié à cette activité, est reconduit en 2011.</p> <p>Il s'agit le plus souvent d'une activité diffuse (réalisée dans de nombreux services d'un même hôpital) et les montants couvrent donc des charges "diffuses" engagées par les hôpitaux correspondants.</p> <p>Conformément au Plan stratégique de l'AP-HP, volet «Recherche et innovation», cette ligne budgétaire à vocation à être réduite au profit de la ligne budgétaire «CRB». En effet, la conservation et la préparation d'échantillons biologiques à des fins scientifique doivent être réalisées dans des structures professionnalisées, mutualisées, assurant un haut niveau de sécurité et qualité de la l'activité.</p>
Objet (suite)	<p>► Tumorothèques</p> <p>Les tumorothèques sont des biothèques destinées à fournir des échantillons biologiques, assortis d'annotations biologiques, anatomopathologiques et cliniques dynamiques utiles pour la réalisation d'analyses en cancérologie.</p> <p>En 2005, la DGOS a pérennisé les crédits de soutien aux tumorothèques, faisant suite aux appels d'offres successifs (2001 à 2004).</p> <p>La clé de répartition de ces crédits reste inchangée en 2011 en l'absence de retour sur l'évaluation menée annuellement par l'INCa. Cette clé de répartition sera revue pour 2012, en fonction de différents critères : évaluation de l'INCa, consommation de ces crédits au cours des années précédentes, évaluation des besoins réels des tumorothèques réalisée par le DRCD.</p> <p>Les crédits sont versés au DRCD qui en assure la gestion en lien avec les responsables de tumorothèques.</p> <p>► Banque de sang de cordon</p> <p>Il existe à l'AP-HP, sur le site de l'hôpital Saint-Louis, une banque de sang de cordon reconnue par l'Agence de BioMédecine (à travers son réseau de sang placentaire). Les crédits 2010 ont été reconduits en 2011.</p>

Intitulé	Autorisation temporaire d'utilisation (ATU)
Support de financement	MERRI, part variable
Objet	La MERRI « ATU » vise à financer les dépenses de médicaments sous « autorisation temporaire d'utilisation » dispensés pour des patients en hospitalisation. Il existe 2 financements distincts au sein de l'enveloppe MIGAC : les ATU « socle » dont le montant par an et par patient est inférieur à 100 K€ (appelés encore les ATU régionaux) et les ATU dit « coûteux » (ou nationaux), dont le montant est supérieur à 100 K€ par an et par patient. Ces derniers sont financés par une enveloppe exceptionnelle déléguée chaque année (Il s'agit du VPRIV, MYOZYME...).
Proportion dans l'enveloppe AP-HP	Pour les MERRI 2011, le montant de l'enveloppe ATU « socle » s'élève à 11,4 M€ et le montant des ATU « coûteux » est estimé à un peu moins de 10 M€, il s'élevait à 13 M€ en 2010 (dépend du coût et du nombre de molécules concernées chaque année). Au total, ce compartiment représente un peu plus de 7% de l'ensemble des MERRI variables.

Calcul par GH	<p>Le mode de calcul de l'enveloppe correspondant au « socle » est le suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> ► Moyenne des dépenses constatées sur les 3 dernières années sur la base de la liste des médicaments sous ATU nominatives ou de cohortes identifiées par l'AFSSAPS et inférieures à 100 K€ par patient et par an. <p>Le mode de calcul de l'enveloppe des ATU « coûteux » est le suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> ► Dépenses constatées chaque année par les établissements pour les molécules identifiées par la DGOS.
Outil	Identification, par la direction des finances, des dépenses d'ATU à partir des informations de cessions de l'AGEPS (hors rétrocessions) et réalisation d'une enquête trimestrielle auprès des établissements pour les ATU coûteux.

Intitulé	Actes Hors nomenclature
Support de financement	MERRI, part variable
Objet	<p>La MERRI « Actes Hors Nomenclature » a pour objet de financer l'ensemble des actes hors nomenclature réalisés par les établissements de santé : il s'agit à la fois des actes de biologie (BHN) et des actes d'anatomo-pathologie (PHN appelés AHC à partir de 2011).</p> <p>Les B hors nomenclature concernant le typage HLA et les cross-matches doivent être supprimés de la MERRI car intégrés au FAG.</p>
Proportion dans l'enveloppe AP-HP	<p>Pour les MERRI 2011, l'enveloppe allouée à l'AP-HP, s'élève à 82 545 666 €. Cette somme représente près de 25% de la part variable attendue à l'AP-HP en 2011.</p> <p>La DGOS a ponctionné l'enveloppe HN de l'AP-HP d'un montant de 5 M€, en 2011, au titre du transfert des PHN vers la nomenclature CCAM.</p>
Calcul	L'ensemble des BHN/PHN produit par les établissements en 2010 et correspondant à la nomenclature V3 de Montpellier.
Outil	Enquête semestrielle menée auprès des sites par la Direction des Finances sur la production des laboratoires. L'objectif est de pouvoir recenser l'activité des sites automatiquement à partir des remontées des SGL.





LES NOUVEAUTÉS INTRODUITES PAR LA LOI RELATIVE À LA BIOÉTHIQUE¹ EN MATIÈRE DE RECHERCHE

Lauren DEMERVILLE

La loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la Bioéthique a modifié certaines dispositions applicables aux activités de recherche des établissements de santé.

Les modifications concernent principalement :

La recherche biomédicale²

Les modifications introduites en matière de recherche biomédicale portent exclusivement sur les projets menés dans les domaines de l'odontologie ou de la maïeutique.

Elles renforcent le rôle respectif des chirurgiens dentiste et des sages-femmes :

- ▶ Les recherches biomédicales portant sur l'odontologie peuvent être effectuées sous la direction d'un médecin ou d'un chirurgien dentiste (article L. 1121-3 du code de la santé publique) ;

- ▶ Les recherches biomédicales dans le domaine de la maïeutique sont effectuées sous la direction d'un médecin ou d'une sage-femme (article L. 1121-3 du code de la santé publique) ;
- ▶ Le chirurgien dentiste et la sage-femme, chacun dans leur domaine respectif, peuvent communiquer aux participants d'une recherche biomédicale les résultats de l'examen médical préalable (auparavant, seul un médecin y était autorisé) (article L. 1121-11 du code de la santé publique) ;
- ▶ L'investigateur peut confier à un chirurgien dentiste ou à une sage-femme, chacun dans leur domaine de compétence, la mission d'information et de recueil du consentement des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale (article L. 1122-1 du code de la santé publique).

Le recueil des cellules du cordon et du placenta³

Avant l'adoption de la « nouvelle » loi relative à la bioéthique, le sang de cordon et le placenta étaient considérés comme des « déchets opératoires ». Ils pouvaient être conservés et utilisés à des fins de recherche, sous réserve que les intéressées aient été informées de cette conservation et de cette utilisation, et qu'elles ne s'y soient pas opposées.

La loi du 7 juillet 2011 renforce les droits des patientes en soumettant le recueil des cellules hématopoïétiques du sang de cordon et du sang placentaire, ainsi que des cellules du cordon et du placenta, leur conservation et leur utilisation à des fins scientifiques à l'obtention préalable d'un consentement écrit.

1. Publiée au Journal Officiel du 8 juillet 2011.

2. Article 39 de la loi du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique

3. Article 18 de la loi du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique

Il s'avère à présent indispensable d'obtenir le consentement des femmes par écrit, durant leur grossesse, après que celles-ci aient reçu une information sur les finalités de l'utilisation de ces cellules (articles L1241-1 dernier alinéa et L.1245-2 du code de la santé publique).

La recherche sur l'embryon humain et les cellules souches embryonnaires⁴

Le principe d'interdiction de la recherche sur l'embryon, avec dérogation, est maintenu.

Les critères de dérogation ont été amendés et précisés :

- ▶ la durée de la dérogation n'est plus limitée à cinq ans,
- ▶ la pertinence scientifique du projet doit être établie,
- ▶ le projet de recherche et ses conditions de mise en œuvre doivent respecter les principes éthiques relatifs à la recherche sur l'embryon humain et les cellules souches embryonnaires,
- ▶ il est impossible de parvenir au résultat par une méthode alternative,
- ▶ le projet de recherche envisagé ne doit plus être susceptible de permettre des « progrès thérapeutiques majeurs », mais des « progrès médicaux majeurs ».

Les modalités d'information et de consentement des membres du couple dont sont issus les embryons in vitro ne faisant plus l'objet d'un projet parental sont réaffirmées. Après que le couple (ou le membre survivant du couple) ait consenti, il doit être informé de la nature des recherches projetées (obtention d'un consentement libre et éclairé). Le consentement du couple, confirmé à l'issue d'un délai de réflexion de trois mois, est révocable sans motif, tant que les recherches n'ont pas débuté (articles L. 2151-1 et suivants du code de la santé publique).

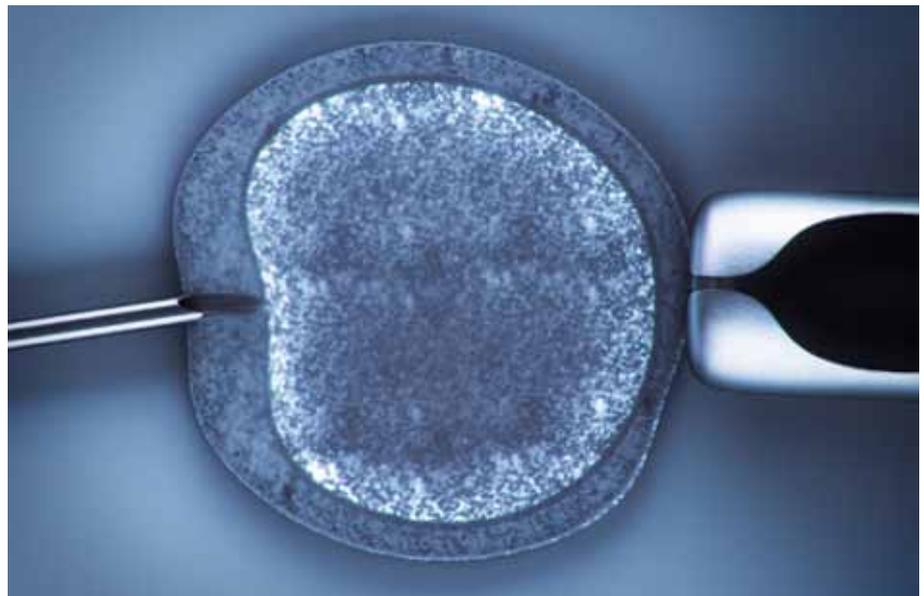
Des mesures transitoires ont été définies pour permettre à l'Agence de la

Biomédecine d'examiner les projets de recherche sur l'embryon humain et dans l'attente du décret nécessaire à la mise en œuvre des nouvelles dispositions. Ainsi, jusqu'à la publication du décret, ces recherches sont autorisées selon le régime en vigueur avant l'adoption de la loi du 7 juillet 2011⁵.

