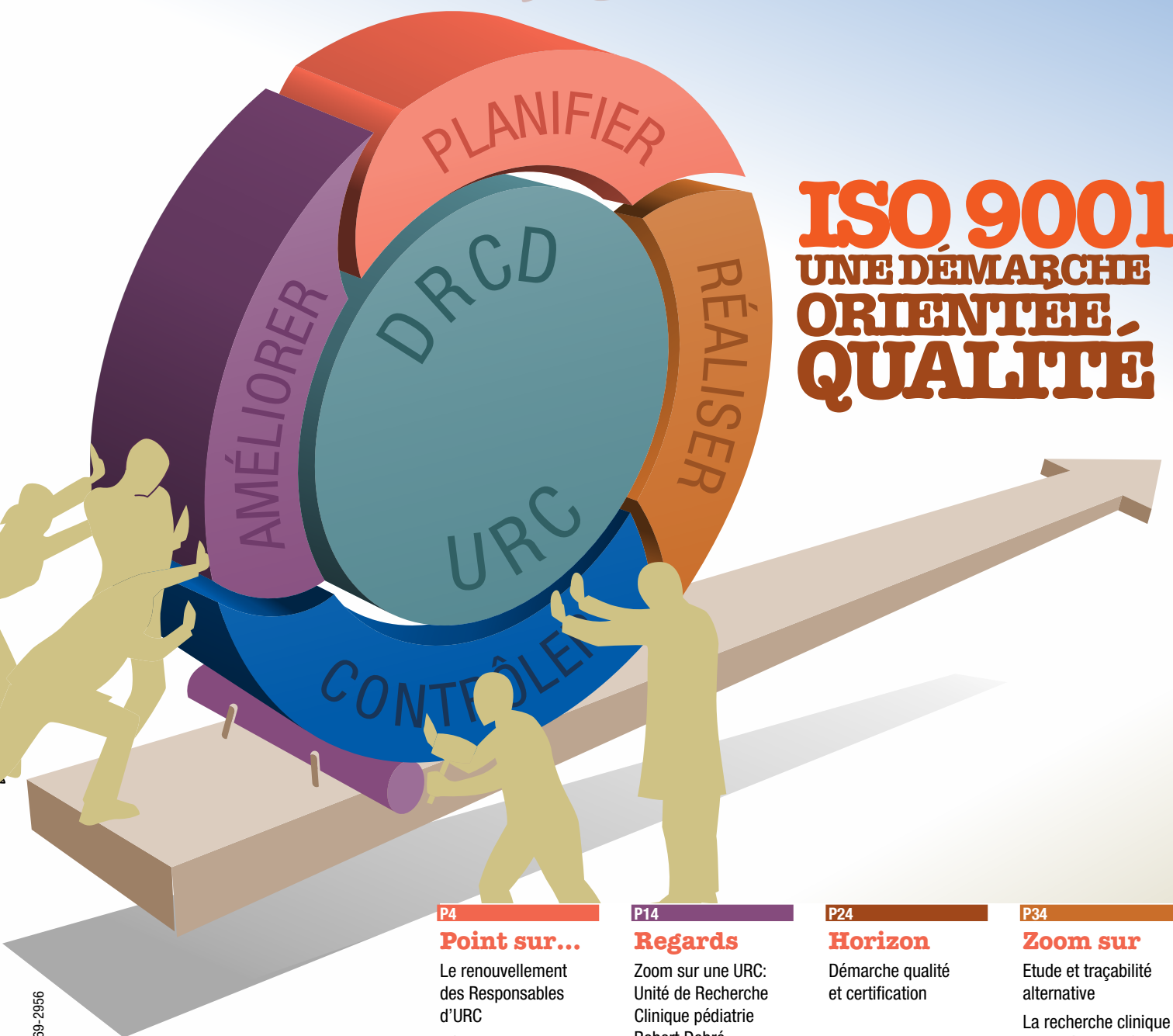


La Lettre

JUIN 2011

DU DÉPARTEMENT DE LA RECHERCHE CLINIQUE ET DU DÉVELOPPEMENT
DÉLÉGATION INTERRÉGIONALE À LA RECHERCHE CLINIQUE D'ÎLE-DE-FRANCE



ISO 9001 UNE DÉMARCHE ORIENTÉE QUALITÉ

P4

Point sur...

Le renouvellement
des Responsables
d'URC
Résultats des appels
à projet ministériels

P14

Regards

Zoom sur une URC:
Unité de Recherche
Clinique pédiatrie
Robert Debré
Le CNRH Ile-de-France

P24

Horizon

Démarche qualité
et certification

P34

Zoom sur

Etude et traçabilité
alternative
La recherche clinique
en matière de médecine
complémentaire
et médecine
traditionnelle chinoise

ISSN : 1269-2956

La Lettre JUN 2011

Bulletin semestriel du Département de la Recherche Clinique et du Développement de l'AP-HP

03 EDITO



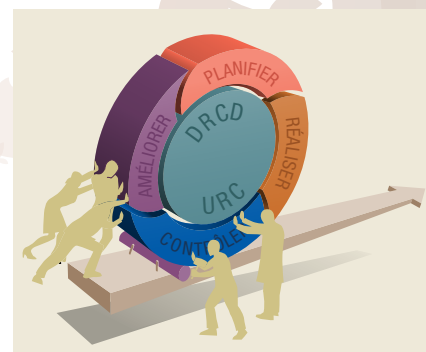
04 UN POINT SUR...

- 4 Labellisation des premiers Départements Hospitalo-Universitaires (DHU)
- 6 Le renouvellement des responsables des Unités de Recherche Clinique de l'AP-HP
- 8 Résultat des appels à projets ministériels 2011
- 10 Les résultats des appels à projets du programme « investissement d'avenir » financés par le grand emprunt
- 12 Point sur la mise en place des comités locaux de la recherche biomédicale et en santé



14 REGARDS

- 14 Recherche en imagerie moléculaire
- 16 Les essais à promotion industrielle : le point de vue d'un pharmacien
- 19 Le Centre de Recherche en Nutrition Humaine d'Ile-de-France (CRN H-IdF)
- 21 Zoom sur une URC : URC Robert Debré



24 HORIZON

- 24 Démarche qualité : Le Département de la Recherche Clinique et du Développement s'oriente vers une démarche ISO 9001
- 30 Politique qualité et démarche ISO 9001 à l'URC de l'Hôpital Européen Georges Pompidou
- 32 Démarche qualité et certification

35 JURIS DRCD

- 35 Importation et exportation d'échantillons biologiques humains à des fins scientifiques : approches juridique et pratique



37 ZOOM SUR

- 37 Etude en « traçabilité alternative de ville »
- 39 La Recherche clinique en matière de « médecine complémentaire » et médecine traditionnelle chinoise
- 40 Publication du mois : Etude insuffisance cardiaque – cardiomyopathie dilatée
- 41 Système d'information et de gestion de la recherche et des essais cliniques (SIGREC) : calcul du score
- 42 Quel consentement pour les recherches en situation d'urgence ?



DHU = Dynamiser l'Hôpital Universitaire !

Le paysage hospitalo-universitaire connaît chaque jour des changements et parfois même des bouleversements. Dans ce contexte, la triple mission de soins, d'enseignement et de recherche de notre centre hospitalier et universitaire doit rester centrale afin de permettre les progrès nécessaires dans le domaine biomédical et d'améliorer la qualité des soins.

En Ile-de-France, l'AP-HP, en partenariat avec les universités et les organismes de recherche, a connu en 2011 de grands succès avec la sélection de trois Instituts Hospitalo-Universitaires (IHU) dans le cadre du programme « investissements d'avenir » financé par le grand emprunt. Par ailleurs, les résultats remarquables de notre recherche clinique, soutenue en particulier par les programmes hospitaliers de recherche clinique (PHRC), ont permis de favoriser le progrès et l'innovation. Enfin, la participation de plus en plus importante de nos équipes aux projets internationaux (en particulier européens) doit être confortée. Ces réussites constituent un signal fort de la qualité et du potentiel extraordinaire de nos structures, et elle incite à poursuivre avec détermination une politique concertée avec les universités et les établissements de recherche.

Depuis plus d'un an, notre volonté commune de soutenir fortement notre triple mission a abouti à des échanges très riches entre l'AP-HP, les sept universités d'Ile-de-France à composante médicale et les organismes de recherche. Ces discussions ont bénéficié des conseils et de l'appui de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de

la santé (Aviesan) et de l'action déterminante du comité de la recherche en matière biomédicale et de santé publique (CRMBSP). Ce dialogue s'enrichit maintenant de l'émergence des comités locaux de la recherche biomédicale et en santé, récemment constitués au sein des sept périmètres hospitalo-universitaires.

Dans ce contexte favorable, le lancement d'un appel d'offres pour la création d'une première vague de Départements Hospitalo-Universitaires (DHU) doit permettre de rendre plus visibles des thématiques clairement identifiées dans nos périmètres hospitalo-universitaires, fédératrices et considérées comme prioritaires et novatrices par l'ensemble des partenaires. La capacité des DHU « de faire bouger les lignes » sur un sujet sera un élément déterminant du choix. La politique des sites hospitalo-universitaires doit ainsi permettre aux DHU d'innover et de transformer.

La recherche hospitalo-universitaire ne s'arrête pas aux IHU et ne se limite évidemment pas non plus aux DHU. Il est clair, à cet égard, que notre réflexion doit favoriser les échanges à tous les niveaux pour structurer une recherche biomédicale et en santé ambitieuse. Les prochaines étapes seront importantes pour que chacun trouve sa place et se sente bien dans un hôpital universitaire dynamique.

« Que chacun trouve sa place et se sente bien dans un hôpital universitaire dynamique »

Pr. Marc HUMBERT

*Vice-président « recherche » du Directoire de l'AP-HP
Président du CRMBSP*

Labellisation des pre miers Départements Hospitalo-Universitaires (DHU)

Lancement de l'appel à projets à la fin du mois de juin 2011

Pr. Serge UZAN : Doyen de la faculté Paris VI (UPMC) / Pr. Marc HUMBERT : vice-président « recherche » du directoire de l'AP-HP / Anne BISAGNI : Directrice du département partenariats et relations extérieures (INSERM) / Christophe Misse : Directeur du Département de la Recherche Clinique et du Développement (AP-HP)

Prévue dans le cadre du plan stratégique 2010 – 2014 de l'AP-HP, la création de départements hospitalo-universitaires (DHU) doit permettre de rénover les relations entre l'hôpital, les universités et les organismes de recherche, dans le respect des identités et des prérogatives de chacune de ces institutions, et selon un modèle très souple. Il s'agit de dynamiser la recherche et d'améliorer la qualité des soins, par une diffusion plus rapide des innovations thérapeutiques.

A l'issue d'un vaste processus de concertation associant les acteurs de l'AP-HP, des universités et des organismes de recherche, notamment dans le cadre du comité de la recherche en matière biomédicale et de santé publique (CRMBSP), un appel à projets en vue de labelliser les premiers DHU devrait être lancé à la fin du mois de juin 2011.

► **Des éléments moteurs de la dynamique hospitalo-universitaire**

Les DHU doivent constituer des éléments moteurs de la dynamique hospitalo-universitaire, créant des synergies nouvelles (ce point est essentiel) et apportant des éléments innovants et transformants à la politique de site.

Les DHU doivent permettre de rendre plus visibles des thématiques clairement identifiées, fédératrices et considérées comme prioritaires et novatrices par l'AP-HP, les universités et organismes de recherche, en matière de recherche, d'enseignement et de soins.

La capacité des DHU, « de faire bouger les lignes » sur un sujet sera un élément déterminant du choix. A cet effet, les DHU associent un ou plusieurs pôles hospitalo-universitaires (PHU) ou éléments de PHU et une ou plusieurs unités mixtes de recherche (UMR), autour d'une thématique précise et visible, portant un projet ambitieux construit conjointement

pour les trois dimensions de soins, d'enseignement et de recherche.

La création des DHU repose sur la conclusion d'une convention de partenariat, permettant notamment une gestion optimale des moyens consacrés au projet. Cette convention définit les modalités d'organisation et de fonctionnement du DHU et permet de traduire les engagements de chacun des partenaires (AP-HP, universités, organismes de recherche). Les DHU ne constituent donc pas des entités juridiques autonomes.

Pour des raisons d'efficacité organisationnelle et d'optimisation des moyens, la structuration d'un DHU au sein d'un périmètre hospitalo-universitaire géographiquement délimité et formé autour d'un même groupe hospitalier (GH) de l'AP-HP, répondant aux nécessités d'une politique de site, est fortement recommandé. Toutefois, certains DHU, nécessitant une organisation transversale fondée sur des programmes communs inter-GH voire interuniversitaires (mais, sauf exception, à l'intérieur d'un même PRES), afin de générer une dynamique forte au bénéfice de quelques grands axes thématiques, pourront être créés.

► **Une expertise indépendante**

Informés des travaux du CRMBSP, instance qui conduit ce programme, les comités locaux de la recherche biomédicale et en santé (CLRBS) devront concourir à faire émerger sur les sept territoires hospitalo-universitaires franciliens les projets réellement transformants et structurants correspondant à l'esprit des DHU. Ils veilleront à ce que les projets déposés remplissent les critères d'éligibilité précisés dans le cadre de l'appel à projets. Ils donneront un avis « local » sur chaque dossier. Une fois déposés, ces projets feront l'objet d'une expertise indépendante (réalisée, pour chaque

projet, par deux à trois experts nationaux et internationaux francophones, sur la base d'une grille de cotation) aboutissant à une proposition de classement.

► **Un label attribué pour cinq ans**

Le CRMBSP examinera chacun des projets et le classement proposé, et il formulera un avis. Cet avis, ainsi que les rapports des experts, seront transmis aux autorités de labellisation, correspondant aux représentants légaux des institutions (Président – directeur général de l'Inserm – Président de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé, Directrice générale de l'AP-HP, Présidents des universités concernées) qui attribueront in fine le label DHU, et signeront la convention de partenariat.