L'imagerie cérébrale⁶

Un chapitre est créé au sein du Code civil, pour préciser les modalités d'utilisation des techniques d'imagerie cérébrale.

Celles-ci peuvent être employées à des fins scientifiques. Le consentement exprès de la personne doit être recueilli par écrit, préalablement à la réalisation de l'examen,



© digitalbalance

après qu'elle ait été informée de sa nature et de sa finalité. Le consentement de la personne mentionne la finalité de l'examen, il est révocable sans forme et à tout moment (article 16-14 du code civil).

Le régime applicable à l'utilisation à des fins scientifiques des techniques d'imagerie cérébrale est donc calqué sur les dispositions relatives à l'examen des caractéristiques génétiques à des fins scientifiques.

Rappel : les modalités d'examen des caractéristiques génétiques à des fins scientifiques :

Les dispositions relatives aux conditions d'examen des caractéristiques génétiques à des fins scientifiques n'ont pas été modifiées par la loi du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique.

Ainsi, il reste indispensable d'obtenir le consentement exprès de la personne, recueilli par écrit, préalablement à la réalisation de l'examen des caractéristiques génétiques, après qu'elle ait été informée de la nature et de la finalité de cet examen. Le consentement mentionne la finalité de

l'examen, il est révocable sans forme et à tout moment (article 16-10 du code civil).

Aucun examen des caractéristiques génétiques à des fins scientifiques ne peut être entrepris sur une personne décédée, à moins qu'elle n'y ait consenti préalablement dans les formes et conditions mentionnées ci-dessus.

4. Article 41 de la loi du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique

5. Article 57 de la loi du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique

6. Article 45 de la loi du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique

LE PÔLE INNOVATION ET VEILLE TECHNOLOGIQUE : PRÉSENTATION

(PIVT-CEDIT)

Prévu comme un des objectifs du volet « recherche et innovation » du plan stratégique 2010-2014, le pôle innovation et veille technologique (PIVT) vient d'être mis en place et ses équipes renouvelées.

Le pôle innovation et veille technologique (PIVT) est constitué d'une équipe pluridisciplinaire : Alexandre Barna (médecin, responsable du PIVT), Emmanuel Charpentier (méthodologiste-statisticien), Bjorn Fahlgren (ingénieur biomédical), Marc Vanicatte (ingénieur biomédical) et Viviane Kluvie (secrétariat mi-temps)

La mise en place du pôle innovation et veille technologique (PIVT), prévue dans le plan stratégique de l'AP-HP 2010-2014, est maintenant effective. Issu de la réorganisation de l'activité du comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques (CEDIT), le PIVT est rattaché au département de la recherche clinique et du développement (DRCD).

Le PIVT remplit les missions suivantes :

- ▶ Apporter une aide à la décision rapide au directeur de la politique médicale sur des choix stratégiques relatifs aux innovations technologiques. Pour cela, le pôle réalise des évaluations rapides qui portent sur les performances techniques, l'efficacité et la sécurité cliniques, l'efficacité et les conséquences économiques, les aspects organisationnels et éthiques des innovations technologiques comme les dispositifs médicaux, les actes ou les organisations.
- ▶ Anticiper l'arrivée de technologies médicales innovantes à forts impacts sur l'hôpital, grâce à l'analyse d'informations



Equipe du PIVT

provenant de sources identifiées et fiables. Pour cela, le pôle réalise une veille technologique matérialisée sous la forme d'une lettre de veille qui va continuer à évoluer pour devenir plus anticipative, grâce notamment à l'implication plus active des différentes collégiales de spécialités.

- ▶ Le PIVT a aussi un rôle de facilitation et de coordination des programmes de soutien aux technologies innovantes coûteuses (STIC), en coopération avec le pôle appels à projets du DRCD.

Pour la réalisation de ses missions, le PIVT s'appuie sur un réseau d'experts, constitué notamment des membres du CEDIT et des correspondants « innovation » désignés par les collégiales. Il est amené à coopérer avec d'autres structures au sein du DRCD comme le pôle appels à projets, les URC et notamment l'URC-éco, avec les différents départements de la direction de la politique médicale, la direction des finances, l'AGEPS, le centre français Cochrane, le centre d'évaluation du dispositif médical (CEDM).

En dehors de l'AP-HP, le PIVT échange et coopère avec le réseau innovation des CHU et avec d'autres institutions comme

l'Afssaps, la HAS, l'UNCAM et le ministère de la santé. Le pôle participe également aux échanges européens et internationaux relatifs à l'innovation et à l'évaluation des technologies de santé, dans le cadre de manifestations et structures comme Euroscan, HTAi, INAHTA et EUnetHTA.

Les principaux dossiers actuellement en cours d'instruction sont l'identification et la prise en compte des actes innovants, l'évaluation de la « médecine d'hôpital », l'évaluation de la chirurgie assistée par robots, l'évaluation de la technique ECMO (Extra Corporal Membrane Oxygenation), du dispositif de transport et de conservation des greffons Organ Care System®, de l'endoscope Spyglass®, du Fibrosan®.

Une synthèse du travail réalisé par le PIVT sur les principaux dossiers sera présentée à partir du prochain numéro de la lettre du DRCD.

- ▶ **Pour en savoir plus**
<http://cedit.aphp.fr>

Zoom sur les publications du semestre

OMAGE : UNE INTERVENTION INNOVANTE !

Sylvie LEGRAIN, PU-PH, service gériatrie-santé publique, hôpital Bichat-Claude Bernard

L'essai d'intervention OMAGE (Optimisation des Médicaments chez les sujets AGES) a été mené dans le cadre du PHRC 2006 (investigateur principal Pr Sylvie Legrain). La finalité de l'essai était de diminuer les passages aux urgences et les réhospitalisations en urgence de sujets octogénaires 3 et 6 mois après leur sortie de gériatrie aiguë par une nouvelle intervention multi-facettes.

Cet essai randomisé (consentement selon la méthode de Zelen) a été mené entre avril 2007 et octobre 2008 auprès de patients admis consécutivement en urgence dans 6 unités gériatriques aiguës (UGA) de l'Île-de-France, dont 5 de l'AP-HP. L'intervention OMAGE, très innovante, était centrée sur le patient et standardisée, pour être reproductible :

- ▶ Elle se focalisait non seulement sur les problèmes liés aux médicaments (iatrogénie, observance et « sous-traitement ») mais aussi sur deux autres facteurs de risque majeurs de réhospitalisations évitables : la dépression et la dénutrition protéino-énergétique.
- ▶ Elle utilisait des outils spécifiquement dédiés aux malades âgés polyopathologiques. En effet, les trois facettes de l'intervention – optimisation de la prescription, éducation thérapeutique du patient et renforcement de la coordination – étaient celles des programmes efficaces chez les patients monopathologiques mais utilisaient des outils réadaptés à la polyopathologie. Le programme éducatif OMAGE permettait d'abord, par l'utilisation d'un jeu de cartes, d'identifier l'ensemble des problèmes de santé du patient et leurs liens, mais aussi de s'accorder sur les priorités de soins. La seconde partie était ciblée sur l'acquisition de compétences de sécurité : repérage par le patient des signes d'alerte et des situations à risque iatrogénique. Enfin le renforcement de la coordination

comprenait non seulement une communication renforcée avec le médecin traitant et les autres professionnels impliqués dans la prise en charge du patient, mais impliquait aussi le généraliste dans les modifications thérapeutiques décidées à l'hôpital.

Résultats : 665 malades ont été inclus (348 dans le bras usuel et 317 dans le bras intervention). L'âge moyen des patients était de 86 ans, près d'un sur deux vivait seul.

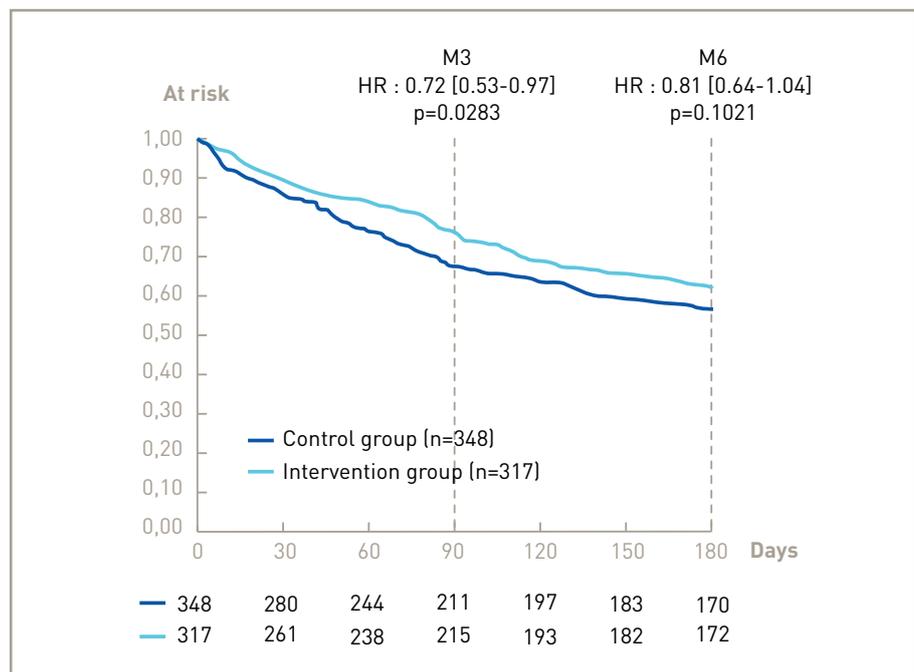
Le nombre moyen de médicaments chroniques pris était de 6.84 ± 3.27 .

L'intervention (d'une durée moyenne de 3h30 par patient) a montré une amélioration de la survie sans réhospitalisation ni passage aux urgences à 3 mois ($p=0,0283$), persistante à 6 mois mais de manière non significative ($p=0,1021$). Elle a permis une diminution relative de 28.9% des malades réhospitalisés en urgence à 3 mois ($p=0,0134$) et de 14,9% à 6 mois ($p=0,12$).

Les résultats de cet essai sont prometteurs car aucune intervention à ce jour n'avait démontré un impact sur les réhospitalisations chez des sujets octogénaires non sélectionnés hospitalisés dans des hôpitaux différents. Ils ont été présentés à la session plénière de l'American Geriatric Society en juin 2010 et viennent d'être publiés en ligne dans le JAGS DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03628.x. Les outils éducationnels ont été également mis en ligne sur le site du JAGS.

Cette publication est un excellent exemple de recherche académique, financée par l'Assurance maladie (PHRC) et dont l'objet est l'amélioration de la santé publique. Elle porte sur une population de sujets âgés, vulnérable, et dont l'inclusion dans des essais est notoirement difficile.

Référence : JAG S DOI : 10.1111/j.1-532D5415.211.03628



APPENDOP

Corinne VONS, PU-PH, service de chirurgie générale et digestive, hôpital Jean Verdier

La cause chirurgicale la plus fréquente des admissions en chirurgie pour syndrome douloureux aigu est l'appendicite aiguë. En 2010, 83000 appendicectomies ont été réalisées en France, l'appendicectomie est ainsi le 5^e acte chirurgical pratiqué en France. Mais environ 70% des appendicites opérées sont non compliquées (pas de perforation, pas d'abcès, pas de plastrons, pas de péritonite). Par ailleurs, il existe un certain nombre d'éléments qui laissent supposer que la physiopathologie des appendicites

aiguës non compliquées serait différente de celle des appendicites aiguës compliquées (obstructives), et que les appendicites aiguës sont compliquées d'emblée ou ne le sont pas. Ainsi, l'incidence des appendicites aiguës non compliquées varie selon les saisons et dans le temps, alors que celle des appendicites compliquées, reste stable (cf. Figure).

Montrer que le traitement des appendicites aiguës non compliquées par des antibiotiques,

sous réserve que l'absence de complication ait été prouvée par une tomographie de l'appendice préalable, avait une efficacité équivalente au traitement chirurgical, paraissait intéressant. Cela représenterait :

1. un réel bénéfice pour le patient (pas d'intervention chirurgicale, pas de risque d'occlusion sur bride post opératoire) ;
2. permettrait d'éviter ainsi environ 70% des appendicectomies ;
3. aurait aussi un impact considérable en terme de santé publique.

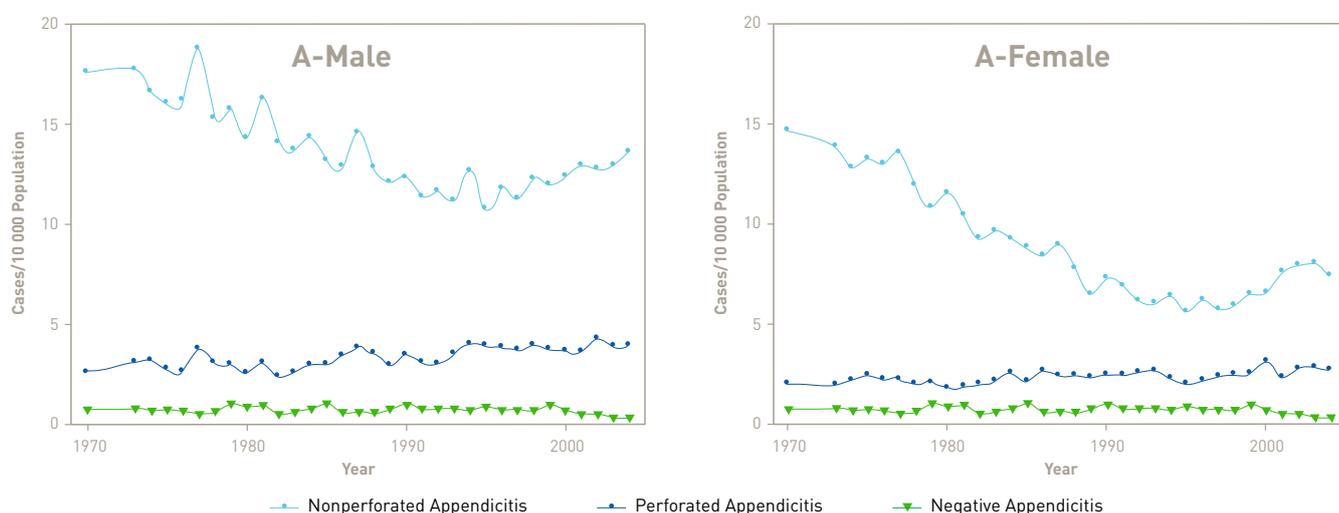


Figure : Evolution de l'incidence (nombre de cas par 10 000 habitants) des appendicites aiguës non perforées et perforées (et normales) sur une période de 35 ans aux USA.

Vons C, Barry C, Maitre S et col. Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet. 2011 7;377(9777):1573-9

De la rédaction du protocole à la publication : témoignage d'un investigateur coordonnateur

Par Corinne VONS

1. Protocole initial

Attention, il nous a été demandé (traduit en anglais) lors de la soumission au New England Journal of Médecine et au Lancet, de fournir le protocole qu'ils ont intitulés «final protocole». Donc prévoir de l'écrire en anglais, bien vérifier qu'il est conforme à ce qui a été déclaré sur clinicaltrial.gov, au texte soumis à un journal pour publication.

Déclaration sur clinicaltrial.gov

De même, il ne faut pas qu'il y ait de différence entre ce qu'on déclare sur ce site et le

texte soumis pour publication, notamment, surtout ne pas changer le «primary endpoint» en cours de route...

Il ne faut pas mettre trop de détails sur le site internet. Il paraît qu'il y a des personnes qui les lisent et piquent des idées...

Nombre d'établissements participants à l'étude

Cinq établissements ont participé à l'étude APPENDOP. Je pense qu'il ne faut pas que les centres investigateurs soient trop nombreux et qu'ils soient plutôt

géographiquement proches : ceci évite les difficultés de l'ARC ou du TEC pour récupérer les données des patients inclus, et surtout qu'il ait des difficultés pour coordonner ses déplacements.

Il faut choisir des investigateurs dans son réseau de copains, être présent lors de l'ouverture des centres, de temps en temps réaliser des réunions avec tous les investigateurs pour leur faire l'état des lieux des résultats (en plus de ce qui est fait de façon mensuelle par courriel), pour les stimuler à inclure des patients, pour les coacher pour qu'ils

remplissent les cahiers de protocole). Réaliser ses réunions lors d'un repas au restaurant est souvent très apprécié. On peut profiter des congrès où souvent tous les investigateurs sont présents pour faire ces réunions.

Amendements au protocole initial

Les remarques et certains commentaires que l'on m'a faits, au moment de l'ouverture des centres, ont été parfois très pertinents et je n'ai pas pu en tenir compte, m'a-t-on répondu, je ne pouvais rien changer au protocole accepté lors de sa soumission pour un PHRC. Rétrospectivement j'ai regretté ; peut-être aurait-il été possible de faire des amendements : ainsi il m'avait été suggéré de faire des prélèvements à visée bactériologique dans l'appendice qui m'auraient sûrement servi ; il m'avait même été proposé d'exclure des patients qui avaient un stercolithe, ce qui aurait été une bonne idée (c'est en excluant ces patients dans l'étude qu'il n'y avait plus de différence entre traitement antibiotique et chirurgie).

2. Timing après l'obtention du PHRC

Entre l'obtention du PHRC (2002) et le début des inclusions (2004) il y a eu deux ans : la rédaction des cahiers de protocole a été une étape très difficile. Cette étape est cependant cruciale. Il faut déterminer ce qui va être vraiment nécessaire lors de la publication.

3. Rédaction des cahiers de protocole

Un exemple : il était prévu de suivre la température des patients après leur inclusion et quel que soit le traitement. Nous avons donc prévu de noter la température matin, midi, et soir. En fait, à posteriori, il était seulement utile de noter si la température avait été, à un moment, supérieure à 38.5 °.

Second exemple : pour évaluer la douleur, nous avons prévu de noter tous les médicaments antalgiques qui avaient été donnés au patient pour la calmer. Ceci était bien entendu au-delà de nos possibilités, d'autant plus que la plupart des établissements avaient utilisé des antalgiques différents. Il aurait été plus facile de classer les antalgiques donnés selon leur niveau : I-II ou III, ou peut-être simplement noter si il avait été nécessaire d'utiliser des antalgiques de niveau III.

Il faut mieux prévoir de relever dans ces cahiers les données sous une forme où la réponse sera oui ou non, ou bien où il suffit de cocher une case, ce qui permet d'éviter les écueils précédemment cités

Le mieux est d'utiliser des eCRF. J'ai eu l'opportunité de les utiliser lors d'un second PHRC et je peux comparer les deux outils. Utiliser des e-CRF est très pratique, là encore à condition de bien les construire. Mais on est déjà dans une démarche d'anticipation d'analyse des données recueillies. Ainsi, lorsqu'il a fallu récupérer les données, elles étaient d'emblée disponibles et utilisables pour faire des calculs de moyennes...

Il faut surtout identifier ces données avec le statisticien qui est prévu pour faire les analyses à la fin des inclusions. Nous n'avons pas, à tort, utilisé l'avis du statisticien pour rentrer les données et après, il a demandé de les refaire d'une autre façon pour pouvoir les analyser. Le mieux est donc d'anticiper ce mode de relevé avec le futur statisticien qui fera cette étude. Seul problème de la rentrée des données sur le net : le TEC ne se déplace que si les étapes sont remplies entièrement. Alors qu'en fait son passage dans les centres investigateurs est motivant et parfois une opportunité pour récupérer les données de chaque patient.

4. Inclusions

Leur nombre a été très différent selon les centres et l'investigateur référent. Il lui faut savoir « vendre son étude » au patient et le mieux est qu'il soit lui-même particulièrement convaincu, pour convaincre le patient et aussi ses collègues de participer.

Il faut aussi noter les patients qui ne peuvent pas être inclus, soit en raison de leur refus, soit parce qu'ils ne présentaient pas les critères d'éligibilités. Ces données sont souvent demandées lors de la publication de l'étude.

5. Retrouver les patients perdus de vue

Nous avons beaucoup utilisé les numéros de téléphone des personnes à prévenir en cas d'urgence, qui sont souvent notées dans les dossiers.

Eventuellement on peut négocier un contrat, avant de commencer, avec la Caisse Nationale d'Assurance Maladie pour qu'elle fournisse des données comme la consultation, l'hospitalisation, l'opération ultérieures d'un patient donné.

Il faut aussi constituer dans chaque centre, un classeur qui peut être tenu par une secrétaire (avoir une secrétaire référente) dans lequel figure le nom et le prénom, la date d'inclusion, le bras dans lequel le patient a été inclus, son numéro de téléphone et toutes ses coordonnées ainsi que

les consultations de suivi prévues. En effet lorsque l'on n'a qu'à disposition les premières lettres du nom et du prénom il est très difficile de retrouver de quel patient il s'agit et notamment simplement pour sortir son dossier.

6. Le choix de l'ARC et/ou du TEC

Si l'on doit les embaucher, il faut savoir les choisir et ce n'est pas évident. Souvent ils sont mal payés et ils sont en attente d'un autre travail. Ainsi, il peut survenir qu'ils quittent leur poste au cours de l'étude. Il est préférable qu'ils aient une expérience préalable mais leur personnalité est aussi très importante, notamment leur bon sens, leur capacité à « motiver » les investigateurs pour qu'ils remplissent les cahiers de protocole est fondamental (je dois avouer que j'ai plus souvent été satisfaite des filles que des garçons).

7. Lors de la publication

Bien suivre ce que l'on a déclaré sur « Clinicaltrial.gov ». Les reviewers le vérifient.