Le label DHU sera attribué pour une durée de cinq ans, renouvelable, à l'issue d'un processus d'évaluation qui devrait être conduit par l'Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (AERES). ■

Principales étapes du calendrier :

- **fin juin 2011** : lancement du premier appel à projets DHU
- **octobre 2011** : transmission des dossiers de candidature
- **octobre à décembre 2011** : expertise des dossiers
- **janvier 2012** : labellisation des premiers DHU, pour une durée de cinq ans

Les 10 principes directeurs gouvernant la création des Départements Hospitalo-Universitaires (DHU)

1. La création de DHU doit permettre de rénover les relations entre l'hôpital, les universités et les organismes de recherche, dans le respect des identités et des prérogatives de chacune de ces institutions, afin de dynamiser la recherche et d'améliorer la qualité des soins, par une diffusion plus rapide des innovations. Ils constituent des éléments moteurs de la dynamique hospitalo-universitaire, créant des synergies nouvelles et apportant des éléments innovants et transformants à la politique de site.
2. Les DHU doivent permettre de rendre plus visibles des thématiques clairement identifiées, fédératrices et considérées comme prioritaires et novatrices par l'ensemble des partenaires : AP-HP, universités et organismes de recherche.
3. Les DHU associent un ou plusieurs pôles cliniques (PHU) de l'hôpital (ou éléments d'un PHU) et une ou plusieurs unités mixtes de recherche (UMR), autour d'une thématique précise, permettant une gestion optimale des moyens.
4. Les DHU se constituent à partir d'une thématique précise, au sein d'un périmètre hospitalo-universitaire bien défini (université, PRES, organisme de recherche, GH de l'AP-HP, pouvant associer d'autres structures hospitalières).
5. Les DHU sont labellisés, pour une durée de cinq ans renouvelable, par les institutions concernées, à la suite d'un appel à projets lancé conjointement par les universités, les organismes de recherche et l'AP-HP. Les institutions concernées se prononcent à la suite de l'avis émis par les comités locaux de la recherche biomédicale et en santé, et par le comité de la recherche en matière biomédicale et de santé publique (CRMBSP).
6. Les projets de DHU sont évalués par des rapporteurs extérieurs, sur la base de critères exigeants dans la triple mission de recherche, d'enseignement et de soins, témoignant de l'expertise reconnue des équipes constitutives et de la qualité des projets.
7. Au vu du point 6, le nombre de DHU est nécessairement limité.
8. Les DHU ne constituent pas des entités juridiques autonomes. La création des DHU repose sur la conclusion d'une convention de partenariat, permettant de traduire les engagements de chacune des parties.
9. Les DHU bénéficient d'une gouvernance non contraignante, ayant essentiellement pour rôle l'animation du projet et le suivi de la convention de partenariat.
10. Les DHU bénéficient de moyens, résultant des engagements de chacune des trois parties (convention de partenariat). Pour la partie hospitalière, ces moyens sont ciblés vers les PHU concernés.

Le renouvellement des responsables des Unités de Recherche Clinique de l'AP-HP

Patrice JAILLON, Président de la Commission d'Expertise Scientifique du Département de la Recherche Clinique et du Développement / Christophe MISSE, Directeur du Département de la Recherche Clinique et du Développement

Depuis la création du Programme Hospitalier de Recherche Clinique en 1994, l'AP-HP est devenue le plus important promoteur d'essais cliniques en France.

Qui dit promotion d'essais cliniques, dit responsabilités pour le promoteur d'assurer le monitoring de ces essais, le recueil des effets indésirables, la qualité et l'authenticité des résultats des essais ainsi que toutes les charges réglementaires (assurance, autorisation...) et financières générées par ces essais. Lorsqu'on voit que l'AP-HP est couramment promoteur de plus de 500 protocoles de recherche clinique, on comprend la nécessité d'une organisation solide, mais en partie déconcentrée sur les hôpitaux de l'AP-HP.

Les Unités de Recherche Clinique (URC) de l'AP-HP ont été créées en 2002 afin de déconcentrer vers les hôpitaux la mise en œuvre de l'aide aux investigateurs cliniciens. L'objectif était de rapprocher les investigateurs, acteurs de la recherche clinique, et les personnes mandatées par l'AP-HP pour les aider à monter et réaliser leurs projets de recherche. Le Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD) est l'organisme central de direction des essais cliniques dont l'AP-HP se porte promoteur. A cet organisme sont rattachées 12 antennes, les URC (une par GH) qui, en tant que représentants locaux du DRCD, assurent pour le DRCD les fonctions d'aide aux investigateurs cliniciens dans les hôpitaux de l'AP-HP.

LES MISSIONS DES URC

Les missions des URC sont complexes dans la mesure où elles doivent répondre à la fois aux besoins des investigateurs (et fréquemment à leur impatience !) ainsi qu'aux demandes du

« siège », le DRCD, de maintenir une cohésion entre les décisions à prendre dans cet ensemble diversifié et divisé en 12 entités.

La première fonction de l'URC est d'aider les investigateurs cliniciens à répondre aux appels d'offres institutionnels. L'URC doit apporter l'aide méthodologique, biostatistique, technique et réglementaire nécessaire pour l'élaboration de projets. Elle doit établir les budgets prévisionnels des projets, étudier leur faisabilité, et concevoir la logistique nécessaire pour les essais. L'URC doit élaborer avec les cliniciens la documentation nécessaire à chaque projet (protocole, cahier d'observation, note d'information des patients) et mettre en place un système d'assurance qualité reposant sur les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) et les Procédures Opératoires Standardisées (POS).

En cours d'essai, le personnel de l'URC assure le monitoring de l'étude, le respect du protocole et des BPC, se porte garant de la transmission exhaustive au promoteur des événements indésirables graves dans les délais réglementaires et gère le budget de l'essai en collaboration avec les directions du GH (DRH, finances) ainsi qu'avec les services du DRCD. A la fin de l'essai, l'URC assurera le recueil complet des données de l'essai et pourra participer, à la demande des investigateurs, à l'analyse statistique des résultats. L'URC veillera également à l'archivage répertorié des documents de l'essai chez les investigateurs et à la publication des résultats de l'essai. A ces fonctions « opérationnelles » de l'URC, il faut ajouter la nécessaire participation à l'animation de la recherche clinique dans le GH, la participation aux travaux du Comité Local de la Recherche Biomédicale et en Santé, le développement des interrelations hôpital-

université-organismes de recherche ainsi que la valorisation des travaux des investigateurs cliniciens.

Enfin, l'URC doit assurer une double mission. D'une part, celle de former les investigateurs et le personnel du GH aux nouveaux standards de la recherche clinique internationale, d'autre part, celle de participer au côté des investigateurs, à la politique de publication scientifique du GH qui sera comptabilisée dans les indicateurs du logiciel SIGAPS.

LES RESPONSABLES D'URC

Au vu de l'extraordinaire diversité des missions des URC, on comprend que le choix des responsables de ces unités soit un choix difficile. Les responsables sont nommés pour des mandats de quatre ans, reconductibles. Les éléments majeurs du cahier des charges et de l'analyse des projets des responsables sont les suivants :

- gouvernance scientifique et place de l'URC dans le GH
- management et gestion de l'URC, gestion des personnels et gestion financière (projet de budget)
- éléments de la démarche qualité de l'URC
- modalités de la coordination entre URC et DRCD
- perspectives locales de développement de l'URC : locaux, actions, projets, partenariats institutionnels et industriels.
- politique de formation des personnels de l'URC
- politique de publication scientifique

Au total, les responsables d'URC doivent être à la fois des scientifiques compétents dans leur domaine, et des « managers » d'équipes et de projets dans la recherche clinique. Ils doivent développer avec les cliniciens de leur GH des relations de confiance afin de montrer que les personnels de l'URC sont là pour



Pr. Patrice Jaillon, Président de la commission d'Expertise Scientifique du DRCD

aider à la réalisation de projets de recherche dans le respect des droits des patients, de l'éthique et des réglementations en vigueur. Ils doivent aussi assurer avec le « siège », le DRCD, des relations harmonieuses et responsables.

LE RENOUVELLEMENT DES RESPONSABLES D'URC

L'AP-HP vient de procéder au renouvellement des responsables des 12 URC pour la période 2011-2014. L'appel d'offre a été lancé en octobre 2010 et les 12 dossiers ont été analysés en janvier 2011. La commission du DRCD a siégé le 9 février 2011 et a proposé à la Direction Générale de l'AP-HP la liste des 12 candidats retenus. Cette nouvelle répartition, une URC par GH, facilitera l'identification des URC et de leurs territoires de compétence ainsi que la lisibilité des activités de recherche clinique à l'AP-HP.

La professionnalisation de la recherche clinique à l'AP-HP, soutenue dans chaque GH par le travail des URC, constitue le meilleur garant du développement de la recherche clinique dans les hôpitaux. Que la recherche soit à promotion institutionnelle ou à promotion industrielle, ce sont les mêmes exigences et les mêmes standards internationaux qui s'appliquent. Les investigateurs français doivent donc adapter leurs pratiques de recherche à ces standards internationaux. Les URC sont là pour aider les investigateurs de l'AP-HP à relever le défi de l'avenir de la recherche clinique. ■

Liste des Unités de Recherche Clinique (URC) du DRCD	
GROUPES HOSPITALIERS	RESPONSABLE
Avicenne-J.Verdier-R.Muret-Bigottini	Pr. Vincent LEVY
Saint-Louis- Lariboisière-Fernand Widal	Pr. Eric VICAUT Pr. Sylvie CHEVRET
Bichat-Beaujon- Charles Richet-Louis Mourier-Bretonneau	Pr. Florence TUBACH
Pitié Salpêtrière - Charles Foix - Jean Rostand	Pr. Alain MALLET
Saint-Antoine-Tenon-Rothschild-A.Trousseau-La Roche Guyon	Pr. Tabassome SIMON
Kremlin-Bicêtre-P.Brousse-A.Béclère	Pr. Laurent BECQUEMONT
H.Mondor-A.Chenevier- E.Roux-Joffre Dupuytren-Georges Clemenceau	Pr. Sylvie BASTUJI-GARIN
Cochin-Hôtel Dieu-St Vincent de Paul-Broca-La Collégiale-La Rochefoucauld	Pr. Jean-Marc TRELUYER
HEGP - Corentin Celton - Vaugirard - Gabriel Pallez	Pr. Gilles CHATELLIER
R.Poincaré-Berck-A.Paré-Ste Perrine-Rossini-Chardon Lagache	Pr. Philippe AEGERTER
Necker	Pr. Jean-Marc TRELUYER
Robert Debré	Pr. Corinne ALBERTI

Résultat des appels à projets ministériels 2011

Les résultats des différents appels à projets lancés par le ministère de la santé (DGOS) confirment l'excellent niveau des projets déposés par l'AP-HP. Les listes exhaustives des projets retenus dans le cadre des appels à projets ministériels sont disponibles sur le site internet du DRCD et de la DIRC Île-de-France : <http://www.rechercheclinique.aphp.fr>

LE PHRC

Le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) permet de financer sur 4 ans des projets de recherche clinique promus par les établissements publics de santé. Au total, 295 investigateurs de la DIRC Île-de-France ont soumis un projet dans le cadre du PHRC national 2011 : 95 projets ont été retenus pour un financement total de 281 M€.

Les projets déposés dans le cadre du PHRC régional ont été sélectionnés par la Commission d'Expertise Scientifique (CES) de la DIRC Île-de-

France. Les thématiques spécifiques du PHRC Régional 2011, permettant de développer la recherche dans les axes décrits dans le volet « Recherche et Innovation » du plan stratégique de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris 2010-2014 sont les suivantes : gériatrie, maladie d'Alzheimer, pédiatrie et adolescence, handicap, dispositif médical, initiation à la recherche clinique, recherche sur la recherche, recherche sur le fonctionnement des services de santé, axe libre. Au total, 127 investigateurs ont soumis un projet dans le cadre du PHRC régional 2011 : 31 projets

(26 projets de recherche clinique et 5 dossiers « Aide à la structuration de la recherche en gériatrie ») ont été retenus pour un financement total de 4 713 K€.

LE STIC

Le Programme de Soutien aux Techniques Innovantes Coûteuses est un programme ministériel de financement de la recherche sous forme d'appel à projets. Il concerne des études médico-économiques multicentriques sur des innovations validées par une étape préalable de recherche clinique (dispositifs médicaux ayant obligatoirement

obtenus le marquage CE), hors médicaments, et présentant un impact potentiel important dans le système de soin hospitalier.

NB : les résultats seront disponibles qu'au mois de septembre 2011.

LE PREQHOS

Le Programme de recherche en qualité hospitalière (PREQHOS) vise à promouvoir la recherche sur la qualité dans les établissements de santé. Quatre projets (sur dix) ont été sélectionnés pour l'AP-HP en 2011 :

- Comportements au bloc opératoire et impact sur le risque d'infection du site opératoire (Projet ARIBO : Attitudes et Risque Infectieux au Bloc Opératoire) – Pr. Jean-Christophe LUCET (Bichat).
- Consultation à huit jours pour diminuer les Hospitalisations chez l'Insuffisant Cardiaque. Etude CHIC - Pr. Guillaume JONDEAU (Bichat).
- Accompagnement des patients diabétiques en difficultés par une équipe de coordination des soins hôpital-ville après un recours à l'hôpital - Pr. Philippe CHANSON (Bicêtre).
- Impact d'une check-list informatisée sur le taux de déprogrammation tardive des patients en chirurgie ambulatoire - Pr. Jean-Pierre BETHOUX (Hôtel Dieu).

La notification des crédits sera faite après juin 2011.

LE PHRIP

118 projets ont été soumis au niveau national, le jury s'est réuni le 27 avril dernier. Le nombre de projets émanant du collège des infirmiers est prédominant. Les résultats de cet appel à projets seront disponibles fin juin.

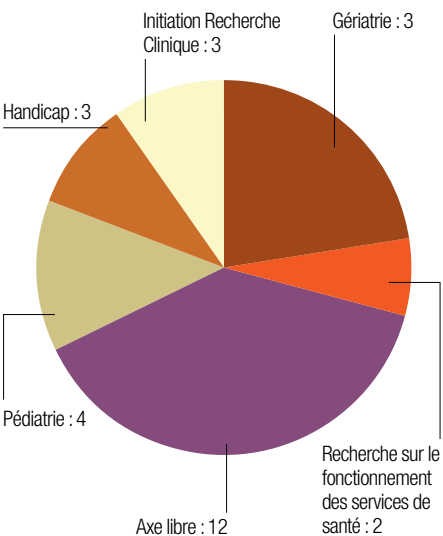
RÉSULTATS CHIFFRÉS DES APPELS À PROJETS MINISTÉRIELS 2011

Les résultats obtenus par la DIRC Île-de-France (disponibles à la date de publication de la Lettre) sont synthétisés dans le tableau ci-après. Le pourcentage du nombre de projets retenus pour la DIRC Île-de-France par rapport au nombre global de projets financés sur toute la France est indiqué pour chaque appel à projets et représentent près de 4 % des projets retenus sur le plan national.

Au total, au niveau de la DIRC Île-de-France, 144 projets de recherche sont financés en 2011, pour un montant total de 37,5 M€.

	DIRC Ile-de-France		national	DIRC IDF/ national (nombre de projets retenus)
	projets retenus	total financement	projets retenus	%
PHRC National hors Cancer	74	23 200 000 €	172	43 %
PHRC National Cancer	21	7 800 000 €	62	34 %
PHRC Régional	31	4 713 000 €	sans objet	sans objet
PHRIP	Les résultats seront disponibles à partir du mois de juin sur le site internet			
PREQHOS	4	ND	10	40 %
Recherche clinique translationnelle DGOS - Inserm	6	600 000 €	21	29 %
Recherche clinique translationnelle DGOS - INCa	5	746 000 €	12	42 %
STIC hors Cancer	Résultats en septembre 2011	ND	ND	ND
STIC Cancer	3 (AP-HP = 0)	461 000 €	4	75 %
Total	144	37 520 000 €	281	

PHRC RÉGIONAL 2011 : RÉPARTITION DES PROJETS RETENUS PAR THÉMATIQUE



Aide à la structuration de la recherche en gériatrie

Dans le cadre de l'axe « gériatrie » du PHRC Régional 2011, 5 dossiers d'« Aide à la structuration de la recherche en gériatrie » ont été financés à hauteur de 738 K€ afin de financer des postes spécifiquement dédiés au développement de la recherche dans cette discipline :

Florence TUBACH	URC Paris Nord	Bichat-Claude Bernard	138 000 €
Anne-Sophie RIGAUD	Gérontologie 2	Broca	90 000 €
Joël BELMIN	Gériatrie	Charles Foix	180 000 €
Elena PAILLAUD	Médecine Interne et Gériatrie	GH Albert Chenevier-Henri Mondor	150 000 €
Laurent LECHOWSKI	Médecine Gériatrique 2	Sainte-Perine - Rossini - Chardon-Lagache	180 000 €

Les programmes ministériels devraient être reconduits en 2012.