Dans les grands journaux il y a un nombre limite de mots autorisés dans le corps du texte. Il faut donc prévoir une annexe pour y rapporter les résultats moins importants.

Le fait de se faire reviewer dans un grand journal permet d'utiliser les remarques qui ont été faites pour améliorer la rédaction de son manuscrit (les chercheurs ont cette tactique pour rédiger au mieux leur texte, voir faire des manip supplémentaires).

La collaboration d'un statisticien professionnel m'a beaucoup servie dans l'analyse des résultats. Leur approche pour analyser les résultats est toujours intéressante.

Au Lancet le reviewing a été très rapide. J'ai eu 4 reviewers en plus de l'éditeur. Chacun a posé des questions et a fait de nombreux commentaires (jusqu'à 8) tout à fait pertinents. Ils ont vraiment regardé en détail les méthodes et les résultats et leur corrélation avec d'une part le protocole initial (que j'ai dû fournir traduit en anglais) et d'autre part ce qui avait été déclaré sur Clinicaltrial.gov. Parfois certains sont en désaccord les uns avec les autres et il n'a pas toujours été facile de répondre.

C'est un très long parcours mais quel bonheur et quelle récompense quand le papier est enfin accepté ! PHRC de 2002, publication en 2011 !!!

Mise en œuvre d'un projet de recherche :

POURQUOI LES DÉLAIS PEUVENT SEMBLER SI LONGS ?

LES OBLIGATIONS DU PROMOTEUR ET CELLES DES INVESTIGATEURS SONT-ELLES EN CONFLIT ?

Mihaela MATEI, François LEMAIRE, Olivier CHASSANY, Christophe MISSE

Certains investigateurs se plaignent de la lenteur avec laquelle l'AP-HP, en qualité de promoteur, instruit et gère les protocoles de recherche. Cette critique peut parfois ne pas être sans fondement, mais cette lenteur est tout autant déplorée par le promoteur lui-même, qui, malgré ses efforts pour réduire les délais des procédures d'instruction, est soumis à des contraintes réglementaires dont il ne peut s'affranchir.

Ce mécontentement repose en partie sur l'incompréhension du rôle et des obligations du promoteur mais aussi sur la méconnaissance, au moins par certains investigateurs, des obligations qui leur incombent dans le cadre d'une recherche biomédicale. A cela s'ajoute, depuis 2004, le renforcement des contraintes administratives à la suite de la transposition en droit français de la directive européenne relative aux essais cliniques de médicaments¹ (directive 2001/20/CE). Par ailleurs, une grande partie des difficultés auxquelles sont confrontés les investigateurs tiennent aux lacunes de la législation actuelle ainsi qu'aux modalités de gestion des crédits de l'Assurance maladie, qui finance l'essentiel de la recherche clinique académique.

Afin de mieux répondre à cette critique, il convient de revenir sur les rôles du promoteur et de l'investigateur tels qu'ils sont définis par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur et de rappeler les contraintes auxquelles ils sont soumis, avant le commencement et pendant le déroulement d'une recherche biomédicale. Par ailleurs, il serait utile, d'une part, de mentionner les principales insuffisances de la loi relative à la politique de santé publique² et d'autre part, de rappeler les contraintes

liées à la gestion des crédits dans le cadre des appels à projets ministériels.

1. Les contraintes liées à l'instruction et à la gestion d'une recherche biomédicale : le rôle du promoteur

Le rôle du promoteur et l'étendue de sa responsabilité ont été encore renforcés par la loi relative à la politique de santé publique (2004), à l'occasion de la transposition en droit français de la directive 2001/20/CE. Il est ainsi un acteur central de la recherche car il « [...] prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, [...] en assure la gestion et [...] vérifie que son financement est prévu ». Il a des obligations spécifiques et peut engager sa responsabilité civile et pénale en cas de non respect de celles-ci. Parmi ses obligations, il revient principalement au promoteur de réaliser les démarches réglementaires nécessaires avant toute mise en œuvre d'une recherche biomédicale sur l'être humain : saisine du Comité de protection des personnes (CPP)³, demande d'autorisation à l'autorité compétente (AFSSAPS)⁴... Or, les délais nécessaires pour l'obtention de ces autorisations ont pu retarder voire menacer la faisabilité de certaines recherches.

Bien souvent, les investigateurs ont une connaissance limitée des contraintes réglementaires qui pèsent sur le promoteur mais aussi des principales étapes de l'instruction et du déroulement d'un protocole de recherche biomédicale. Afin d'en donner un aperçu, nous résumons ci-après les démarches nécessaires en vue de la mise en œuvre d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain (voir Tableau 1).

2. Les contraintes liées à la conduite d'une recherche biomédicale : l'investigateur

L'investigateur n'est pas « hors cadre juridique ». Ses obligations sont définies par le Code de la santé publique, et par les Bonnes pratiques cliniques (BPC) en ce qui concerne les essais cliniques de médicaments. En aucun cas il ne peut s'en affranchir. S'il n'est pas en charge des démarches réglementaires (rôle du promoteur), il a l'obligation de s'assurer que la recherche biomédicale a obtenu, préalablement à sa mise en œuvre, les autorisations et les avis nécessaires : « [les investigateurs] s'engagent à conduire la recherche conformément aux BPC, aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur et au protocole tel qu'approuvé par le CPP et par l'AFSSAPS, dans le respect de leurs compétences respectives » [BPC, 5.6.3.]

Les textes législatifs et réglementaires en vigueur précisent en détail les obligations de l'investigateur envers le promoteur au cours d'une recherche biomédicale : obligation de respecter le protocole tel qu'il a été approuvé par le promoteur, de permettre la réalisation des contrôles de qualité et des audits par le promoteur, de notifier les événements indésirables graves⁵... L'investigateur a en outre l'obligation d'informer et de recueillir le consentement des personnes préalablement à leur inclusion dans la recherche.

1. Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. [JOUE du 01 mai 2001]

2. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. [JO du 11 août 2004]

3. Article R. 1123-20 du Code de la santé publique (CSP).

4. Article L1121-4 du CSP.

5. Article L1123-10 du CSP.

Tableau 1 – Les principales étapes de l’instruction et du déroulement d’un protocole de recherche biomédicale portant sur le médicament

Instruction du protocole et constitution du dossier réglementaire



3 à 12 mois

- ▶ adaptation du protocole en fonction du budget octroyé, de la faisabilité du projet et de la réglementation applicable ;
- ▶ finalisation du budget ;
- ▶ élaboration de la grille de risque (vigilance) ;
- ▶ AGEPS : mise au point du circuit pharmaceutique ; fabrication du placebo le cas échéant (double insu, randomisation, dispensation, traçabilité...) ;
- ▶ valorisation, gestion des questions relatives à la propriété intellectuelle (OTTPI) ;
- ▶ élaboration des listes de randomisation ;
- ▶ rédaction et impression des cahiers d’observation, éventuellement électroniques (e-CRF) ;
- ▶ circuit des échantillons biologiques : transport, stockage ;
- ▶ préparation des dossiers en vue de la soumission aux instances ;
- ▶ contrats, le cas échéant, avec les industriels, ou les autres établissements de santé, l’Inserm, l’Institut Pasteur, l’AFM...
- ▶ souscription de l’assurance.

Soumission aux instances et commencement de la recherche



2 à 5 mois

- ▶ envoi des dossiers à l’AFSSAPS et au CPP (minimum 2 mois) ;
- ▶ navette fréquente : questions/réponses, pouvant durer plusieurs mois dans certains cas ;
- ▶ dans certains cas particuliers, Comité consultatif (CCTIRS) et CNIL ;
- ▶ ouverture des centres. Le début administratif de l’essai coïncide avec l’inclusion du premier patient. C’est aussi le point de départ de l’assurance.

Déroulement de la recherche



18 mois à plusieurs années

- ▶ suivi des inclusions :
 - transmission à la DGOS (via SIGREC) des données (inclusions) contribuant à l’attribution des MERRI ;
 - vérification que le rythme des inclusions est conforme aux prévisions ;
- ▶ amendements au protocole : rédaction, soumission AFSSAPS & CPP ; navette possible (cf. supra)
- ▶ monitoring :
 - des consentements ;
 - de la gestion des médicaments par la PUI ;
 - de la qualité des données par les assistants de recherche clinique (ARC)
 - des événements indésirables graves, les EIG (c’est la mission essentielle du DRCD promoteur : garantir la sécurité des patients) ;
- ▶ audits des centres investigateurs (pôle Qualité Gestion des Risques du DRCD) en cas de suspicion de dysfonctionnements ; participation et réponse aux inspections de l’AFSSAPS ;
- ▶ levée de l’insu si nécessaire ;
- ▶ comités de surveillance indépendants (les DSMB) : mise en place, organisation, préparation et transmission des infos pertinentes, prise en compte de leurs recommandations, en liaison avec l’AFSSAPS ;
- ▶ vigilance : réception, analyse et transmission des données de vigilance aux autorités (EIG, rapports annuels de sécurité...) ;
- ▶ suivi par l’AGEPS des médicaments de l’essai : gestion des stocks, approvisionnement, péremption ;
- ▶ alimentation et entretien de la base de données (fonction « data manger ») ;
- ▶ suivi de l’exécution du budget : définir une stratégie d’obtention de compléments de financements quand le budget initialement accordé est épuisé ou s’avère insuffisant ;
- ▶ démarches liées à la fin de la recherche ;
- ▶ analyse statistique et publication ;
- ▶ rapport final et archivage.

Tout comme pour le promoteur, l'exercice de ses obligations est assorti de délais réglementaires.

En cas de non respect de ses obligations par l'investigateur (déviation au protocole, absence du recueil du consentement...), le promoteur peut prendre des mesures correctives, voire arrêter les études. L'investigateur, tout comme le promoteur, s'expose alors à des sanctions civiles, pénales et disciplinaires. A titre d'exemple, le fait de pratiquer ou de faire pratiquer une recherche biomédicale (même en situation d'urgence) sans le recueil du consentement est puni de trois ans d'emprisonnement et de 45 000 euros d'amende.

3. Une législation imparfaite qui s'applique à la fois au promoteur et aux investigateurs

Outre la connaissance des rôles et des responsabilités de chacun, il est important de prendre conscience des difficultés pratiques soulevées par la loi relative à la politique de santé publique, notamment en ce qui concerne la faisabilité de certaines catégories de recherche, telles que les recherches portant sur les soins courants, les recherches non interventionnelles et certaines recherches interventionnelles à risques minimes.

Les raisons en sont multiples. Tout d'abord, cette loi a étendu les dispositions qui étaient à la base conçues pour les essais cliniques de médicaments à toutes les recherches biomédicales. Ensuite, elle a créé une typologie de la recherche inadaptée au niveau de risque ajouté par la recherche. Par conséquent, des recherches interventionnelles à risque minime sont soumises aux mêmes contraintes réglementaires que les recherches biomédicales de risque élevé ou très élevé. Enfin, de nombreuses recherches soulèvent des difficultés de qualification ou font l'objet de qualifications divergentes de la part des CPP, ce qui a un impact sur les délais d'instruction des projets de recherche.

Certes imparfaite, cette législation ne s'en applique pas moins au promoteur ainsi qu'aux investigateurs.

Tableau 2 – Les contraintes liées à la gestion des crédits hospitaliers de la recherche

- ▶ impossibilité de transférer des fonds issus des appels à projets ministériels, et notamment du PHRC (donc de l'Assurance Maladie) à des associations type loi 1901 (« groupes coopérateurs » par exemple) ;
- ▶ code des marchés publics, dont le seuil a été récemment abaissé à 4000 euros et dont l'application retarde la mise en œuvre des projets de 3 à 6 mois ;
- ▶ pas de possibilité d'achat d'équipements de classe 2 (investissement), seulement des fournitures de classe 6 (fonctionnement) ;
- ▶ visa obligatoire du contrôleur financier pour toutes les conventions supérieures à 50 K€ ;
- ▶ recrutement des personnels de recherche parfois limité par le plafonnement du TPER du DRCD ou celui des établissements ;
- ▶ très grandes difficultés, voire impossibilité, pour rémunérer certaines catégories de personnels (infirmières, sages-femmes, kinésithérapeutes...) ;
- ▶ niveau de rémunération des personnels de recherche significativement inférieur à ce qui leur est proposé dans l'industrie ou même par d'autres acteurs de la recherche académique (INCa, EPIC, groupes coopérateurs...)...

4. Les contraintes liées à la gestion des crédits

D'autres contraintes de droit public s'ajoutent à celles imposées par la loi de 2004. Il s'agit de contraintes liées à l'utilisation des crédits obtenus dans le cadre des appels à projets ministériels (PHRC, STIC, PHRI, PREQHOS, appel d'offre DGOS/INSERM...). En effet, ceux-ci sont financés par l'Assurance Maladie dans le cadre des budgets hospitaliers et figurent au sein de la part variable de l'enveloppe MERRI. Par conséquent, leur utilisation doit répondre aux règles de la comptabilité publique hospitalière.

Ce résumé du parcours du combattant qu'est une recherche biomédicale devrait suffire à convaincre les investigateurs de la lourdeur de la contrainte administrative inhérente à la conduite de la recherche clinique (la littérature étrangère parle volontiers d'« overdose réglementaire »). A ce jour, dans la plupart des cas, le délai minimum entre la notification des crédits et le commencement effectif de l'essai est ainsi rarement inférieur à un an. Il n'est guère surprenant dans ce contexte que certains investigateurs puissent être mécontents, alors même que l'AP-HP apparaît comme un des seuls promoteurs institutionnels en mesure de conduire les essais les plus

ambitieux (ce qui empêche par ailleurs toute comparaison).

Même si la recherche sur le médicament innovant ne résume pas l'étendue des recherches menées par l'AP-HP, elle illustre parfaitement les difficultés inhérentes à l'ensemble de la recherche clinique.

Le DRCD à cet effet a une double mission :

- ▶ assurer la pédagogie de la recherche clinique auprès des investigateurs. Il faut savoir, à ce titre, que la notion de certification des investigateurs est de plus en plus avancée dans les milieux internationaux de la recherche (la pédagogie pourrait alors rapidement ne plus être « optionnelle ») ;
- ▶ travailler à la rationalisation et à l'adaptation pertinente de l'encadrement réglementaire. Lorsque celui-ci n'est pas clairement cohérent avec la nature de la recherche, l'application de procédures inappropriées est facteur de démotivation des investigateurs. Le travail de réflexion sur les procédures et leur adaptation est aussi une des missions du DRCD, le volume et la variété des essais que l'AP-HP mène en fait le partenaire prioritaire et incontournable des instances et des tutelles sur ces sujets : pour elles, l'AP-HP est un véritable laboratoire où des procédures innovantes peuvent être élaborées et testées en grandeur nature.

Les IHU à l'AP-HP : IMAGINE, ICAN, INTP

INVESTISSEMENTS D'AVENIR

TROIS PROJETS LAURÉATS À L'APPEL À PROJETS INSTITUTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES DANS LE PÉRIMÈTRE DE L'AP-HP

Dossier coordonné par Jean-François SAUVAT

Trois projets d'Instituts Hospitalo-Universitaires (IHU) soutenus par l'AP-HP ont été retenus dans le cadre des investissements d'avenir, le projet d'IHU Génétique (Imagine) à Necker, le projet d'IHU Neurosciences et le projet d'IHU cardiométabolisme (ICAN) situés à la Pitié-Salpêtrière.

Les Instituts Hospitalo-Universitaires sont conçus comme des structures de gouvernance collégiale associant l'université, le CHR et les organismes de recherche. Ils sont profilés pour être un levier permettant, en agréant les compétences, les expertises et les énergies, de stimuler la recherche en rapprochant la recherche académique de la recherche clinique et en favorisant l'articulation de celles-ci avec la R&D du monde économique et industriel.

► INSTITUT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE NEUROSCIENCES TRANSLATIONNELLES - A-ICM

Porteurs de projet	Université Pierre et Marie Curie (UPMC) INSERM - CNRS AP-HP – GH Pitié-Salpêtrière
Partenaires principaux	Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM) Fondation IFRAD pour la recherche sur la maladie d'Alzheimer
Thématique	Neurosciences
Responsable scientifique	Pr Bertrand Fontaine
Financement total	55 000 000 €
Part consommable	32 820 460 €
Part non consommable	70 497 118 €
Domaine	Maladies du système nerveux / neurosciences, sciences cognitives, neurologie, psychiatrie
Statut juridique	Fondation de coopération scientifique (FCS)
Gouvernance et composition du conseil d'administration	20 membres au total Institutions fondatrices : 12 sièges. AP-HP : 2, Université Pierre et Marie Curie : 2, INSERM : 2, CNRS : 2, ICM : 2, IFRAD : 2 Représentants du personnel 2 représentants élus au suffrage indirect (à prévoir dans le règlement intérieur) Personnalités qualifiées : 6
Historique	L'IHU vient se superposer à une structure préexistante qui emporte un poids important du fait d'une plate-forme technique s'inscrivant dans un bâtiment construit par l'Institut du cerveau et de la moelle épinière. Dans le cadre de l'ICM, les partenaires hospitaliers, universitaires et de recherche ont passé quatre conventions qui règlent déjà l'ensemble de leurs relations touchant au fonctionnement, à la répartition de la propriété intellectuelle, à la gestion du CIC et des collections biologiques. Un plan de convergence entre ces deux structures permettra de les articuler dans leur fonctionnement, leur gouvernance et leur projet.
Volet hospitalier	La composante hospitalière comporte principalement le pôle hospitalo-universitaire de neurosciences. Sont associés à ce pôle, qui forme le pivot hospitalier de cet IHU, des unités fonctionnelles appartenant à deux autres pôles, neurochirurgical et imagerie.
Volet recherche	Il est composé d'unités mixtes de recherches (UMR), déjà sélectionnées dans le cadre de l'ICM sur la base du classement de l'ANR (A + ou A).

NB : Le financement total correspond à un droit de tirage immédiat mais qui vraisemblablement sera étalé sur la durée du Grand Emprunt (10 ans). La part non consommable correspond à un placement opéré par l'Etat. Les revenus de ce placement à 3 ou 4% forment la part dite « consommable ».

IHU-A-ICM, « Institut de Neurosciences Translationnelles de Paris », Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière – Charles Foix

Un IHU dédié aux maladies du cerveau et de la moelle épinière

Les maladies du cerveau et de la moelle épinière sont source de préoccupations importantes pour nos concitoyens. Environ 10 millions de personnes en France, patients et proches, sont concernés par ces maladies.



Pr Bertrand FONTAINE

Si aujourd'hui il existe de nombreux traitements symptomatiques, peu de traitements agissent sur les processus évolutifs des maladies.

C'est le déficit qu'ont décidé de relever l'Université Pierre et Marie Curie,

l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, l'INSERM, le CNRS, l'Institut Cerveau Moelle-ICM, et l'IFRAD en présentant un projet d'IHU.

Le but de ce projet est de transformer des maladies chroniques, aujourd'hui invalidantes en des maladies qui demain ne le seront plus.

Pour cela, il est nécessaire de développer des plates-formes de recherche de très haut niveau technologique, à la fois dans le domaine de la recherche fondamentale et de la recherche clinique et développer des partenariats avec des acteurs privés.

Le site de la Pitié Salpêtrière deviendra ainsi très attractif pour les meilleures équipes au niveau mondial, que le financement IHU permettra de recruter.

Il est aussi nécessaire de transmettre le savoir afin de préparer les nouveaux métiers de demain.

Enfin, il faut améliorer la qualité des soins au travers de procédures standardisées, expérimentées dans l'IHU puis diffusées en proximité grâce au réseau de soins.

Le projet IHU-A-ICM est un ensemble intégré de soins, de recherche, d'enseignement et d'ouverture vers la société qui devrait permettre dans le futur d'innover dans le traitement des maladies du cerveau et de la moelle épinière, d'améliorer la qualité des soins et de répondre ainsi mieux aux besoins de la population française dont le vieillissement, grâce au progrès de la médecine, rend les maladies du cerveau et de la moelle épinière plus fréquentes.

► INSTITUT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE CARDIOMÉTABOLISME ET NUTRITION - ICAN

Membres fondateurs	Université Pierre et Marie Curie (UPMC) INSERM AP-HP – GH Pitié-Salpêtrière
Partenaires principaux	GH Pitié-Salpêtrière (CRNH, CIC)
Thématique	Cardiométabolisme et nutrition
Responsable scientifique	Pr Karine Clément
Financement total	45 000 000 €
Part consommable	8 034 922 €
Part non consommable	117 492 583 €
Domaine	Maladies cardiométaboliques / nutrition, métabolisme et cardiovasculaire
Statut juridique	Fondation de coopération scientifique (FCS)
Gouvernance et composition du conseil d'administration	16 sièges au total Institutions fondatrices : 6 sièges Université Pierre et Marie Curie : 2, INSERM : 2, AP-HP : 2 Représentants du personnel : 2 (suffrage ?) Personnalités extérieures : 7 1 représentant des associations de malades, 3 représentants du monde économique, 4 autres personnalités qualifiées.
Historique	Structure créée de novo
Volet hospitalier	Un pôle hospitalo-universitaire (PHU) rassemble les activités de cardiologie, de métabolisme et de nutrition précédemment organisées en différents pôles hospitalo universitaires. La création de l'IHU a eu, à cet égard, un effet fédératif
Volet recherche	Unités mixtes de recherche supervisées par l'INSERM et l'UPMC.

NB : Le financement total correspond à un droit de tirage immédiat mais qui vraisemblablement sera étalé sur la durée du Grand Emprunt (10 ans). La part non consommable correspond à un placement opéré par l'Etat. Les revenus de ce placement à 3 ou 4 % forment la part dite « consommable ».

La médecine personnalisée, yes ICAN !