Les informations relatives au PHRC, PREQHOS, PHRIP et Recherche translationnelle 2012 (instructions ministérielles, documents à compléter, modalités de transmission des documents, calendrier et résultats) seront mises en ligne sur le site de la DIRC Île-de-France (<http://www.rechercheclinique.aphp.fr>).

Pôle appels à projets

DIRC Île-de-France

Département de la Recherche Clinique et du Développement

Contacts :

François Bassompierre (PHRIP)
francois.bassompierre@sls.aphp.fr
Tél. : 01 44 84 17 28
Caroline Fisch (PHRC)
caroline.fisch@sls.aphp.fr
Tél. : 01 44 84 17 62
Jean-Charles Wintrebert (STIC PREQHOS)
jean-charles.wintrebert@sls.aphp.fr
Tél. : 01 40 27 46 20

Les résultats des appels à projets du programme « investissements d'avenir » financés par le grand emprunt

 Anne-Florence Fay, Responsable adjointe OTT & PI (DRCD)

CONTEXTE

La loi de finances rectificative n° 2010-237 du 9 mars 2010 prévoit l'ouverture de 34,6 milliards d'euros de crédits supplémentaires au sein des comptes budgétaires de l'Etat pour financer des « investissements d'avenir » dans le cadre du « grand emprunt national ». L'Agence nationale de la recherche (ANR) a lancé au cours de l'été 2010 les appels à projets préparés par le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche. Des jurys internationaux indépendants ont été constitués pour évaluer les projets. En s'appuyant sur les recommandations des jurys, le Commissaire général à l'investissement sélectionne les projets en veillant à leurs retombées socio-économiques. Le Conseil de surveillance du Grand Emprunt assurera le contrôle de la mise en œuvre des projets.

PORTEURS DE PROJETS

Les projets étaient portés par un établissement d'enseignement supérieur et de recherche, un organisme, une fondation de coopération scientifique ou un groupe d'établissements doté de la personnalité juridique. Les porteurs pouvaient s'associer dans un consortium avec des partenaires de même nature ou des entreprises. Les appels à projets « Santé et Biotechnologies », « Equipements d'excellence », « Instituts Hospitalo-universitaires », « Instituts de Recherche Technologiques », « Initiatives d'excellence » ciblaient les CHU comme potentiels partenaires principaux des porteurs de projets.

PARTICIPATION DE L'AP-HP

Un certain nombre de projets ont impliqué naturellement l'AP-HP de par la participation de

personnels ou l'utilisation de moyens (plateformes, locaux, matériels, expertises). En particulier, l'AP-HP était partenaire de 7 projets d'instituts Hospitalo-Universitaires, d'un des deux projets franciliens de société d'accélération du transfert de technologie et du projet d'IRT porté par le pôle de compétitivité Medicen. D'autre part, plusieurs projets portés par les universités conformément au texte appels à projets ont été déposés aux programmes Labex, Equipex, Cohortes, Infrastructures. Des équipes de l'AP-HP y étaient associées. Pour compléter et consolider sa connaissance des projets, le DRCD a créé un guichet unique « Investissements d'avenir » au sein de l'OTT&PI (Office du Transfert de Technologie et des Partenariats Industriels).

RÉSULTATS DES APPELS À PROJETS

► Equipements d'excellence (« Equipex »)

Six projets ont été retenus au niveau national dans le domaine de la santé. L'AP-HP est impliquée dans 3 d'entre eux :

- **Paris-en-resonance** porte sur l'amélioration des techniques de résonance magnétique nucléaire pour étudier les interactions moléculaires.
- **PERINAT** propose de réaliser des collections biologiques originales relatives à la périnatalité.
- **FlowCytech** a pour but d'étendre les activités de la plateforme existante sur le site Immunovirologie du CEA par un plateau de cytométrie de masse.

► Cohortes

10 projets ont été retenus et l'AP-HP est impliquée dans 6 d'entre eux :

- **Coblance** porte sur le suivi de 2 000 patients atteints de cancer de la vessie.
- **Hope-Epi** vise à mutualiser les efforts de collecte de données et de validation d'informations et d'événements de santé sur les cancers de l'enfant.
- **PsyCOH** a pour but de suivre sur 10 ans une cohorte de 2000 patients jeunes, atteints de 3 maladies psychiatriques majeures (schizophrénie, psychose maniaco-dépressive et syndrome d'Asperger).
- **Radico** porte sur des cohortes de patients atteints de maladies rares.
- **Cryostem** a pour objectif de caractériser la maladie du greffon contre l'hôte.
- **OFSEP** vise à consolider et développer la cohorte française de patients porteurs de sclérose en plaque (SEP).

► Infrastructures et démonstrateurs

Au niveau national, 9 projets d'infrastructures, dont 8 concernent la santé (de la recherche fondamentale à la recherche clinique) et 2 projets de démonstrateur préindustriel, dont un en santé, ont été retenus par les jurys internationaux. L'AP-HP est impliquée dans 2 d'entre eux :

- **Biobanques** vise à intégrer à l'échelon national les capacités de recueil et de stockage des échantillons biologiques d'origine humaine et les collections microbiennes. L'AP-HP est impliquée dans ce projet par l'intermédiaire des CRB et biobanques.
- **F-CRIN** représente la composante nationale de l'infrastructure européenne ECRIN, destinée à renforcer la compétitivité de la recherche clinique française dans l'initiation et la conduite de grands essais cliniques multinationaux. L'AP-HP est impliquée dans ce projet par l'intermédiaire des CIC (Centres d'Investigation Cliniques).

► Laboratoires d'excellence (« Labex »)

100 projets ont été retenus au niveau national dont 24 dans le domaine « biologie-santé ». L'AP-HP est impliquée dans 8 d'entre eux :

- **IBEID** a pour but de créer à Paris un centre de biologie intégrative des maladies infectieuses émergentes.
- **VRI** a pour objectif la création d'un centre et d'un réseau de recherche entièrement dédiés au développement de vaccins efficaces contre le VIH et le VHC.
- **ImmunoOnco** étudie les réactions immunitaires dans la destruction des tumeurs induites par les agents de chimiothérapie ou autres thérapies, comme les thérapies ciblées.
- **Inflamed** a pour objectif de créer un Institut de recherche sur les maladies inflammatoires touchant différents organes (rein, foie, pancréas, poumons...).
- **LERMIT** porte sur les mécanismes moléculaires responsables de nouvelles cibles thérapeutiques, la conception et le développement de nouveaux médicaments et stratégies thérapeutiques.
- **GENMED** a pour objectif de mettre à niveau une plateforme de génomique pour développer de nouvelles technologies et méthodologies pour la génomique à grande échelle et les appliquer à l'étude génomique des pathologies humaines.
- **MILIEU INTERIEUR** porte sur le contrôle génétique et environnemental de la variabilité de la réponse du système immunitaire.
- **REVIVE** a pour objectif de comprendre la biologie des cellules souches, leur implication pathologique, leur potentiel dans la réparation des tissus et organes et le vieillissement.

► Instituts Hospitalo-Universitaires (IHU)

Six projets ont été retenus au niveau national dont 3 à l'AP-HP :

- l'IHU **maladies génétiques (Imagine)** à Necker
- l'IHU **Neurosciences** à la Pitié Salpêtrière
- l'IHU **cardiologie-métabolisme et nutrition (ICAN)** à la Pitié Salpêtrière.

Par ailleurs, l'**Institut Saint-Louis** à l'hôpital Saint-Louis et Handicap médical excellence (**Handi-MedEx**) à l'hôpital Raymond-Poincaré ont été sélectionnés au titre des projets « Prometteurs », portant des axes de recherche spécifiques.

► Sociétés d'accélération du transfert de technologie (« SATT »)

Cinq projets ont été retenus au niveau national dont les 2 projets franciliens (Lutech et Ile-de-France Innov).

L'AP-HP est partenaire du projet **Ile-de-France Innov** porté par le PRES Sorbonne Paris Cité.

► Instituts de recherche technologique (IRT)

L'appel à projets IRT a été cloturé fin janvier 2011 et les résultats devraient être connus dans les mois à venir. L'AP-HP est partenaire du projet porté par le pôle Ile-de-France Medicen, « technologie de la santé ».

PROBLÉMATIQUE

L'OTT&PI est en charge de la mise en place des conventions de fonctionnement et notamment de la négociation des conditions de valorisation des résultats issus de ces projets. Des entités juridiques vont être créées pour servir de support de gestion et de valorisation aux projets (IHU, SATT, IRT), afin de gérer les financements attribués dans le cadre du grand emprunt.

Des discussions devront être menées à bien avec nos partenaires afin d'aboutir à un modèle économique pérenne et à des procédures garantissant la valorisation des apports de chacun. ■

Guichet unique OTT&PI/ DRCD/ DPM

investissement.avenir@sls.aphp.fr

Pour en savoir plus : <http://investissement-avenir.gouvernement.fr/>
<http://rechercheclinique.aphp.fr>

Point sur la mise en place des comités locaux de la recherche biomédicale et en santé

Sur le modèle du comité de la recherche en matière biomédicale et de santé publique (CRMBSP) et conformément aux orientations du plan stratégique 2010 – 2014 de l'AP-HP, des comités locaux de la recherche biomédicale et en santé (CLRBS) devaient être mis en place, à la fin du mois d'avril 2011, au sein des sept périmètres hospitalo-universitaires

(voir *La Lettre* du Département de la Recherche Clinique et du Développement, décembre 2010). À la fin du mois de mai, cinq CLRBS ont été créés (tableaux) : la composition des CLRBS associés, respectivement, à l'université Paris 13 et à l'université Versailles – Saint-Quentin-en-Yvelines est en cours de finalisation.

Seul le CLRBS associé à l'université Paris 11 a élu son président. Les présidents des autres CLRBS seront élus au cours des premières réunions prévues dans le courant du mois de mai et siègeront, à titre consultatif, au sein du CRMBSP, à compter de la prochaine réunion (30 juin 2011). ■

Comité local de la recherche biomédicale et en santé

Université Paris Sud 11
Président: Pr. Jacques YOUNG
MEMBRES QUALIFIES
Représentants des établissements de santé
Pr. Laurent BECQUEMONT - Responsable URC Paris Sud
Pr. Brigitte DEBUIRE - Service de Biochimie - Paul Brousse
Dr. Pierre TISSIERES - Réanimation pédiatrique et néonatale - Bicêtre
Pr. Gabriel PERLEMUTER - Service Hépatogastro-entérologie - Antoine Béchère
Représentants de l'Université Paris Sud 11
Pr. Jacques YOUNG – Service Endocrinologie - Bicêtre
Pr. Jean-Charles SORIA - Institut Gustave Roussy
Pr. Jean-Charles DUCLOS-VALLEE - Pôle Foie Cancer - CHB - Paul Brousse
Dr. Christian POUS - Service Biochimie - Hormonologie - Antoine Béchère
Représentants des organismes de recherche
Pr. Anne-Lise BENNACEUR - Service Hématologie biologique - Paul Brousse
Pr. Marc TARDIEU - Service Neurologie pédiatrique - Bicêtre
Mme Francine KAUFFMANN - Inserm U 1018
MEMBRES INVITES PERMANENTS
Mme Christine WELTY - Directrice du GH BCT - PBR - ABC*
Mme Florence FAVREL FEUILLADE - Directrice du site Bicêtre, directrice des finances, du contrôle de gestion et de la recherche clinique du GH

* BCT : Bicêtre
PBR : Paul Brousse
ABC : Antoine Béchère

Université Paris Descartes - Paris 5
MEMBRES QUALIFIES
Représentants des établissements de santé
Pr. Alain FISCHER – GH Necker
Pr. Gilles CHATELIER – GH HEGP - Corentin Celton-Vaugirard (URC)
Pr. Loïc GUILLEVIN – GH Broca - Cochin-Hôtel Dieu
Pr. Jean-Marc TRELUYER - GH Broca - Cochin-Hôtel Dieu (URC)
Représentants de l'Université Paris 5
Pr. Philippe MENASCHE – Faculté de médecine Paris Descartes - HEGP
Pr. François GOLWASSER - Faculté de médecine Paris Descartes - Cochin
Pr. Philippe LESCLOUS - Faculté de médecine Paris Descartes – Charles Foix
Pr. Pascale GAUSSEM – Faculté de pharmacie - HEGP
Représentants des organismes de recherche
M. Olivier COURAUD – U 1016
M. Stanislas LYONNET – U 781
M. Alain TEDGUI – U 970
Mme Anne LEHUEU – U 986
Université Pierre et Marie Curie – Paris 6
MEMBRES QUALIFIES
Représentants des établissements de santé
Pr. Véronique LEBLOND - Service Hématologie clinique - Pitié-Salpêtrière
Pr. Thomas SIMILOWSKI - Service Pneumologie et réanimation médicale - Pitié-Salpêtrière
Pr. Françoise DENOYELLE - Service ORL pédiatrique et chirurgie cervico-faciale - Trousseau
Pr. Paul COPPO - Département Hématologie clinique et thérapie cellulaire - Saint Antoine

Représentants de l'Université Paris 6

Pr. Karine CLEMENT - Service Nutrition - Pitié-Salpêtrière
Pr. Stéphane HATEM - Institut de Cardiologie - Pitié-Salpêtrière
Pr. Jacqueline CAPEAU - Service Biochimie et hormonologie - Tenon
Pr. Olivier ROSMORDUC - Service Hépatogastro-entérologie - Saint Antoine

Représentants des organismes de recherche

Mme Dominique COSTAGLIOLA - Inserm U 943
Pr. Bertrand FONTAINE - Inserm U 975 et Fédération de Neurologie 4 - Pitié-Salpêtrière
Pr. Serge AMSELEM - Inserm U 933 et Service Génétique et embryologie médicales - Trousseau
Pr. Pierre RONCO - Inserm U 702 et Service Médecine interne - Saint Antoine et Service Néphrologie et dialyses - Tenon

MEMBRES INVITES PERMANENTS

Pr. Philippe THOUMIE - Service Rééducation neuro-orthopédique - Rothschild

Pr. José-Alain SAHEL - Institut de la vision

Pr. Tabassome SIMON - Responsable URC Est

Université Paris Diderot - Paris 7

MEMBRES QUALIFIES

Représentants des établissements de santé et de l'université Paris Diderot

Pr. Martine BAGOT - Service Dermatologie 1 - Saint Louis
Pr. Didier HANNOUCHE - Service Chirurgie orthopédique et traumatologique - Lariboisière
Pr. Elisabeth TOURNIER-LASSERVE - UF Génétique des affections vasculaires - Lariboisière
Dr. Jean-Marc SABATE - Service Hépatogastro-entérologie - Louis Mourier