Les maladies cardiovasculaires, métaboliques et de la nutrition sont intimement liées. Elles touchent un grand nombre de Français et sont en constante progression. On y retrouve par exemple le diabète de type 2 ou encore l'obésité qui touche 14,5% de la population. Quant aux maladies cardiovasculaires elles restent la première cause de mortalité avant l'âge de 75 ans. Face à ce constat et avec l'appui des expertises scientifiques et médicales de l'université, de l'Inserm et de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, a été mis en place un projet d'IHU nommé ICAN (Institut de Cardiométabolisme et Nutrition). Cet IHU a deux objectifs ; le premier est de prévenir l'apparition de ces maladies ainsi que les phases d'aggravation et prévenir celles qui



Pr Karine CLEMENT

deviennent chroniques. Le deuxième objectif est d'appréhender la complexité de ces pathologies qui mêlent plusieurs dimensions :

- ▶ le macro-environnement d'une personne (son alimentation, son activité physique, les conditions socio-économiques, le stress...);
- ▶ le micro-environnement (ses facteurs biologiques propres génétiques et épigénétiques).

A cela s'ajoute le rôle de certains organes comme l'intestin et la flore intestinale, qui font le lien entre macro et micro-environnement. L'IHU ICAN dont le projet central

est la prise en charge du patient souhaite réinventer celle-ci en utilisant la recherche translationnelle, afin de transmettre rapidement les découvertes scientifiques jusqu'au patient. Pour cela le projet ICAN va développer des outils innovants d'investigation et de traitement. Les partenariats publics et privés seront favorisés afin de permettre une accélération de cette translation vers le malade. Afin de poursuivre ces objectifs, plus de 400 professionnels de santé et 120 chercheurs sont impliqués dans le projet. Les liens nationaux et internationaux ainsi que

les partenariats industriels seront développés. Un large panel de compétences en cardiologie, métabolisme, microbiologie, en génétique et en épigénétique seront réunis. Le traitement des données très haut débit nécessitera des experts ainsi que des outils de pointe. Les nombreuses dimensions impliquées dans le projet nécessitent une grande disciplinarité qui sera mise à profit pour assurer des formations de qualité à la médecine moderne des maladies cardiométaboliques et liées à la nutrition.

▶ INSTITUT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DES MALADIES GÉNÉTIQUES - IMAGINE

Porteurs de projet	Université Paris Descartes INSERM AP-HP – GH Necker Enfants-malades
Partenaires principaux	Institut Hospitalo-Universitaire Imagine
Thématique	Génétique
Responsable scientifique	Pr Alain Fischer
Financement total	64 260 000 €
Part consommable	6 325 868 €
Part non consommable	184 142 199 €
Domaine	Maladies rares, maladies génétiques, recherche expérimentale, recherche translationnelle, soins innovants, recherche clinique, recherche thérapeutique, enseignement, valorisation, génomique
Positionnement de la structure	Structure de gouvernance collégiale associant l'université, le CHR et les organismes de recherche
Statut juridique	Fondation de coopération scientifique (FCS).
Gouvernance et composition du conseil d'administration	18 membres au total Institutions fondatrices : 6 membres fondateurs Université Paris Descartes, INSERM, AP-HP, Département de Paris, Association française contre les myopathies (AFM) et Fondation Hôpitaux de Paris - Hôpitaux de France Représentants du personnel : 3 enseignants - chercheurs élus au suffrage direct Personnalités qualifiées : 9 désignées par les membres fondateurs
Historique	La FCS Imagine portait initialement un CTRS. Elle été reconfigurée pour devenir le support de l'IHU.
Volet hospitalier	L'IHU est constitué de sept programmes intégrés de recherche et de soins dans les domaines de l'immunologie et de l'infectiologie, de l'hématologie et des hémoglobinopathies, de la néphrologie, les anomalies du développement et les malformations, les déficiences intellectuelles et les encéphalopathies métaboliques, la dermatologie et la gastro-entérologie. Ils sont composés des plates-formes expérimentales, des plates-formes de recherche clinique (2 centres d'investigation clinique), du pôle biologie et des pôles hospitalo-universitaires intervenant dans ces domaines, tant en pédiatrie qu'en médecine adulte. Les programmes ont vocation à être complétés dans les domaines de l'endocrinologie, de la cardiologie et de la psychiatrie.

NB : Le financement total correspond à un droit de tirage immédiat mais qui vraisemblablement sera étalé sur la durée du Grand Emprunt (10 ans). La part non consommable correspond à un placement opéré par l'Etat. Les revenus de ce placement à 3 ou 4% forment la part dite « consommable ».



Pr Alain FISCHER

Un IHU pour les maladies génétiques : IMAGINE

Les maladies rares sont pour la plupart d'origine génétique et constituent un problème majeur de santé publique. L'IHU Imagine a pour objet le développement des connaissances au service des patients enfants et adultes atteints de maladies génétiques rares.

L'Hôpital Necker-Enfants Malades a depuis sa création une forte implication dans la médecine de l'enfant couvrant toutes les disciplines, et également des activités de médecine adulte spécialisée dans les domaines de la néphrologie, de l'infectiologie, de l'hématologie et de l'immunologie. Un nombre important de centres de référence maladies rares s'est créé sur ce site en liaison avec des unités de recherche dédiées à la compréhension, au diagnostic et aux traitements de ces pathologies. C'est sur cette base que s'est créé l'Institut Imagine, soutenu par une fondation de coopération scientifique Imagine. L'Institut comprend environ 300 chercheurs et



L'Institut des maladies génétiques Imagine

500 personnels soignants. Il pourra disposer en 2013 d'un nouveau bâtiment qui combinera les activités de recherche expérimentale, de recherche clinique, un centre de ressources biologiques, un service de génétique clinique et même des consultations adaptées.

La base du projet consiste en l'interaction quotidienne entre cliniciens et chercheurs. Sur ce principe, nous avons mis en place 7 programmes intégrés de recherche et de soins concernant un ensemble de thématique de maladies rares de l'enfant à l'adulte pour lesquelles notre institut dispose d'équipes de cliniciens experts et d'équipes de recherche adéquates.

Ces 7 domaines (figure) concerne les maladies génétiques des systèmes immunitaires et les maladies infectieuses, les maladies génétiques du sang, les maladies génétiques des reins, les anomalies du développement et les malformations, les handicaps intellectuels et encéphalopathies métaboliques, les maladies génétiques de la peau et les maladies génétiques de l'intestin. Nous envisageons à l'avenir de créer 3 autres programmes intégrés concernant l'endocrinologie, la cardiologie et les maladies génétiques psychiatriques.

Ces programmes s'appuient sur une série de plates-formes indispensables : plates-formes expérimentales, en particulier génomique mais aussi bioinformatique, animalerie transgénique, imagerie cellulaire et moléculaire, cytométrie de flux. Ces plates-formes sont partagées avec le site et nos partenaires institutionnels de recherche. Les plates-formes de recherche clinique : centre d'investigation clinique et centre d'investigation clinique de biothérapie ainsi que l'unité de recherche clinique du site constituent des éléments essentiels

pour l'ensemble des projets de recherche clinique, il s'agit de plates-formes qui dépendent avant tout de l'AP-HP. Enfin, l'IHU intègre le pôle de biologie de l'Hôpital Necker-Enfants Malades, lieu où pourront se développer les transferts de technologie dans les domaines diagnostiques et le développement de biomarqueurs.

L'IHU s'est fixé 7 grandes directions de travail :

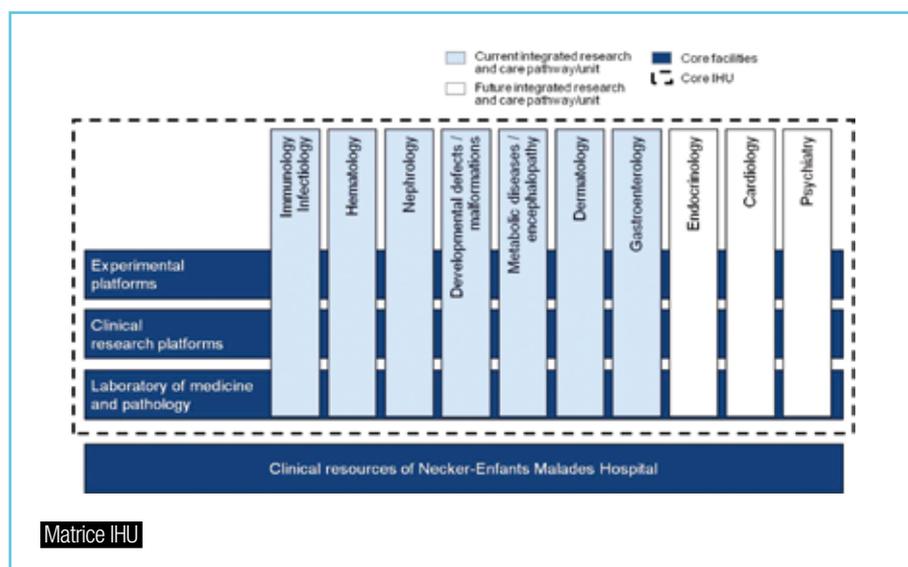
- ▶ Le développement de cohortes de patients atteints de maladies rares dont la caractérisation phénotypique doit être développée.
- ▶ Le développement des études de génomique en particulier fondées sur l'utilisation des moyens de séquençage rapide du génome, associé au développement des moyens bioinformatiques.
- ▶ Le développement des études physiopathologiques de nombreuses de ces maladies et la création de nouveaux marqueurs biologiques utiles.
- ▶ Le développement de nouvelles modalités thérapeutiques innovantes impliquant autant les approches médicamenteuses que cellulaires et géniques.
- ▶ Le développement de projets de recherche en santé publique autour des maladies rares.
- ▶ Le recrutement de nouvelles équipes travaillant notamment dans les domaines des neurosciences, de la biologie du développement, des cellules souches mais aussi de la bioinformatique.
- ▶ La formation et l'enseignement.

L'Institut Imagine comporte un Comité de Direction secondé d'un Conseil d'IHU. La Fondation dispose d'un Conseil d'Administration où siègent les partenaires de l'IHU et des personnalités qualifiées. L'IHU dispose d'un Conseil Scientifique international prestigieux qui apporte une aide précieuse dans sa réflexion stratégique et l'évaluation des équipes.

L'IHU dispose par ailleurs d'un Comité d'organisation avec les partenaires institutionnels pour faciliter l'ensemble des questions opérationnelles partagées avec l'AP-HP, l'Université et l'INSERM, d'un Comité industriel de contact avec les partenaires industriels et d'un Comité d'éthique.

Nous escomptons des efforts entrepris une amélioration significative tout au long de la vie de la qualité des soins pour un nombre notable de maladies génétiques graves, ainsi qu'un développement d'une recherche de la meilleure qualité possible, que l'Institut puisse apparaître attractif pour les chercheurs.

L'IHU devrait favoriser largement la formation de médecins et de chercheurs français et étrangers qui permettront une meilleure diffusion possible des connaissances. La formation de personnels soignants et des nouveaux métiers facilitera également la qualité de la prise en charge de ces pathologies. L'IHU devrait avoir un impact significatif en terme socio-économique, d'une part par la création directe d'emploi, d'autre part par des efforts de valorisation à travers plusieurs partenariats.



Matrice IHU



Qualité de la recherche :

LA MISE EN PLACE D'UNE ÉQUIPE D'AUDITEURS INTERNES AU DRCD

Patricia PASTOR, Responsable du pôle Qualité/Gestion des Risques / Anne-Marie LE BRAS, Ingénieur Qualité

Le développement de l'activité d'audit au DRCD correspond à une décision de la direction, en accord avec le volet « recherche et innovation » du plan stratégique 2010-2014 de l'AP-HP et la mise en œuvre de la démarche qualité.

L'audit fait ainsi partie de la politique qualité du DRCD avec pour objectifs l'amélioration de la qualité des recherches promues ou gérées par l'AP-HP et l'efficacité de l'organisme.

Ces objectifs sont en adéquation avec la volonté exprimée par la Directrice Générale de l'AP-HP de renforcer le respect de la sécurité et des droits des patients.

La direction du DRCD a confié à Patricia Pastor (responsable du pôle Qualité/Gestion des risques) la mission de constituer et de former une équipe d'auditeurs internes.

13 auditeurs ont été recrutés au cours de l'été 2011, suite à un appel à candidatures

Le programme d'audit

Le programme d'audit est établi annuellement par la direction du DRCD. Ce programme est revu et mis à jour périodiquement au cours de l'année.

Objectifs

- ▶ S'assurer que les recherches sont conduites conformément aux exigences légales et réglementaires en vigueur, aux processus et procédures du DRCD, et aux protocoles
- ▶ Améliorer la qualité des recherches promues ou gérées par l'AP-HP

Périmètre

- ▶ Toutes les recherches promues ou gérées par l'AP-HP peuvent faire l'objet d'un audit.
- ▶ Les audits peuvent être réalisés au cours de l'instruction du projet de recherche, pendant la mise en œuvre de la recherche ou à la fin de celle-ci.
- ▶ Les audits pourront être réalisés aussi bien côté investigateur que côté promoteur :
 - Audits de centre investigateur, audit de PUI, laboratoire de biologie...
 - Audits au DRCD-Siège et au sein des URC

La programmation des audits est faite selon deux schémas qui coexistent :

- ▶ Des audits dits « de routine » afin de vérifier la conformité des activités aux référentiels définis pour l'audit
- ▶ Des audits pour « cause », déclenchés :
 - à la demande : doute sur la validité des données, logistique complexe...
 - en cas d'inspection
 - en cas de sinistre
 - en cas de rachat des données

Programme de la formation

► 1^{er} jour

Contenu de la formation :

- Réglementation en recherche clinique : retour sur les points essentiels (*P. Pastor – AM. Le Bras*)
- Les ressources biologiques à des fins scientifiques : aspects juridiques et réglementaires (*L. Demerville – Responsable pôle expertise juridique*)
- Généralités relatives à l'audit : définitions et principes (*AM. Le Bras*)

Ateliers pratiques :

- Retrouver une référence légale ou réglementaire
- Justifier des écarts observés

► 2^e jour

Contenu de la formation :

- Traitement des données à caractère personnel dans les recherches cliniques (*P. Pastor*)
- Audit en recherche clinique modules 1 et 2 (*P. Pastor – AM. Le Bras*)

Ateliers pratiques :

- Rechercher les non-conformités dans les documents essentiels de la recherche

► 3^e jour

Contenu de la formation :

- Audit en recherche clinique module 3 (*P. Pastor – AM. Le Bras*)

Ateliers pratiques :

- Cas concrets : mises en situation
- Evaluations
- Evaluation des compétences acquises par les participants
- Evaluation à chaud de la formation par les participants



diffusé par le pôle QGR au sein du DRCD-Siège et des URC.

Le préalable à l'examen de toute candidature a été son approbation par le responsable de la structure d'appartenance du candidat.

Les candidats retenus l'ont été au regard de leur motivation, de leurs connaissances de la recherche clinique, de la réglementation applicable et de leurs aptitudes personnelles à conduire un audit.

Les évaluations des candidats ont été réalisées au cours d'entretiens individuels et d'une évaluation écrite portant sur la connaissance de la réglementation.

Une formation initiale se déroulant sur 3 jours a été conçue, organisée et réalisée par le pôle QGR avec la collaboration du pôle expertise juridique (voir encadré).

Ces 3 jours ont été riches d'échanges, avec des auditeurs très impliqués, d'une grande pertinence dans leurs questions et interventions. Tous ont pris conscience de l'importance de leur mission et des responsabilités afférentes. Une dynamique d'équipe que nous espérons créer s'est naturellement produite.

Les auditeurs ont validé cette formation initiale lors d'un test d'évaluation des connaissances et compétences acquises. Ils ont également signé un engagement déontologique, portant notamment sur les garanties d'indépendance, d'objectivité et de confidentialité qu'un auditeur doit apporter.

Cette équipe d'audit se réunira régulièrement pour faire le point sur les retours d'expérience des uns et des autres et définir comment traduire en actions d'amélioration les constats faits sur le terrain.

Deux à trois audits par an et par auditeur sont prévus. Le maintien de leur capacité à auditer sera évaluée une fois par an et des formations régulières seront mises en place.

Le programme d'audit finalisé mettra dans un premier temps l'accent sur la réalisation d'audits dits « de routine » portant sur des thématiques particulières (voir encadré).

Les premiers audits débiteront dès janvier 2012.

Chaque audit est commandité par le directeur du DRCD et les auditeurs mandatés sont totalement indépendants de la recherche et des systèmes audités.

Bilan AP'innov 2011

AP'INNOV 2011 FUT UN SUCCÈS !

Florence GHRENASSIA, responsable de l'OTT&PI, DRCD



Le Village AP'innov 2011 sous la coupole de la Bourse de Commerce de Paris

AP'innov 2011, journée de rencontres des principaux acteurs de l'innovation médicale s'est tenue le 16 juin dernier à la Bourse de Commerce de Paris.

Deux événements majeurs ont marqué l'édition 2011. Le premier, l'annonce des résultats exceptionnels et toujours en forte croissance des revenus des licences de brevets et de savoir-faire de l'AP-HP. En 2010, les contrats d'exploitation des molécules, autorisations de mise sur le marché (AMM) ont généré 9,7 millions d'euros. Des contrats de partenariat ont été mis en place pour des projets de recherche financés à hauteur de 7,3 millions d'euros. Le second, la signature de l'accord de partenariats AP-HP/Cancer Campus.

Pour cette édition, c'est le Japon qui était à l'honneur. Yoshiharu DOI, directeur du RIKEN Research Cluster for Innovation à Wakko, a présenté cet emblématique centre de recherche et leur politique de valorisation et de partenariats notamment avec la France et l'Europe.

AP'innov a été créé en 2003 par l'Office du Transfert de Technologie & des Partenariats Industriels (OTT&PI). Depuis 10 ans, cette structure conseille stratégiquement et accompagne efficacement

l'ensemble des personnels médicaux et non médicaux de l'AP-HP (hospitalo-universitaires, cliniciens, pharmaciens, biologistes soignants et tous les agents hospitaliers) à l'origine d'une innovation obtenue dans le cadre du soin courant, d'une réflexion individuelle qui a permis le développement d'un prototype ou d'un programme de recherche individuel ou collaboratif. L'OTT&PI, rattaché au DRCD, intervient dans la valorisation de résultats de recherches potentiellement intéressants. A cet effet, très tôt, les innovations, les résultats sont protégés (brevets, enregistrements de savoir faire de droits d'auteurs...) et la prospection d'industriels français et étrangers est enclenchée en vue de leur mise sur le marché permettant ainsi la valorisation et la diffusion des innovations, avec pour objectif principal un meilleur service aux patients.

LAP-HP constitue un creuset d'innovations pour la création d'entreprises. Près de 40 entreprises innovantes en santé ont déjà été créées, issues des activités hospitalières et de recherche médicale. C'est dans ce contexte que la Chambre de Commerce et d'Industrie de Paris s'est positionnée comme le partenaire principal de cette sixième édition qu'elle accueille dans ce lieu mythique voué à l'échange et au commerce.



L'équipe de l'OTT&PI et Madame Faugère



De gauche à droite :
Michel Alberganti, Pierre Teillac, Anne de Richecourt, Gilbert Lenoir, Mireille Faugère, Jean François Girard

Lors de la plénière matinale ont été présentés :

- ▶ Le nouveau partenariat mis en place entre l'AP-HP et HEC Incubation in vitro, par Frédéric ISELIN directeur du centre d'entrepreneuriat et d'Incubation de HEC Paris.
 - ▶ Les partenariats mis en place avec les pôles de compétitivité pour développer la «e-santé». De très nombreux projets dans ce domaine sont portés par l'AP-HP avec des partenaires industriels prestigieux, par François CHEVILLARD (Medicen) et Dominique POTIER (Systematic).
- L'intervention de Laure REINHARDT, Directrice de l'Innovation chez OSEO a précisé toutes les aides et financements qu'OSEO apportait au montage de projets et aux projets innovants.

La table Ronde avait pour objectif de présenter l'intérêt de l'hôpital public dans les investissements d'avenir en santé. Mireille FAUGERE, Directrice Générale de l'AP-HP, Jean François GIRARD, président du PRES Sorbonne Paris Cité, Pierre TEILLAC, président de l'ARIIS, Anne DE RICHCOURT Directrice adjointe de la Caisse des Dépôts, et Gilbert LENOIR, Vice président de Cancer Campus, ont présenté leur vision et répondu aux questions des participants.

La fin de matinée s'est conclue par la signature de l'accord de partenariat entre l'AP-HP

et Cancer Campus, la nouvelle pépinière d'entreprises dédiée aux entreprises innovantes dans le sud parisien.

C'est l'heure du bilan

Pour cette 8^e édition, dans le cadre de rencontres d'affaires individuelles, l'AP-HP a proposé aux acteurs économiques de la santé, 63 projets innovants (nouveaux traitements, matériels médicaux, diagnostics, marqueurs, logiciels) en vue de leur développement commercial.

375 participants sur les 489 inscrits, ont participé à ces rencontres, en cette journée riche en nombreux autres événements.

89 rendez vous d'affaires pour 63 projets présentés, se sont tenus en réunion tout au long de l'après midi. De nombreux rendez-vous ont d'ores et déjà permis la signature de partenariats. D'autres ont permis la mise en place de projets de licences.