Pr. Gabriel STEG - Département Cardiologie - Bichat

Pr. Bruno FANTIN - Service Médecine interne - Beaujon

Pr. Abdellatif TAZI - Service Pneumologie - Saint Louis

Pr. Olivier BAUD - Service Néonatalogie - Robert Debré

Pr. Christine CLERICI – Service Physiologie – Explorations fonctionnelles - Bichat

Pr. François SIGAUX - IUH

Représentants des organismes de recherche

Pr. Corinne ALBERTI - CIC-EC – URC - Robert Debré
Pr. Antoine TOUBERT - Inserm U 940 et Service Immunologie et histocompatibilité - Saint Louis

M. Renato MONTEIRO - Inserm U 699

M. Richard MOREAU - Inserm U 773

MEMBRES INVITES PERMANENTS

Pr. Benoît SCHLEMMER - Doyen UFR médecine

Mme Laurence LOMME - Délégué régionale INSERM

Pr. Bruno CRESTANI - Service Pneumologie A - Bichat

M. Vincent BERGER – Président Université Paris Diderot

Pr. Béatrice CRICKX – Présidente CCM - Bichat

Pr. Hugues de THE – Service Biochimie – Saint Louis - IUH
M. Philippe SUDREAU – Directeur du GH Saint Louis – Lariboisière – Fernand Widal

Pr. Laurent MANDELBROT – Président CCM – Louis Mourier

M. Christophe KASSEL – Directeur de Bichat

Pr. Marie-Christine MOUREN – Présidente CCM – Robert Debré

M. Philippe RUSNIEWSKI – Président CCM - Beaujon

Mme Christine GIRIER-DIEBOLT – Directrice du GH Robert Debré

Pr. Rémy NIZARD – Président CCM – Lariboisière -Fernand Widal

M. Christian NICOLAS – Directeur en charge de la recherche – GH Saint Louis - Lariboisière – Fernand Widal

Pr. Thierry VAN DEN ABBEELE – Vice-président CCM – Robert Debré

Université Paris Est Créteil Val-de-Marne

MEMBRES QUALIFIES

Représentants des établissements de santé

Pr. Sylvie BASTUJI GARIN - Service Santé Publique – URC – GH Henri Mondor - Albert Chenevier – Emile Roux – Joffre Dupuytren – Georges Clémenceau

Pr. Eléna PAILLAUD - DHU Médecine interne et gériatrie - Albert Chenevier

Pr. Stéphane PALFI - Service Neurochirurgie - Henri Mondor

Pr. Jean-Michel PAVLOTSKY

Représentants de l'Université Paris Est Créteil Val-de-Marne

M. Georges GUELLAEN - Inserm U 955

Pr. Marion LEBOYER - DHU Psychiatrie - Albert Chenevier

Pr. Olivier MONTAGNE - UF Médecine gériatrique aiguë et CIC-P - Henri Mondor

Pr. Pierre WOLKENSTEIN - Service Dermatologie - Henri Mondor

Représentants des organismes de recherche

Pr. Serge ADNOT - Inserm U 955 et Service Physiologie - explorations fonctionnelles - Henri Mondor

Pr. Yves LEVY - Inserm U 955 et Service Immunologie clinique - Henri Mondor

Mme Sophie LOTERSZTAJN - Inserm U 955

Pr. Romain GHERARDI - Inserm U 955 et Service Histologie - embryologie - Henri Mondor

MEMBRES INVITES PERMANENTS

Pr. Philippe THOUMIE - Service Rééducation neuro-orthopédique - Rothschild

Pr. José-Alain SAHEL - Institut de la vision

Pr. Tabassome SIMON - Responsable URC Est

Recherche en imagerie moléculaire

L'effet fédérateur du Cyclotron à l'APHP

Florence Lalardrie, Direction de la Politique Médicale / Vadim Tsoupko, Direction de la Politique Médicale - Département de la Recherche Clinique et du Développement, plateforme cyclotron

Cinq ans se sont écoulés depuis le lancement, en 2006, du projet de Cyclotron à l'AP-HP, ce qui nous donne l'occasion de faire le point sur les premières retombées de cette aventure et sur les perspectives qu'elle offre à la recherche clinique institutionnelle en imagerie moléculaire à plus long terme.

En milieu des années 2000, l'objectif principal formulé pour ce projet était la création, à Paris, d'une première installation de cyclotron par un partenaire industriel, assurant, à long terme, la sécurité d'approvisionnement des établissements de santé parisiens en radiotraceurs pour imagerie moléculaire TEP. Dans un second temps, cette plateforme devait permettre la création d'un laboratoire de recherche à côté de l'installation industrielle afin de favoriser la recherche académique ainsi que le développement de la recherche clinique institutionnelle notamment par la mise au point et la diffusion, auprès des équipes scientifiques, de nouveaux radiotraceurs, jusqu'alors indisponibles.

La double mise en concurrence des partenaires industriels potentiels et des sites hospitaliers pour accueillir le premier cyclotron parisien a abouti, à la fin de l'année 2006, au choix du site de l'Hôpital Saint Louis et de la société CIS bio international (devenue depuis groupe industriel IBA). Après une étape préparatoire et une année de chantier, le site de production industriel du cyclotron, situé sur 2 niveaux souterrains à côté du bâtiment de l'IUH sur le site de Saint Louis, a été inauguré à la fin de l'année 2009. L'activité industrielle de production et de distributions du FDG (radiotraceur d'imagerie sous AMM largement utilisé en oncologie) a débuté en juillet 2010 après les étapes de qualification et d'agrément du site par l'AFSSAPS.

En parallèle du volet industriel du projet, un consortium de partenaires institutionnels s'est mis en place avec l'objectif de créer une unité de recherche. L'association des acteurs dotés d'un important potentiel dans les domaines de l'imagerie médicale clinique (AP-HP) et de l'imagerie pré-clinique (Institut Universitaire d'Hématologie – Université Paris-Diderot, Faculté de Pharmacie – Université Paris-Descartes) a donné naissance en 2010 à l'Unité Claude Kellershohn associée au Cyclotron à l'AP-HP.

Selon le projet d'aménagement en cours, financé par l'INCa, le Conseil Régional d'Ile-de-France et par le partenaire industriel IBA, cette unité accueillera, à partir de 2012, sur une surface de 200 m², un laboratoire d'imagerie du petit animal, équipé d'un outil micro-TEP/CT, et un laboratoire de radiopharmacie. Ce dernier, relié au cyclotron et intégré à la Pharmacie à Usage Intérieur de l'hôpital, constituera une source mutualisée de préparations radiopharmaceutiques expérimentales à usage humain, accessibles aux équipes de recherche clinique en imagerie de l'Assistance Publique. La validation pré-clinique de certains de ces produits expérimentaux pourra être effectuée au sein du laboratoire d'imagerie de l'unité. La démarche de création d'une source mutualisée des produits radiopharmaceutiques expérimentaux, accessibles aux équipes de recherche parisiennes, constitue donc un

deuxième objectif à moyen – long terme du projet de Cyclotron à l'AP-HP. Cet objectif est justifié par la difficulté de préparation et de diffusion de ces molécules à « vie » très courte et est motivé par l'exigence incontournable de diversification des outils disponibles pour l'imagerie moléculaire, particulièrement dans le domaine de la cancérologie, après le succès reconnu du radiotraceur FDG dans les années 2000.

Le succès de cette démarche collective sous-entend une sélection rigoureuse des axes de recherche biomédicale à poursuivre, susceptibles de fédérer, autour de chaque molécule expérimentale proposée, un nombre suffisant d'équipes médicales pour l'élaboration d'un projet de recherche clinique multicentrique de qualité. Ce dernier point conditionne l'obtention des financements pour ces projets de recherche hospitalière (programmes PHRC et autres) et, par ce biais, détermine la faisabilité de la mise au point et de la validation pré-clinique des produits expérimentaux à usage humain.

Dans cette perspective, l'effort de consultation et de fédération des équipes de recherche clinique a commencé dès 2009 avec la mise en place de groupes de réflexion thématiques spécialisés. Dans ce cadre, un certain nombre de besoins en termes de nouveaux produits radiopharmaceutiques ont été identifiés dans les domaines de la cancérologie-hématologie,

de la cardiologie, de la neurologie, de la psychiatrie et de l'addictologie. Le soutien et l'implication du partenaire industriel du projet ont permis d'engager, dès 2010, la démarche de mise à disposition de nouveaux radiotraceurs pour l'activité de recherche clinique. Un appel à projets portant sur l'usage de 4 nouveaux radiotraceurs (marqueurs de l'apoptose cellulaire, de la prolifération cellulaire, de l'hypoxie tissulaire et du turn-over des lipides) a été lancé au sein de la communauté

médicale de l'AP-HP en juillet 2010. Vingt-cinq projets ont été élaborés et discutés dans le cadre de cet appel à projets en septembre 2010. Un travail de regroupement thématique de ces projets afin de favoriser les études cliniques multicentriques a permis le dépôt de 7 lettres d'intention dans le cadre du programme PHRC 2011, représentant l'ensemble des établissements de l'AP-HP disposant de cameras TEP. Cinq de ces projets ont reçu l'avis favorable à l'étape de pré-sélection

et participent actuellement au concours pour le financement des projets PHRC 2011.

Cette première « campagne » apparaît comme un début prometteur dans le processus de la mise en place d'une source mutualisée de radiotraceurs expérimentaux pour imagerie moléculaire à l'AP-HP. ■

Le site internet du DRCD et de la DIRC Ile-de-France certifié HONCode

Hélène Gilardi, directrice adjointe du DRCD / Jean-Charles Wintrebert, Webmaster / Catherine Passée-Coutrin, assistante communication

► Le site <http://rechercheclinique.aphp.fr/> a obtenu le 28 février 2011 son certificat de conformité au code de bonne conduite pour les sites web de santé de la fondation Health On the Net¹. Celle-ci certifie que le site respecte les huit principes éthiques suivants :



1. **Autorité** (Indiquer la qualification des rédacteurs)
 2. **Complémentarité** (Compléter et non remplacer la relation patient-médecin)
 3. **Confidentialité** (Préserver la confidentialité des informations personnelles soumises par les visiteurs du site)
 4. **Attribution** (Citer la/les source(s) des informations publiées et dater les pages de santé)
 5. **Justification** (Justifier toute affirmation sur les bienfaits ou les inconvénients de produits ou traitements)
 6. **Professionnalisme** (Rendre l'information la plus accessible possible, identifier le webmestre, et fournir une adresse de contact)
 7. **Transparence du financement** (Présenter les sources de financements)
 8. **Honnêteté dans la publicité et la politique éditoriale** (Séparer la politique publicitaire de la politique éditoriale)
- Ce certificat est à renouveler tous les ans.



Plus d'informations sur le site de la fondation HON : <http://www.hon.ch/>

► Statistiques

Cinq mois après son lancement, le site internet du DRCD et de la DIRC Ile-de-France est consulté chaque mois par environ 10 000 visiteurs uniques. Le décollage a eu lieu en janvier 2011 avec pour la première fois la mise à disposition des informations et documents afférents aux appels à projets ministériels (PHRC, STIC, PREQHOS, PHRIIP, etc.) uniquement sur internet. Ce processus, qui préfigure la dématérialisation totale des appels à projets (diffusion, saisie, expertise, transmission en ligne), a permis d'éviter l'envoi en masse de documents en pièces jointes ainsi que des documents papier.

► Sites internet des URC

L'URC du GH STARTT (St Antoine - Rothschild - Tenon – Trousseau) inaugure le lancement de la mise à disposition aux URC de la coquille internet institutionnelle, respectueuse des standards de l'AP-HP. Un recensement des besoins est en cours afin de proposer ensuite aux autres URC l'outil le mieux adapté à leurs demandes. N'hésitez pas à envoyer vos suggestions à jean-charles.wintrebert@sls.aphp.fr

(1) La fondation Health On the Net (HON), organisation non gouvernementale, effectue l'activité de certification des sites de santé depuis 1996. HON est l'organisme de certification accrédité par la Haute Autorité de Santé (HAS) en novembre 2007 pour certifier les sites de santé en France.

Les essais à promotion industrielle : le point de vue d'un pharmacien

Propos recueillis par Stéphane Pilate, Responsable du Guichet Industriel-DRCD

Corinne Guerin, Pharmacien Adjoint.

Corinne Guerin, Pharmacien Adjoint, est responsable du secteur Essais Cliniques de la pharmacie de l'Hôpital Cochin. Elle nous décrit son activité.

Pouvez-vous tout d'abord nous décrire l'activité de votre secteur ?

« Nous gérons plus de 300 essais cliniques pour lesquels une mise en place a été faite, dont 60 % à promotion industrielle. 250 sont actifs (produits arrivés à la pharmacie, période d'inclusion en cours), 200 ont déjà eu au moins une inclusion. Une vingtaine d'essais portent sur des Dispositifs Médicaux (DM), leur part étant croissante du fait de l'évolution de la réglementation élargissant le périmètre des essais cliniques sur les DM chez l'homme. Les préparations de chimiothérapies dans le cadre des essais cliniques sont réalisées à l'UCPC (Unité Centrale de Préparation des Chimiothérapies), leur gestion restant sous notre responsabilité. Les autres préparations rendues nécessaires par les essais sont réalisées sous hotte à flux par l'équipe des Essais Cliniques.

L'accueil des patients fait partie intégrante de notre activité ; les trois quarts des essais concernent des patients ambulatoires. L'échange avec le patient lors de la dispensation des médicaments de l'essai confère une dimension particulière à notre travail.

L'équipe a été renforcée grâce au financement d'un poste de Praticien Attaché temps plein par le CENGEPs (Centre National de Gestion des Essais de Produits de Santé). Cela constitue une véritable bouffée d'oxygène dans la gestion de notre activité. Ce renfort nous permet d'assurer

notre engagement qualité d'une façon plus confortable. Ma collègue assure mon "backup" lorsque je suis absente, la permanence pharmaceutique est assurée. »

Quel est le rôle de la pharmacie dans le cadre des essais cliniques industriels ?

« Les promoteurs attendent de la pharmacie qu'elle garantisse la sécurité de leurs produits (traçabilité totale, inventaire exact en fin d'essai, respect des conditions de stockage).

La pharmacie est incontournable mais ne doit pas être bloquante. Les promoteurs peuvent fuir un établissement si la pharmacie est une gêne ou si elle ne présente pas toutes les conditions requises à la sécurité des produits de l'essai. A l'opposé, la pharmacie ne peut pas refuser de participer à un essai clinique, sauf si un équipement indispensable est manquant.

L'intervention des pharmaciens dans les essais cliniques est un gage de qualité et de rigueur dans la gestion des produits conformément aux guidelines émises par les ICH (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use). Nous avons travaillé notre système d'assurance qualité sous l'influence des promoteurs anglo-saxons et des audits d'organismes tels que la FDA (Food and Drug Administration). Ils nous ont permis de

progresser et de valider l'organisation et les procédures mises en place. »

Quelles sont les principales contraintes auxquelles vous devez faire face ?