Cette année, en complément des rendez-vous «one-to-one», les acteurs clés, industriels, partenaires financiers, conseillers en propriété intellectuelle, incubateurs, pôles de compétitivité, universités, ont rencontré les porteurs de projets de l'AP-HP sur le premier «Village AP'innov» qui s'est ouvert convivialement à l'issue d'une matinée de conférences. Sous la coupole, 20 partenaires exposaient aux participants les services qu'ils apportent aux porteurs de projets innovants pour les aider à créer

leur entreprise, la financer, la manager, l'incuber, monter des projets en partenariats avec des équipes cliniques..., sur un parcours dédié : «J'ai une idée, comment la réaliser ?».

Etaient présents notamment sur le parcours :

AGORANOV, CAMPUS CANCER, l'INPI, MEDICEN, La communauté d'agglomération de PLAINE CENTRALE DU VAL DE MARNE, SYSTEMATIC, la CAISSE DES DEPOTS, THALES, la CCIP, SANOFI AVENTIS, HEC, le CENTRE FRANCILIEN DE L'INNOVATION, et la GENOPOLE

La présence d'équipes professionnelles intégrées, dédiées au sourcing et à la valorisation est aujourd'hui indispensable aux CHU.

Tous les partenaires de l'Office du Transfert de Technologie & des Partenariats Industriels ont d'ores et déjà pris rendez vous pour 2012 avec plus d'ampleur encore pour cet événement qui s'adresse désormais directement aux partenaires industriels de l'AP-HP.

Toute l'équipe de l'OTT&PI est à votre service pour étudier vos demandes de protection d'innovation par des brevets en vue de leur valorisation industrielle.

CONTACTS :

info.ottpi@sls.aphp.fr / www.ottpi.aphp.fr



L'AP-HP AU SALON BIO WASHINGTON

Florence GHRENASSIA, Emmanuelle PASCOLO, OTT&PI-DRCD

Fidèle au grand rendez-vous mondial des biotechnologies, l'AP-HP (OTT&PI-DRCD) était présente à la Convention Internationale BIO 2011, qui se tenait cette année du 27 au 30 juin à Washington.

► LE BIO : LE RENDEZ-VOUS INTERNATIONAL INCONTOURNABLE DES PROFESSIONNELS DES SCIENCES DU VIVANT

La Convention Internationale BIO est l'événement annuel mondial le plus important pour la biotechnologie. Ce salon, organisé par la «Biotechnology Industry Organization» (BIO), a lieu chaque année dans une grande ville des États-Unis. Organisée pour faciliter les échanges entre les participants et amorcer le maximum de partenariats scientifiques et développements commerciaux au niveau international, cette convention permet la mise en relation d'entreprises de biotechnologie, d'institutions publiques, de centres de recherche et développement, de l'industrie

pharmaceutique, ainsi que des entreprises de services telles que les cabinets de propriété intellectuelle.

Cette manifestation comporte :

- une partie salon – hall d'exposition, permettant aux différents exposants de présenter leurs missions et de mettre en valeur leurs atouts afin de stimuler les possibilités de partenariat,
- un programme de séminaires variés,
- une plate-forme de convention d'affaires de très haut niveau.

Ces dernières années, le nombre de visiteurs a augmenté de façon continue. Le taux de participation croissant illustre l'intérêt grandissant pour la

commercialisation des biotechnologies dans le monde entier.

► EDITION 2011 : UNE ANNÉE RECORD

Cette 18^e édition du BIO a accueilli cette année 15 626 participants issus de 65 pays. Au niveau du salon, le BIO a réuni près de 1800 exposants, dont 61 pavillons pays. Coté séminaires, le BIO a proposé 125 conférences et sessions. La convention d'affaires a elle aussi connu un énorme succès : la plate-forme a organisé 21 183 rendez-vous B to B, impliquant 2 410 entreprises ou organisations.

Des personnalités sont venues en nombre cette année : 11 gouverneurs américains et

plus de 100 personnalités politiques internationales ont également fait le déplacement, notamment le Prince Philippe de Belgique, le premier ministre belge (M. Steven Vanackere) et le premier ministre malaysien (M. Tan Sri Muhyiddin Yassin).

Près de 400 participants français ont participé à cette édition 2011 pour représenter l'ensemble de la filière santé française : sociétés de biotechnologie, industries pharmaceutiques, clusters thématiques (Canceropôle), pôles de compétitivité, régions, CCI, cabinets de brevets, DGCIS, ministère de l'industrie.

Outre l'Office du Transfert de Technologie et des Partenariats Industriels (OTT&PI) de l'AP-HP, qui n'a bien évidemment pas manqué de saisir cette opportunité de rencontrer des partenaires commerciaux et technologiques du monde entier, différents services de valorisation étaient aussi bien sûr représentés, notamment ceux des institutions suivantes : CEA, CNRS, Genopôle, IGR, Inserm, Institut Pasteur, et Institut Curie.

► LE PAVILLON FRANCE

Comme chaque année, un «Pavillon France» a été installé dans le hall d'exposition pour rassembler les entreprises et organismes français du secteur de la santé. Cette année, le pavillon France était le quatrième plus grand pavillon de la convention, avec 140 entreprises présentes.

L'AP-HP était présente sur le stand Ile-de-France avec les autres principaux acteurs de la filière Sciences de la Vie de la région Ile-de-France : Genopôle, Cancer Campus, l'Agence pour l'Économie en Essonne, ainsi que 16 entreprises. Ce stand était le plus grand stand du pavillon France avec 90 m² de surface d'exposition, et était coordonné par Medicen et l'ARD.

L'équipe de l'OTT&PI (Emanuelle Pascolo-Rebouillat et Laetitia Marcelin) a rencontré plusieurs sociétés internationales exposantes dans le hall d'exposition, et a accueilli sur son stand diverses entreprises du secteur de la santé ainsi que des institutionnels internationaux. Des offres technologiques et scientifiques issues de recherches perpétuées à l'AP-HP ont

alors très concrètement été présentées, et plus de 100 plaquettes de l'OTT&PI ont été distribuées.

► LA CONVENTION D'AFFAIRES

Plusieurs milliers de mètres carrés étaient réservés à la tenue d'une convention d'affaires pour faciliter la mise en place de partenariats. Cet espace organisé en plus de 800 box privatifs permet ainsi de rencontrer directement les décideurs d'entreprises au cours de rendez-vous «one-to-one» de 30 minutes, programmés plusieurs semaines à l'avance via le site internet du BIO. Cette année, 2 410 entreprises ou institutions ont participé aux 21 183 rendez-vous programmés (soit

une moyenne de près de 9 rendez-vous par partenaire). L'équipe de l'OTT&PI a pu obtenir 17 rendez-vous «face-à-face» afin de faire connaître l'activité du DRCD et de l'OTT&PI à des sociétés commercialisant des médicaments, des diagnostics, ou des dispositifs médicaux, mais également à des investisseurs ou cabinets de brevets. Dans ce cadre, 23 offres de technologies ont pu être proposées pour partenariat.

► UN BILAN POSITIF

La participation de l'AP-HP à cette édition 2011 se traduit par de nombreux nouveaux contacts établis et devrait mener à la mise en place de partenariats industriels permettant d'optimiser la diffusion des innovations AP-HP sur les marchés internationaux.



L'équipe de l'OTT&PI-DRCD sur le stand de l'AP-HP

L'AUDIT EN RECHERCHE CLINIQUE

Equipe du pôle Qualité/Gestion des Risques

► QU'EST CE QU'UN AUDIT EN RECHERCHE CLINIQUE ?

Définition générale : Selon la norme iso 9000 : 2005

Processus méthodique, indépendant et documenté, permettant d'obtenir des preuves d'audit et de les évaluer de manière objective pour déterminer dans quelle mesure les critères d'audit sont satisfaits.

Contexte spécifique de la recherche clinique : définition des BPC (§ 1.4)

Examen indépendant et méthodique des activités et des documents relatifs à la recherche en vue de déterminer si les activités liées à la mise en place et au suivi de cette recherche ont été réalisées et si les données y afférentes ont été recueillies, analysées et rapportées dans le respect du protocole, des procédures opératoires standardisées préétablies, des bonnes pratiques cliniques et des dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

► POURQUOI ?

L'objectif principal de l'audit est d'évaluer l'efficacité d'un système qualité mis en place ou d'une partie choisie de ce système.

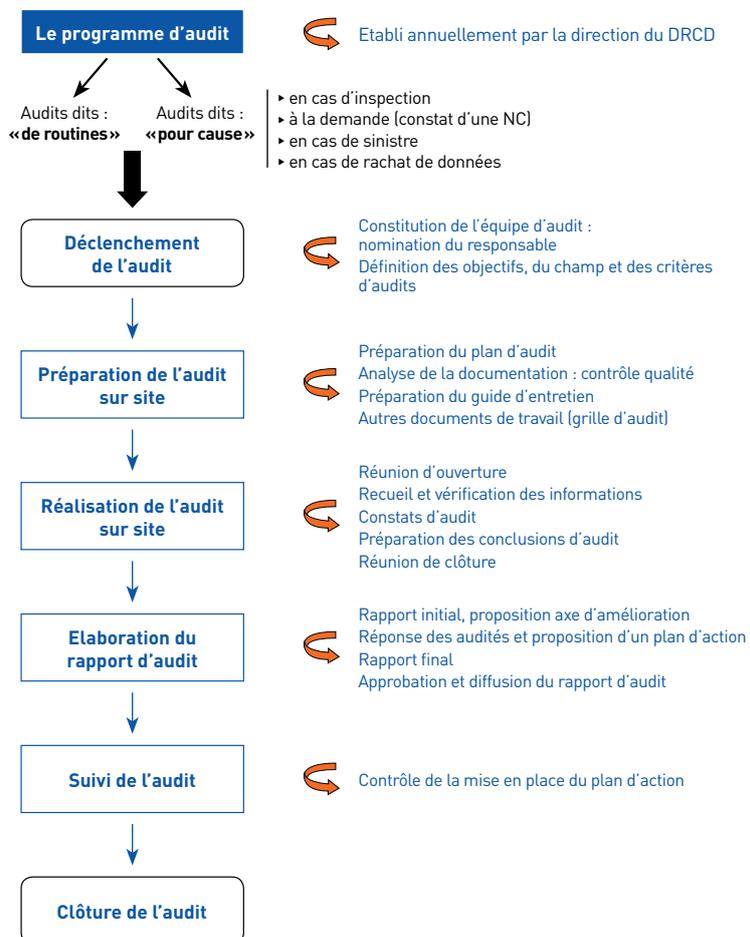
En recherche clinique, l'audit vise 3 objectifs :

- l'amélioration de la qualité des pratiques, pour la recherche auditée et pour les futures recherches ;
- la vérification de la qualité des données de la recherche ;
- la vérification du respect de la protection du patient.

► COMMENT ? : MÉTHODOLOGIE

Cas spécifique d'un audit d'un centre par le promoteur

L'audit d'un centre recouvre différentes étapes qui se présentent selon le processus suivant :





Direction de la Politique Médicale
**Département de la Recherche Clinique
et du Développement (DRCD)**
Délégation Interrégionale
à la Recherche Clinique
(DIRC Ile-de-France)

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