« Notre problème majeur est la gestion de l'agenda. Nous devons gérer la pression des demandes de rendez-vous, de visites de suivi, d'audits... La pharmacie est de plus en plus sollicitée très en amont de la mise en place des études. Cette anticipation est pour nous une contrainte au regard du turn-over des essais. Nos interlocuteurs veulent avoir une évaluation des surcoûts le plus tôt possible alors que le protocole peut encore évoluer. Cela nous oblige souvent à retravailler sur le dossier lorsque la mise en place se précise. Cela est par contre utile lorsque l'essai nécessite une préparation, des étiquetages, l'achat par le promoteur de dispositifs d'administration particuliers, ou encore pour obtenir des autorisations préalables. »

Comment s'organise votre travail avec les promoteurs industriels et les CRO (Contract Research Organization) ?

« Nous sommes de moins en moins en contact direct avec les industriels, plutôt avec les CRO. Nous avons affaire à de multiples intervenants

Le secteur Essais Cliniques de la pharmacie de Cochin : Isabelle Trinh (Interne), Nora Abbas (Praticien Attaché), Corinne Guerin (Praticien Hospitalier)



sur une même étude, parfois avec un défaut de continuité, sans parler du turn-over de personnel au sein de ces sociétés. Certaines CRO sont impliquées au sein du laboratoire promoteur, elles ont un « esprit maison », et nous travaillons dans la continuité. Nous pouvons suivre ensemble le développement complet d'un médicament au travers de plusieurs essais et faire remonter les problèmes rencontrés. D'autres interviennent de façon ponctuelle et totalement externalisée, ont leur propre façon de travailler qui s'ajoute à celle du sponsor, les contraintes s'additionnant avec de plus en plus de rigidité. Nous assistons au développement de nouvelles démarches comme la démultiplication des visites de présélection, de sélection, de fermeture, de clôture... également de qualification pour chaque essai. Nos partenaires veulent vérifier de nombreux prérequis dont la plupart sont axés sur la sécurité des produits. Ces visites se répètent pour chaque essai, avec les mêmes items. Le paroxysme est atteint lorsqu'est vérifiée systématiquement, avec des quizz standar-

disés, la maîtrise des BPC (Bonnes Pratiques Cliniques) par les pharmaciens. Nous espérons qu'un système « d'accréditation aux BPC » puisse être créé pour les pharmacies hospitalières, avec une durée de validité de plusieurs années reconnue afin d'éviter d'être envahis par la répétition de ces démarches. »

Comment s'organise votre collaboration avec les investigateurs et avec la direction de l'établissement ?

« Nous avons à cœur de montrer aux investigateurs que nous sommes à leur écoute et que notre rôle est de les accompagner. Les relations directes avec les médecins permettent d'améliorer la gestion des essais, notamment lors des mises en place communes, et sont structurantes en matière de traçabilité et de sécurité. Cela contribue à faire reconnaître notre travail. Accueillir leurs patients inclus dans un essai, leur remettre les médicaments, mais aussi les conseiller, répondre à leurs questions, ou les

aider à "tenir" en les encourageant, font partie intégrante de notre rôle de dispensateur des médicaments expérimentaux. Nous répercutons vers l'équipe de l'investigateur toute information importante provenant d'un patient (inobservance, effet indésirable...).

Nous collaborons avec les Correspondants Recherche Clinique de notre établissement (Martine Demarthon, Nadia Ghazani) qui sont facilitateurs dans l'élaboration des surcoûts. Malgré leur aide et l'existence de la grille nationale d'évaluation du CENGEPs, le délai de 15 jours pour établir les surcoûts des essais à promotion industrielle est difficile à tenir. Il nous est également difficile de suivre dans des délais raisonnables les surcoûts réels à facturer en fin d'étude.

Nous devons nous renforcer sur les aspects administratifs et logistiques : nous aurions besoin d'un secrétariat ou d'un TEC pour gérer tous ces aspects de la recherche. Un logiciel de gestion des essais cliniques commun pour toutes les pharmacies de l'AP-HP apparaît ●●●

••• vraiment comme une priorité. Au sein de l'AP-HP, un minimum d'équipement devrait être standardisé (enregistrement des températures, sécurisation sur le froid...). L'institution doit comprendre que nous sommes sous la surveillance continue des promoteurs, et qu'il convient d'y apporter une réponse logistique satisfaisante. Un point de contact dédié, interlocuteur privilégié des pharmaciens au sein du DRCO de l'AP-HP serait un plus. »

La valorisation des surcoûts pharmaceutiques et la fourniture des médicaments expérimentaux par les promoteurs font partie des sujets sur lesquels travaillent actuellement les pharmaciens de l'AP-HP. Pouvez-vous nous en dire plus ?

« La partie pharmaceutique des grilles de surcoûts pour les essais à promotion industrielle ne compense pas notre travail. Les pharmaciens travaillent actuellement à une revalorisation de la pharmacotechnie en général et des préparations de chimiothérapie en particulier au sein du

collège des pharmaciens de l'AP-HP, présidé par Eric Singlas (Necker, représentant des pharmaciens au sein de la Commission Médicale d'Etablissement), avec notamment Isabelle Madelaine (Saint-Louis) et Agnès Bellanger (Pitié-Salpêtrière). Il existe également un groupe de travail des représentants des pharmaciens des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) au sein duquel Marie-Hélène Fievet (Pitié-Salpêtrière), Christine Broissand (Necker) et moi-même représentons l'AP-HP.

La fourniture des médicaments expérimentaux par les promoteurs est l'une des préoccupations du groupe de pharmaciens des CHU. Il faut être clair : si le promoteur ne fournit ni ne rembourse les médicaments expérimentaux, il se met hors la loi. S'il s'agit d'un essai comparateur, le produit de référence est à fournir dans tous les cas par le promoteur. En ce qui concerne les médicaments associés, l'obligation de fourniture est plus complexe selon les situations. Nous sommes soumis à la pression conjuguée des promoteurs et des investigateurs qui ne comprennent pas toujours les enjeux financiers

liés à la fourniture contre remboursement des médicaments expérimentaux, notamment dans le cas des molécules onéreuses bénéficiant d'un financement particulier hors GHS (Groupes Homogènes de Séjours) dans le cadre de la T2A (Tarification A l'Activité).

Au-delà de la problématique des surcoûts, les pharmaciens de CHU s'efforcent d'établir une politique commune sur ce thème de la fourniture des médicaments et d'avancer sur des sujets tels que l'harmonisation et l'amélioration des pratiques. » ■

Contact

Stéphane Pilate,
Responsable du Guichet Industriel - DRCO
stephane.pilate@sls.aphp.fr
Tél. : 01 40 27 57 23

Information sur les appels à projets de la Commission européenne

Le 6^e appel d'offre Santé du 7^e Programme cadre de Recherche et de Développement (7^e PCRD) de la Direction générale recherche de la Commission européenne sera publié dans le courant de l'été.

Cet appel d'offre couvrira entre autre les thématiques suivantes :

- Maladies infectieuses : VIH, malaria, tuberculose ;
- Diabète et Obésité ;
- Maladies rares ;
- Autres maladies chroniques ;
- Santé publique internationale et système de soins.

► Pour plus d'informations

Site du DRCO

<http://portail-cms.aphp.fr/drcd/>

Site CORDIS de la Commission européenne

<http://cordis.europa.eu/fp7/dc/index.cfm>

► Contact

Anne Skrobot

Pôle Affaires européennes- DRCO

anne.skrobot@sls.aphp.fr

Tél. : 01 44 84 17 83

Le Centre de Recherche en Nutrition Humaine d'Ile-de-France (CRNH-IdF)

Alain Grynberg, Directeur du CRNH

Le GIS⁽¹⁾ CRNH-IdF a été créé en 2003 par convention entre l'INRA, l'INSERM, les universités Paris 13 et Paris 6, l'AP-HP, l'INVS, le CNAM et AgroParisTech, dans le but de développer et favoriser la recherche en Nutrition chez l'Homme. L'activité scientifique du CRNH-IdF est centrée sur le comportement alimentaire et s'appuie sur des structures de recherche fondamentale, des services cliniques de l'AP-HP et des plateformes d'investigation clinique dédiées. Cet ensemble implique 150 à 200 titulaires de grande expertise qui produisent annuellement une centaine de publications originales de haut niveau. Le CRNH-IdF constitue un outil de recherche clinique multidisciplinaire original et efficace, dans lequel l'AP-HP joue bien entendu un rôle clé, et dont l'offre est comparable à celle d'autres grands centres européens de recherche en nutrition humaine.

LES UNITÉS COMPOSANT LE CRNH

► 5 unités de recherche fondamentale

- Epidémiologie Nutritionnelle (UREN Inserm U557/Inra U1125/Cnam/Paris 13) et Unité de Surveillance en Epidémiologie Nutritionnelle (USEN InVS/Cnam/Paris 13) dirigées par le Pr. Serge Hercberg et localisées à la faculté de médecine de l'université Paris 13.
- Nutrimétrie (UMR Inserm U872 équipe 77 CRC, dirigée par le Pr. Karine Clément, Université Pierre et Marie Curie Paris 6).
- Economie de l'alimentation (UR Inra 1303 ALISS), dirigée par le Dr. Louis George Soler localisée à Ivry/Seine.
- Physiologie de la Nutrition et du Comportement Alimentaire (UMR 914 Inra/AgroParis-Tech), dirigée par le Pr. Daniel Tomé localisée

à l'Institut National Agronomique.

- Pédagogie de la santé (EA 3412) dirigée par le Pr. Jean François D'Ivernois, localisée à la faculté de médecine de l'université Paris 13.

► 4 services cliniques AP-HP

- Le service d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition de l'Hôpital Jean Verdier (JV), AP-HP Bondy (Pr. Paul Valensi)
- Le service d'Endocrinologie de l'Hôpital Avicenne (AVC), AP-HP Bobigny (Pr. Gérard Reach)
- Le service d'hépatogastroentérologie de l'Hôpital Avicenne (Pr. Robert Benamouzig)
- Le service de Nutrition, Hôpital La Pitié-Salpêtrière (LPS), AP-HP Paris (Pr. Arnaud Basdevant)

► 2 plateformes d'investigation clinique adossées à un service clinique

- Le centre de recherches sur volontaires (CRV) (AVC), Bobigny (Pr. Robert Benamouzig)
- L'unité d'exploration ambulatoire et d'exploration génomique (LPS), Paris (Pr. Jean Michel Oppert)

L'EXPERTISE EN RECHERCHE CLINIQUE

- Mesure de la dépense énergétique par calorimétrie indirecte ambulatoire et au repos (LPS & AVC)
- Analyse du statut nutritionnel, de l'activité physique et de la sédentarité
- Analyse de la composition corporelle (anthropométrie, impédancemétrie, tomodynamométrie, DXA et pléthysmographie) (LPS, AVC & JV), couplée à l'analyse hormonale cinétique (AVC & JV)
- Exercice physique et obésité (LPS)

- Phénotypage du tissu adipeux (cellularité, immunohistochimie, expression, génomique fonctionnelle) (LPS et Nutrimétrie)
- Mutations et polymorphisme, épidémiologie génétique (LPS)
- Analyse qualitative et quantitative du comportement alimentaire (LPS, AVC & JV)
- Profils hormonaux et métaboliques (glycémie, AGL, TAG, acides aminés, Holter glycémique), insulino-sécrétion et résistance couplée à la calorimétrie indirecte (JV), analyse non invasive des AGE (AVC & JV)
- Perfusion intestinale couplée aux traceurs isotopiques (AVC)
- Mobilité intestinale, vidange gastrique, biopsies digestives, flores fécale et colique (AVC)
- Fonction endothéliale périphérique non invasive, activité autonome cardiovasculaire, mécanique artérielle et échocardiographie (JV)
- Cohortes, bio-banques et DNA-banques, dont SU.VI.MAX (n=13 000), SU.FOL.OM3 (n=2 500) et NUTRINET-SANTE (n=300 000) en cours de développement, ainsi que d'autres panels et études transversales (ENNS, Abena, SECODIP, registre AP-HP chirurgie de l'obésité...).

LES 4 THÈMES DE RECHERCHE DU CRNH IDF

► L'analyse du comportement alimentaire et de la consommation à travers des mesures de l'évolution des comportements, des variations régionales, des populations spécifiques (enfants, seniors, catégories sociales, malades), et la conception de typologies nutritionnelles. Ces études font le lien entre les aspects médicaux et les aspects économiques.

► **L'étude des déterminants du comportement et du statut nutritionnel**, sous un angle économique (cout vs qualité, niveau socio-économique et comportement, etc.), social (apprentissage du goût, acceptabilité sociale des aliments, mode de vie, cycles de vie...), sensoriel (faim vs satiété, densité énergétique, taille des portions, convivialité, stress...), génétique (rôle du polymorphisme et des mutations rares dans les phénotypes cliniques liés au comportement et leur évolution temporelle), psycho-physiologique (signaux et mécanismes contrôlant l'orientation et/ou l'arrêt de la prise alimentaire, périodicité nyctémérale) et physio-pathologique (effets de l'activité physique, de la maladie, des changements des modes alimentaires sur les phénotypes biocliniques et tissulaires, prédictibilité des réponses).

► **L'étude des relations entre comportement et santé**, intégrant la qualité de vie, la morbi-mortalité, les fonctions physiologiques, les facteurs de risque des maladies chroniques, les interactions entre comportement alimentaire, activité physique, facteurs génétiques et facteurs de risque.

► **L'évaluation des stratégies de prévention, la communication et l'éducation nutritionnelle**, ciblant l'impact des stratégies de prévention sur le comportement et sur l'offre et l'environnement alimentaire, marketing social...

LA RÉPARTITION DES THÈMES DE RECHERCHE CLINIQUE AU CRNH IDF

Si les 3 sites hospitaliers d'investigations du CRNH-IdF mettent en œuvre des approches similaires (l'analyse qualitative et quantitative du comportement alimentaire, l'analyse de la composition corporelle, la calorimétrie...), ils offrent des capacités plus spécifiques, liées aux compétences cliniques et scientifiques des personnels impliqués.

► **Le site de La Pitié-Salpêtrière** est principalement dédié à l'obésité et au tissu adipeux. Le CRNH constitue une structure pivot d'investigation ambulatoire de l'IHU⁽²⁾ Cardio-métabolisme et Nutrition ICAN. Plusieurs thèmes sont actuellement développés, notamment :

- phénotypes environnementaux, étude des relations épidémiologiques entre activité physique, situation nutritionnelle et état de santé dans différents types de populations en France et en Europe (développement d'outils de mesure en vie réelle, activité physique par mesure GP développée par l'unité d'exploration ambulatoire) ;
- analyse des bases moléculaires des interactions entre comportements et biologie, et mécanismes impliqués dans le gain de poids et la résistance aux régimes restrictifs. Dans le cadre du programme ANR MicroObes, outre le séquençage précis des génomes combinés du microbiote intestinal humain, les chercheurs et cliniciens du CRNH LPS ont conduit une étude visant à déterminer l'évolution de la nature du microbiote au cours d'une phase de perte de poids induite par un régime puis d'une phase de stabilisation.

► **Le site d'Avicenne** est principalement dédié aux fonctions digestives. Le CRNH se caractérise par la présence de son CRV (Centre de Recherches sur Volontaires), structure ouverte dédiée aux explorations dans le domaine de la nutrition, de la gastro-entérologie et du rôle des fonctions digestives dans la régulation du comportement alimentaire. La possibilité de mettre en œuvre des techniques d'étude variées du comportement et du métabolisme couplées à des explorations fines des fonctions digestives et du microbiote en fait une plateforme originale sans équivalent national. Le CRV a fait l'objet d'un article dans *La Lettre DRCD-DIRC* de décembre 2010. Sur le même site, le service d'Endocrinologie axe son activité scientifique sur l'observance par le patient des recommandations qui lui sont faites.

► **Le site de Jean Verdier** est plus spécialisé sur les facteurs de risques cardiovasculaires, notamment de la fonction endothéliale. Il s'intéresse aux marqueurs précoces de complications cardiovasculaires dans l'obésité et le diabète de type 2 et aux conséquences de l'alimentation sur ces marqueurs. Ses thèmes de recherches incluent également la prévention du diabète de type 2 et de l'obésité de l'enfant grâce à une intervention nutritionnelle chez la mère pendant la grossesse et les stratégies de dépistage précoce du diabète et du prédiabète chez l'obèse.

Les activités du CRNH associent de nombreux services cliniques et unités de recherche dans des collaborations nationales et internationales. Le CRNH-IdF est intégré dans le projet « Nutripole » (réponse à l'appel d'offres infrastructures du grand emprunt) qui a pour objectif de fournir une offre nationale et européenne de phénotype clinique dans le domaine de la nutrition en développant à large échelle les équipements d'avenir, les méthodes, les pratiques et les protocoles entre tous les sites CRNH français (les 3 sites du CRNH-IdF ainsi que Lyon, Nantes et Clermont-Ferrand). ■

(1) GIS : Groupement d'Intérêt Scientifique
(2) IHU : Institut Hospitalo-Universitaire

Zoom sur une URC : URC Robert Debré



Pr. Corinne Aberti, Responsable de l'URC Robert Debré

Les Unités de Recherche Clinique (URC) sont des structures AP-HP destinées à promouvoir la recherche clinique des hôpitaux de l'AP-HP. Leur mission est principalement centrée sur la mise en œuvre et le suivi des projets de recherche clinique, en apportant aux cliniciens l'aide nécessaire, depuis la phase de conception jusqu'à la publication des résultats, pour mener les projets de recherche clinique qu'ils souhaitent entreprendre.

Suite à la création du Groupe Hospitalier Robert Debré est née l'URC lui étant spécifiquement dédiée : l'URC Robert Debré. Il s'agit de la première URC exclusivement pédiatrique de l'AP-HP, répondant ainsi conjointement à la structuration de la recherche clinique promue par le DG de l'AP-HP et la promotion de la recherche en pédiatrie inscrite au plan stratégique de l'AP-HP et du DRCD.

MISSIONS URC



Les missions de l'URC Robert Debré sont celles de toutes les URC de l'AP-HP. Elles permettent une prise en charge complète des études menées dans le GH à tous les niveaux :

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. Mise en œuvre, aide logistique, assistance technico-règlementaire selon les procédures DRCD.

3. Suivi et contrôle de la qualité des protocoles de recherche en conformité avec le protocole et les BPC (réglementaire, logistique et budgétaire) et formation et encadrement des TEC, ARC et des investigateurs.

4. Gestion des données :

- Production d'e-CRF par l'ingénieur informaticien de l'URC, adaptée aux spécificités des études (utilisation de Cleanweb ou de PhPMysql).
- Mise en place, gestion et data-management des bases de données.

5. Analyse statistique : réalisation des listes de randomisation, rédaction des plans d'analyse statistique, réalisation des analyses statistiques selon les méthodologies adaptées aux questions posées, rédaction des rapports statistiques et des paragraphes statistiques dans les articles.

6. Corédaction des articles scientifiques.

7. Gestion administrative (crédits, subventions, conventions, contrats, encadrement).

8. Animation et formation à la recherche clinique, notamment au cours de l'enseignement académique dans l'UFR de médecine Paris Diderot sur la méthodologie de la recherche clinique.

L'HÔPITAL ROBERT DEBRÉ

L'Hôpital Robert Debré est un hôpital faisant partie du Réseau Mère Enfant de la Francophonie (RMEF). La mise en place de ce réseau est une expérience originale de partage d'expériences et de savoir-faire entre équipes hospitalières du Nord et du Sud. Il associe une vingtaine d'hôpitaux universitaires en Europe (France, Belgique, Suisse, Luxembourg), en Amérique du Nord (Canada) et en Afrique (Maroc, Tunisie, Liban, Madagascar, Cameroun).

La capacité d'accueil de l'hôpital Robert Debré est de 357 lits et berceaux pédiatriques, 60 lits de gynécologie et obstétrique, 15 lits portes, et 52 places d'hôpital de jour. En 2009, l'activité

recensée était de près de 39 500 séjours d'hospitalisation, 3 100 naissances, 83 400 accueils aux urgences et 9 900 séances d'éducation thérapeutique dispensées.



LA PÉDIATRIE

La recherche clinique à l'Hôpital Robert Debré s'est adaptée aux spécificités et à la complexité de la recherche en pédiatrie. En effet celle-ci est souvent plus risquée et plus compliquée car :

1. Le potentiel de recrutement des patients pédiatriques est faible à modéré, rendant l'évaluation thérapeutique particulièrement difficile pour atteindre les niveaux de preuve exigés par la médecine fondée sur les preuves.
2. Les formes galéniques adaptées à l'enfant et plus particulièrement au tout petit comme en néonatalogie ne sont pas nombreuses.
3. La recherche du consentement des 2 parents est nécessaire, celui de l'enfant de plus en plus exigé par les Comités de Protection des Personnes (CPP).
4. Les investigations cliniques et biologiques doivent être adaptées à l'âge de l'enfant.
5. La description de l'ensemble des paramètres cliniques, biologiques, d'imagerie doit être adaptée à l'âge et au sexe de l'enfant ce qui nécessite de pouvoir disposer d'intervalles de référence en fonction de l'âge et du sexe.
6. Le suivi doit être plus long pour être en mesure de détecter les effets secondaires des traitements et interventions, particulièrement au cours de la croissance.
7. La durée de la recherche est plus longue et demande des moyens humains et donc financiers plus importants que la recherche chez les adultes.

Les objectifs de l'URC Robert Debré sont de permettre la réalisation d'études adaptées aux spécificités pédiatriques, de valoriser et rendre plus visible la recherche clinique en pédiatrie.

L'ÉQUIPE

La structuration de l'URC repose sur une équipe qui s'est progressivement mise en place alors que l'unité était une antenne de l'URC Paris Nord (Pr. Tubach). Elle a bénéficié de l'élan impulsé par cette dernière, son savoir-faire et de son accompagnement. Sa création comme structure indépendante est récente (avril 2011). Elle est dirigée par le Pr. Corinne Alberti. Elle est constituée d'une quarantaine de personnes comprenant des CEC, des ARC, des TEC, des biostatisticiens, un data manager, un informaticien, des médecins seniors, des médecins et pharmaciens en formation et des stagiaires des filières statistiques et de formations à la recherche clinique.

RECHERCHES

Depuis la création de l'URC Paris Nord, l'antenne Robert Debré a démontré son implication et son dynamisme dans cette structure. A ce jour, l'AP-HP a promu 45 études menées à Robert Debré depuis 2003 : 23 PHRC nationaux et régionaux, 12 CRC⁽¹⁾, 4 HAO⁽²⁾, 2 Recherche sur la Recherche, 2 STIC, 1 PreQHOS et 1 PHRI répartis en 17 essais cliniques, 22 études observationnelles, 3 études d'intervention et 3 projets recherche sur la recherche. Ces études ont conduit à une douzaine de publications impliquant l'URC, d'autres sont en préparation.

L'étude la plus emblématique est certainement Premiloc (Pr. Olivier BAUD). Elle est actuellement en cours dans 21 hôpitaux français dont un centre à Saint-Denis de la Réunion. Il s'agit d'un essai randomisé en double aveugle testant l'apport de l'hydrocortisone postnatale précoce chez le très grand prématuré pour la prévention de la dysplasie broncho-pulmonaire. Elle touche une population très fragile d'enfants prématurés dont le pronostic vital est menacé. Un peu plus de 230 enfants ont été inclus à ce jour.

- Parmi les autres études prises en charge par l'URC, peuvent être citées :
- Start-in (Dr. Nadia TUBIANA) : essai randomisé multicentrique visant à évaluer à long terme l'efficacité de 2 stratégies de mesure continue du glucose en temps réel comparativement à l'autosurveillance glycémique chez les enfants et adolescents diabétiques de type 1.
 - Nephromy (Dr. Véronique BAUDOUIN) : essai randomisé comparant l'effet du cyclophosphamide et du mycophénolate mofétil chez les enfants atteints de néphrose corticodépendante.

- Hypopanx (Dr. Chantal WOOD) : essai randomisé qui mesure l'impact de l'hypnose pré-opératoire avant induction anesthésique sur l'anxiété des enfants de 10 à 18 ans.
- ENHC (Pr. Juliane Léger) : étude observationnelle évaluant le dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale sur l'état de santé et la fertilité des jeunes adultes traités depuis la période néonatale.
- PEPS (Dr. Olivier Bourdon) : étude des circuits Pharmaceutiques : optimisation de la réalisation des études cliniques pédiatriques institutionnelles portant sur des produits de santé.

THÉMATIQUES ET COLLABORATIONS

La recherche clinique à l'hôpital Robert Debré repose sur un socle constitué de structures de recherche fondamentale et de structures dédiées à la recherche clinique. Les structures de recherche fondamentale sont composées de 3 Unités Mixtes de Recherche (UMR) comprenant 8 équipes (dont 2 équipes Avenir) et 1 équipe d'accueil universitaire. Ajoutées à l'URC, deux autres structures sont dédiées à la recherche clinique et comprennent le Centre d'Investigation Clinique Plurithématique et d'Epidémiologie Clinique. Ces structures ont de fortes interactions entre elles et avec les services cliniques de l'hôpital, les 5 centres de référence des maladies rares, l'université Paris 7 et des partenaires académiques et industriels sur le plan national et international.

Elles constituent une plateforme de recherche fondamentale et de recherche clinique qui ont en commun de prendre en charge les spécificités pédiatriques de la recherche comme de disposer de modèles animaux adaptés pour mimer les étapes précoces de la vie.

Le comité d'orientation stratégique et scientifique de l'URC pédiatrique assure la représentativité des structures de recherche et des pôles cliniques de l'hôpital. La stratégie s'appuie sur les 4 axes représentatifs des forces de recherche du site tels qu'ils ont été définis dans le plan stratégique 2010-2014 :

- L'axe neurosciences oriente ses recherches sur le développement cérébral, les troubles du développement, les pathologies de la substance blanche, les pathologies mitochondriales, et les stratégies de neuroprotection.

- L'axe puberté et croissance combine une approche fondamentale fondée sur l'identification du système GPR54-Kiss et une approche épidémiologique avec la constitution de cohortes nationales et internationales sur les maladies endocriniennes rares de la croissance.
- L'axe inflammation – Infection – Immunologie porte sur la génétique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), les mécanismes moléculaires impliqués dans la virulence des bactéries et la réponse immunitaire anti-infectieuse.
- L'axe médicament en pédiatrie développe une plateforme pour l'évaluation du médicament depuis les études précliniques aux différentes phases des essais cliniques en passant par la recherche translationnelle et ce depuis la période néonatale à l'adolescence.

L'URC Robert Debré travaille en étroite collaboration avec les différentes structures de recherche du site, structures complémentaires et nécessaires au développement de projets pédiatriques :

- **Les unités de recherche fondamentales Inserm/CNRS travaillent sur la mise au point de projets de recherche translationnels.**
L'étude Actfrie (Dr. Isabelle Husson), qui étudie l'effet de la pioglitazone dans l'ataxie de Friedreich, est exemplaire puisqu'elle est issue directement des recherches effectuées dans l'axe neurosciences par l'équipe du Dr. Pierre Rustin à l'Unité Inserm 676 (Dr. Pierre Gressens). L'étude MELIP (Dr. Valérie Biran) permettra l'exploration de la sécrétion physiologique de mélatonine chez les nouveaux-nés prématurés et à terme, en liaison avec les travaux des équipes de Pierre Gressens et Olivier Baud (UMR 676).

- **Les unités fonctionnelles du CIC sont des plateformes essentielles au développement et au bon déroulement de la recherche à l'Hôpital :**
 - Le CIC-plurithématique coordonné par le Pr. Evelyne Jacqz-Aigrain gère la mise en œuvre des investigations cliniques qui nécessitent la prise en charge de l'enfant « dans un lit ». Le CIC bénéficie également d'une compétence particulière au CIC-P : la pharmacologie

- pédiatrique. Le Pr. Jacqz-Aigrain apporte ainsi son soutien méthodologique et scientifique pour les projets des phases précoces de l'évaluation du médicament chez l'enfant (phases 1 et 2) et pour la recherche translationnelle issues des UMR du site.
- Le CIC-EC coordonné par le Pr. Corinne Alberti apporte son soutien méthodologique et scientifique à l'URC en développant la recherche méthodologique adaptée aux spécificités pédiatriques de la recherche clinique.

► **Le Centre de Ressources Biologiques du Pr. Jacques Elion a pour fonction la constitution et la conservation de collection biologiques des différents essais du site.**

Les collaborations s'étendent au-delà des limites du GH. Elles sont historiques avec l'URC Paris Nord avec laquelle se sont organisées des réunions de méthodologie et de bibliographie et développées avec l'URCEco avec

laquelle nous partageons l'étude COMPAREC (Pr. Isabelle Durand-Zaleski) comparant les CRF électroniques aux CRF papier dans les études cliniques promues par l'AP-HP, avec l'UEC de l'AGEPS avec laquelle est menée l'étude PEPS, et avec l'Unité de Sciences Humaines et Sociales de l'IGR⁽³⁾ (Pr. Philippe Amiel). Cette dernière collaboration permet d'introduire une dimension « Sciences Humaines » dans les projets de recherche clinique du GH comme dans le projet intitulé « évaluation qualitative du retentissement psychosocial de la puberté précoce chez les filles âgées de 6 à 8 ans » (Dr. Cécile Raverdy) sélectionné au PHRC régional 2011. La recherche ne pourrait pas progresser sans ces interactions multiples qui font la force et la qualité des études entreprises.

DÉMARCHE QUALITÉ

La qualité est constamment au cœur des préoccupations de l'unité. La démarche qualité s'inscrit dans les Bonnes Pratiques Cliniques et

se fait en relation avec le Pôle Qualité / Gestion des Risques du Département de la Recherche Clinique et du Développement de l'AP-HP. Elle vise en premier lieu à satisfaire l'ensemble des partenaires en répondant aux obligations réglementaires relatives aux essais cliniques et en garantissant l'intégrité et la fiabilité des données. Depuis 2009, l'URC Robert Debré s'est engagée dans une démarche active d'amélioration continue de la qualité qui s'appuie sur la norme ISO 9001 et s'applique à l'organisation, le fonctionnement interne, les ressources et les exigences spécifiques relatives aux activités de la recherche clinique. L'objectif visé est la certification à l'ISO 9001 (2012). ■

(1) CRC : Contrat de la Recherche Clinique
(2) HAO : projets Hors Appels d'Offres
(3) IGR : Institut Gustave Roussy

Des cobayes et des hommes de Philippe Amiel

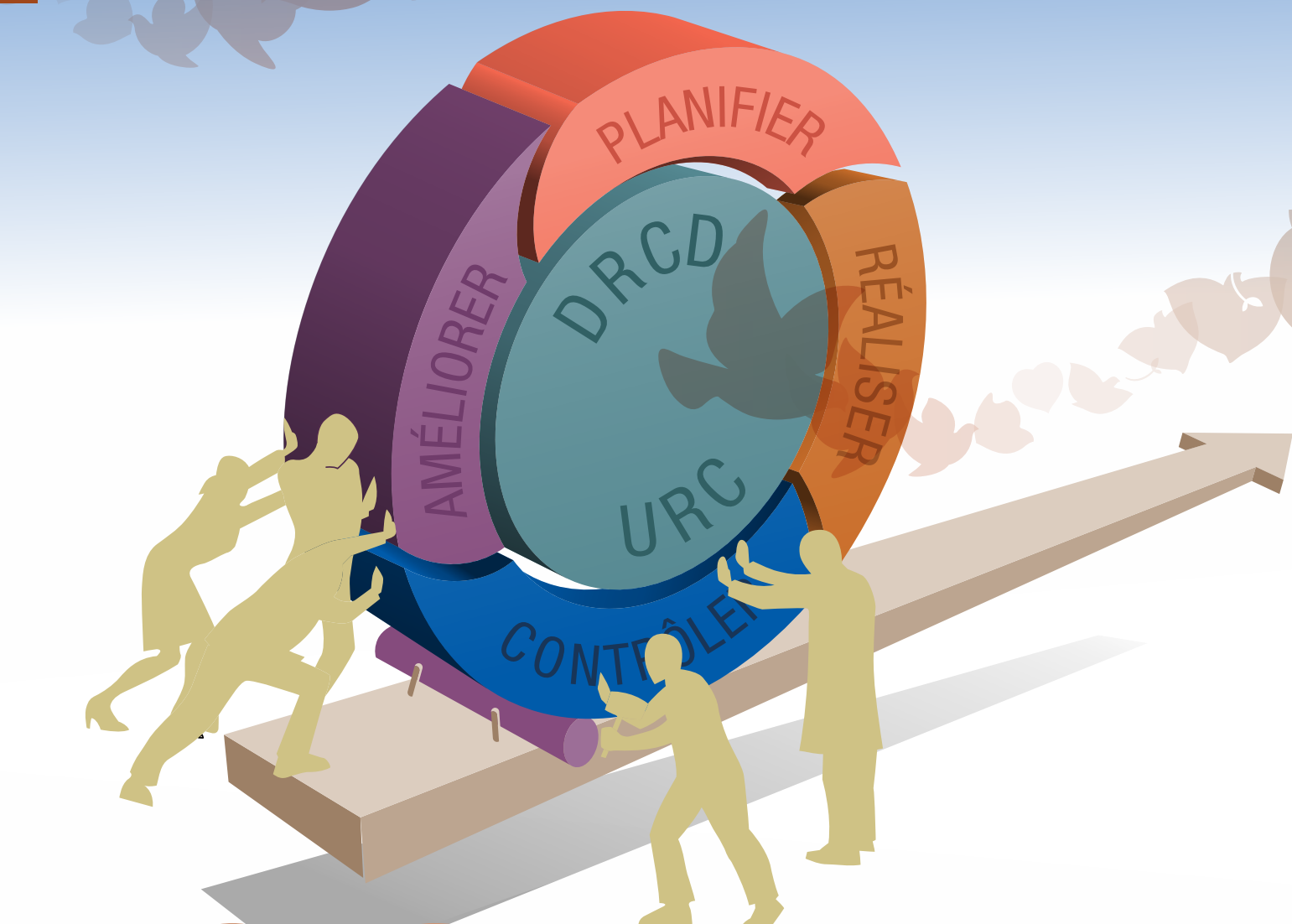
Pr. François Lemaire, Président de la DIRC Ile-de-France

Philippe Amiel, sociologue, directeur d'une unité de recherche en sciences humaines et sociales à l'Institut Gustave Roussy, vient de publier un ouvrage passionnant sur la recherche biomédicale, *Des cobayes et des hommes*, dans la « collection Médecine et Sciences humaines » des Belles Lettres. On y trouve une excellente histoire de l'éthique et de la réglementation de la recherche sur l'homme, en France et à l'étranger, essentiellement depuis le jugement de Nuremberg. La description du procès lui-même souligne l'interrogation sur la légitimité de l'expérimentation humaine telle qu'elle était pratiquée avant (et, à vrai dire, longtemps après) la deuxième Guerre Mondiale. Philippe Amiel décrit les réponses qui ont été apportées à

cette question aux Etats-Unis d'abord (rapport Belmont) – l'auteur est un élève de la philosophe Anne Fagot-Largeaut, qui, la première en France, a montré l'importance cruciale de la réflexion qui avait cours aux Etats-Unis dans les années 70 sur ce sujet – en France ensuite. La seconde moitié de l'ouvrage raconte le chemin français vers une législation de la recherche biomédicale, depuis les premiers essais (rapport Dangoumau) jusqu'à la loi Huriet-Serusclat et sa révision de 2004. Pour cela, il s'appuie sur des entretiens, encore inédits, avec des « grands témoins », acteurs à l'époque de l'élaboration de notre



législation. La thèse centrale de Philippe Amiel, assez iconoclaste par ces temps d'omniprésence du principe de précaution, est qu'il convient aujourd'hui de dépasser la conception pénale issue du jugement de Nuremberg, qui vise à « protéger des victimes potentielles de bourreaux éventuels », pour au contraire défendre un nouveau principe du droit des malades à l'essai. Le livre est didactique, clair, facile à lire, mais aussi passionnant de la première à la dernière ligne.



ISO 9001

DÉMARCHE QUALITÉ

Le Département de la Recherche Clinique et du Développement s'oriente vers une démarche ISO 9001

Hélène Gilardi, directrice adjointe du DRCD/Patricia Pastor, responsable du pôle qualité – gestion des risques/
Anne-Marie Le Bras, ingénieur qualité, pôle qualité et gestion des risques

Dans le cadre de la mise en œuvre du volet « recherche et innovation » du plan stratégique 2010-2014 de l'AP-HP, le DRCD souhaite promouvoir l'amélioration continue de la qualité des recherches cliniques à l'AP-HP.

Quelle est l'évolution de la qualité au fil du temps ?

La qualité a évolué au fil du temps pour répondre aux impératifs de performance auxquels tout organisme est confronté.

Qu'est-ce qu'un système d'assurance qualité dans le domaine de la recherche clinique ?

Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) sont le référentiel opposable dans le domaine de la recherche clinique. Leur respect est placé sous la responsabilité du promoteur et de l'investigateur dans le cadre de leurs obligations respectives.

Une des obligations du promoteur, formalisée dans les BPC, est la mise en place d'un système d'assurance de la qualité (BPC §5.1).

Concrètement, cette obligation se traduit par :

- le respect de procédures opératoires standardisées (POS) qui permet de maîtriser les différentes activités liées aux recherches,
- le contrôle de la qualité des recherches (monitoring) permettant de vérifier la véracité des données et la protection des personnes
- les audits des recherches qui permettent d'évaluer la qualité des activités réalisées.

Qu'est-ce que la norme ISO 9001 et quels sont ses objectifs ?

La norme ISO 9001 version 2008 intitulée « Systèmes de management de la qualité », définit des exigences organisationnelles visant à améliorer la performance globale d'un organisme.

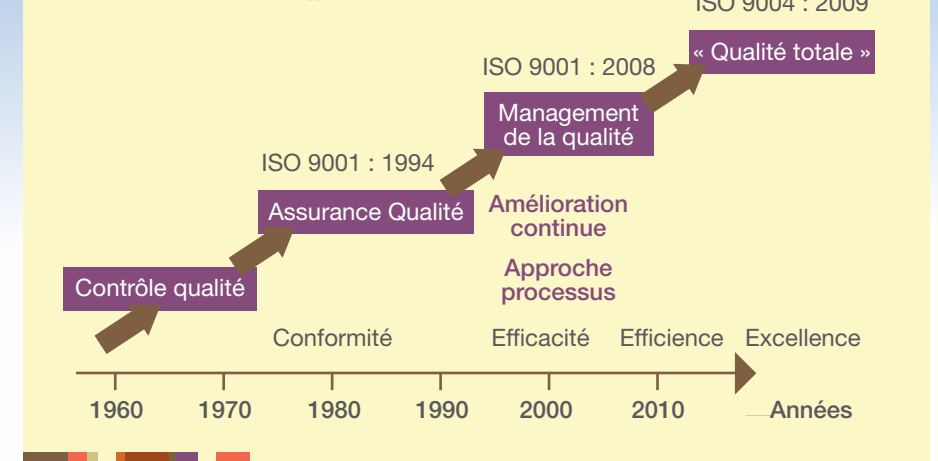
L'application de cette norme relève d'une décision volontaire et stratégique d'un organisme et non pas d'une obligation réglementaire.

L'organisme qui répond à toutes les exigences de cette norme peut demander à être certifié ISO 9001 v2008.

Au travers de la certification ISO 9001, le système d'assurance qualité est audité une fois par an par un organisme extérieur indépendant. L'audit de certification constitue un outil efficace pour garantir la pérennité du système d'assurance qualité et sa conformité aux BPC.

Pour atteindre ces objectifs de performance et mettre en place un système de management de la qualité, la norme ISO 9001 v2008

Évolution de la qualité



Mise en place d'un système d'assurance qualité



préconise l'adoption par l'organisme d'une approche par les processus.

« L'approche processus » désigne l'application d'un système de processus au sein d'un organisme, ainsi que l'identification, les interactions et le management de ces processus (ISO 9004 :2000).

La méthode d'identification des processus est basée sur la relation client-fournisseur, interne et externe.

Cette approche donne une vision transversale et systémique de l'organisme.

Les organismes ayant mis en place une « approche processus » ont constaté des résultats significatifs en termes de maîtrise et d'efficacité de leurs processus mais également en termes de satisfaction pour l'ensemble

des parties intéressées (clients, fournisseurs, personnels...).

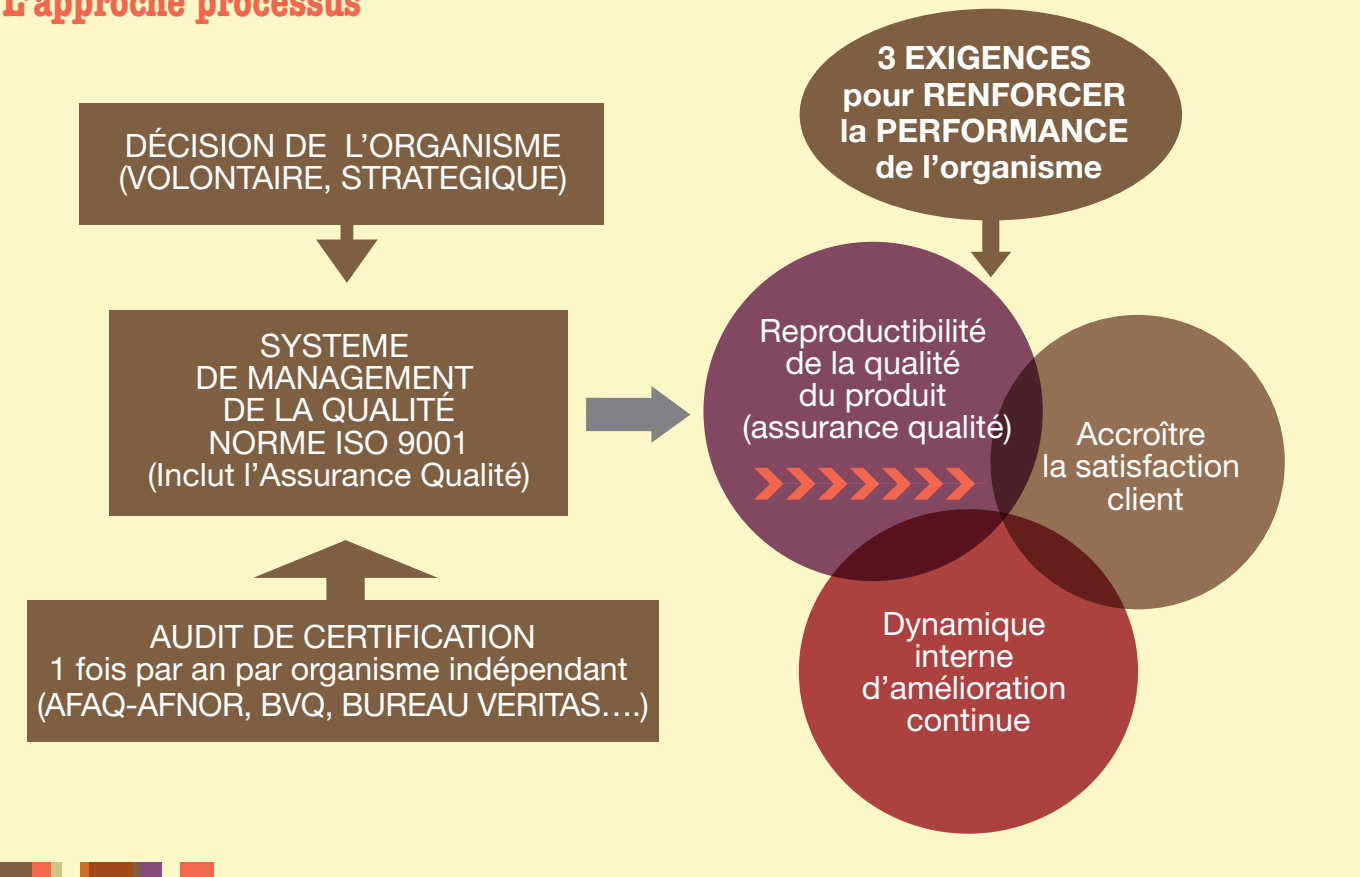
Pourquoi le DRCD s'engage-t-il dans une démarche qualité de type ISO 9001 ?

La direction du DRCD a la volonté d'améliorer l'organisation et le fonctionnement du DRCD et d'être davantage à l'écoute des investigateurs de l'AP-HP.

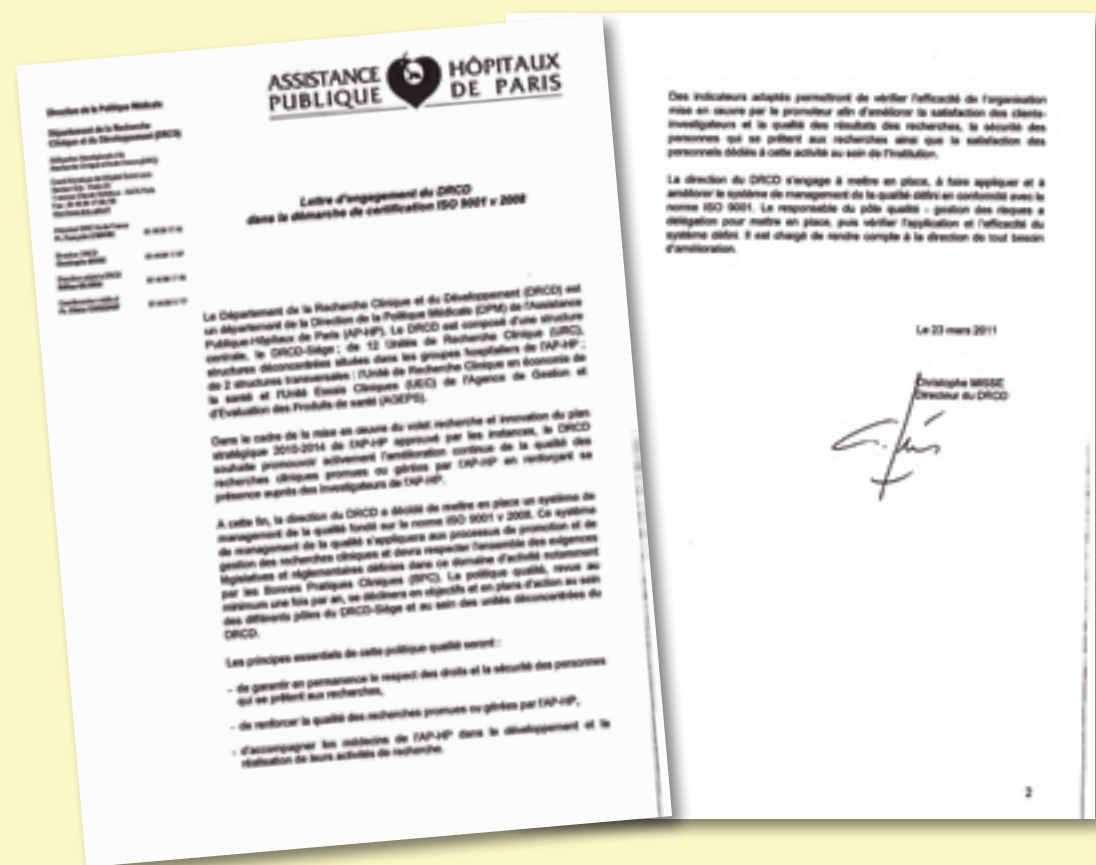
Un fonctionnement plus efficace améliorera la qualité des recherches promues ou gérées par le DRCD, les conditions de réalisation des activités pour les personnels du DRCD-Siège et des URC et le service rendu aux investigateurs.

C'est pourquoi, la direction du DRCD a décidé de s'engager dans une démarche qualité basée sur la norme ISO 9001 version 2008.

L'approche processus

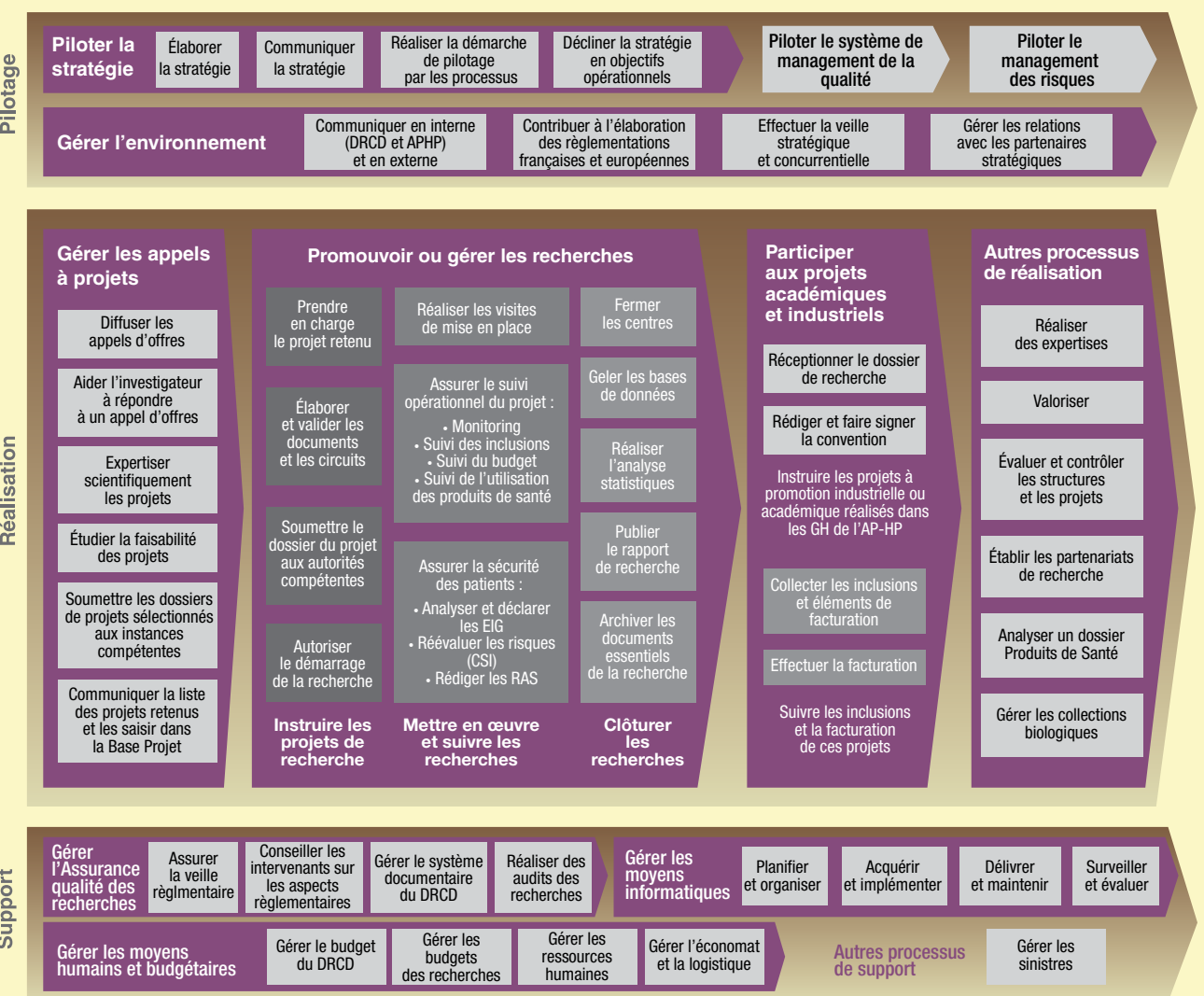


La lettre d'engagement ISO 9001 version 2008



L'identification des processus

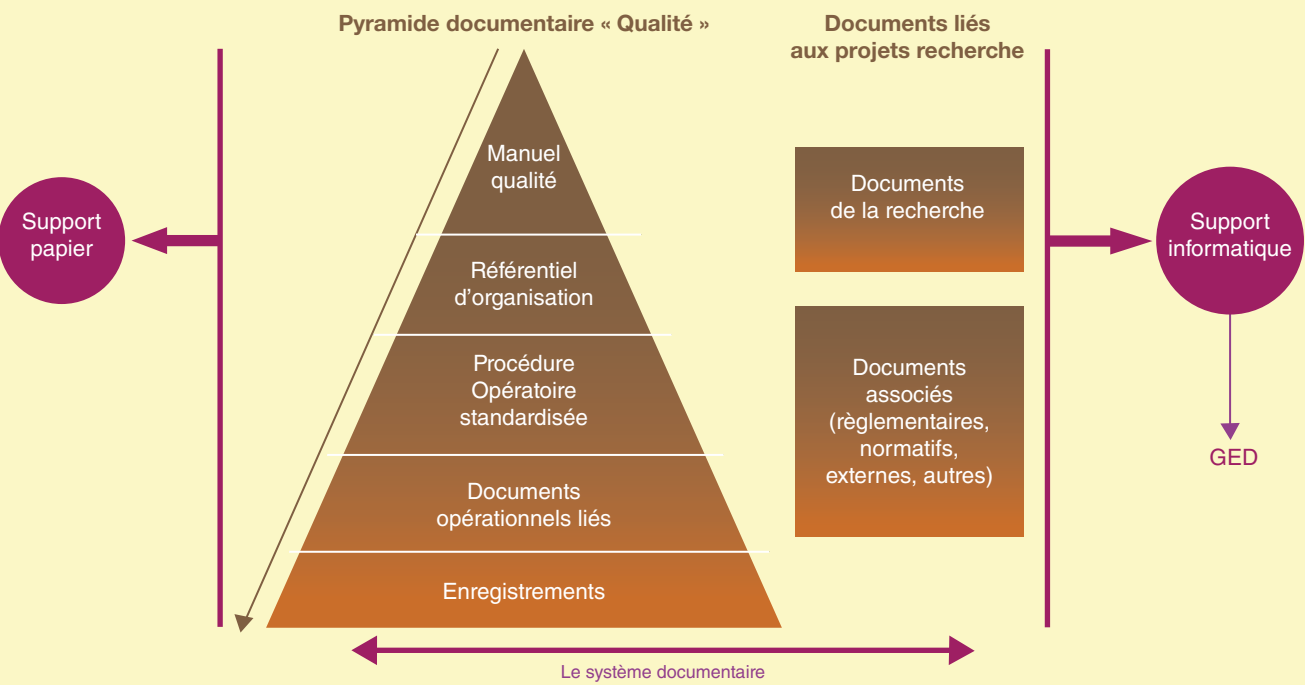
La cartographie des processus décrit synthétiquement et schématiquement le système des processus identifiés au DRCD. Elle est affinée au fur et à mesure de l'avancement de la démarche qualité. Cette identification des processus est aussi indispensable pour la refonte du système d'information de la recherche entreprise parallèlement à la démarche qualité.



La mise à jour du système documentaire de l'assurance qualité

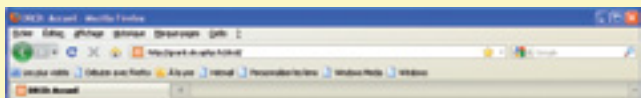
Dans le même temps, le système d'assurance qualité est mis régulièrement à jour et complété :

- Les référentiels « Organisation de la recherche à l'AP-HP : répartition des missions » et « Réaliser une recherche promue ou gérée par l'AP-HP » ont été diffusés en juillet 2010,



► Les procédures révisées et les documents liés sont accessibles sur Granit. Une version papier identifiée et authentifiée est remise aux pôles concernés et/ou aux URC.

Comment y accéder ? : adresse web (intranet) : <http://granit.sls.aphp.fr>



Comment se connecter ?

- ☐ Nom d'utilisateur
 - ☐ Mot de passe
- à demander au service informatique du DRCD-siège

Les différents onglets : menu déroulant

- ☐ Système documentaire
- ☐ OTT&PI
- ☐ Utilitaire : pour changer de mot de passe



L'analyse des processus

Cette analyse est possible grâce au travail très important de référencement des activités du DRCD. Ce travail a été réalisé entre 2008 et début 2011 par les différents pôles du DRCD - Siège et par trois URC pilotes (URC du GH HEGP - C.Celton - Vaugirard, URC du GH Bichat - Beaujon - Bretonneau - L. Mourier et URC du GH - A. Paré - R. Poincaré - Sainte-Périne - Berck). Les autres URC seront associées à la validation du référencement des activités et à l'analyse des processus.

Pour chaque processus à analyser, un groupe de travail constitué des acteurs clés détermine pour chaque activité du processus « qui fait quoi, avec quels moyens, quelle traçabilité et pour quel résultat ». Les clients et leurs fournisseurs sont déterminés. Les risques de dysfonctionnements connus ou potentiels sont recherchés. Les actions à mettre en place pour éliminer ces dysfonctionnements sont déterminées.

Le point sur l'avancement de la démarche qualité au DRCD

La démarche concerne l'ensemble du DRCD, le DRCD-Siège et les Unités de Recherche Cliniques (DRCD-URC), et a été initiée en 2010 dans le cadre de la mise en œuvre des orientations du volet recherche et innovation du plan stratégique 2010-2014.

Quelles sont les prochaines grandes étapes et le calendrier ?

En 2011

- Bâtir un guide d'interprétation de l'ISO 9001 en fonction des spécificités du DRCD (Siège et URC),
- Définir le périmètre de la certification,
- Établir des cahiers des charges à destination des fournisseurs internes,
- Formaliser les processus et rédiger le manuel qualité,
- Mettre en place l'équipe d'auditeurs internes,
- Accroître la fréquence des audits des projets de recherche dans le cadre des BPC.

En 2012

- Associer toutes les URC à la démarche,
- Mettre en œuvre les processus, tels que définis suite à l'analyse par les groupes de travail et suivre les indicateurs d'efficacité pertinents,
- Piloter l'amélioration des processus,
- Réaliser les premiers audits qualité internes.

En 2013

- Réaliser un audit à blanc de tout le système pour vérifier que toutes les exigences de l'ISO 9001 sont satisfaites et assurer la mise en œuvre d'actions correctives si nécessaires,
- Demander la certification.

Avec la mise en place d'une démarche qualité basée sur le respect des grands principes posés par la norme ISO, le DRCD-Siège formalise des exigences qui s'appliqueront aux activités de promotion des recherches réalisées à l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris. Chaque URC dispose ensuite de l'autonomie nécessaire pour satisfaire aux exigences définies par le DRCD-Siège. ■

Les audits

L'audit est un outil d'amélioration de la qualité. Cette activité est en cours de développement et une équipe d'auditeurs internes va être constituée avant la fin de l'année 2011. Un appel à candidatures et une fiche de mission vont être prochainement diffusés au Siège et dans les URC. Deux types d'audits seront mis en place :

- Dans un premier temps, des audits visant à s'assurer de la conformité tout au long de la mise en œuvre des projets de recherche, dans le cadre du système d'assurance qualité,
- Dans un second temps, des audits qualité internes visant à évaluer la conformité des organisations dans le cadre de la certification ISO 9001.

Politique qualité et démarche ISO 9001 à l'URC de l'Hôpital Européen Georges Pompidou

Pr. Gilles Chatellier, responsable de l'URC du GH HEGP – C Celton – Vaugirard / Dr. Noël Lucas, adjoint au responsable de l'URC

► Politique qualité de l'URC DESCRIPTION

La norme ISO 9000-2005 définit la qualité comme « aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences ». Pour définir la qualité de nos projets, nous avons identifié 5 exigences à satisfaire :

1. Respect des référentiels scientifiques. L'objectif est de ne pas avoir de remarque méthodologique ou statistique source de non-acceptation d'un article scientifique, ce qui implique d'être à l'état de l'art pour l'ensemble de la chaîne de traitement des données (bases de données, formats, saisies, data-management, suivi des « reporting guide-lines » tel le CONSORT statement⁽¹⁾).
2. Respect des référentiels éthiques. L'objectif est le respect du cadre dit « technico-réglementaire » par les nombreux acteurs impliqués, via l'application de divers textes : Afssaps (Bonnes Pratiques Cliniques), Comités de Protection des Personnes (Code de la Santé Publique), CCTIRS, CNIL (Loi informatique et libertés)...
3. Satisfaction des investigateurs (le « client » dans la norme ISO 9001). Cette satisfaction comprend la prise en compte de leurs attentes et de leurs remarques.
4. Recherche de l'efficacité, définie comme le rapport entre le résultat obtenu et les ressources utilisées pour l'obtenir. Cet objectif va au-delà de l'efficacité, définie comme le niveau d'obtention des résultats escomptés.
5. Utilisation des retours d'expériences pour progresser.

Par extension, nous avons fait de ces objectifs ceux de notre Politique Qualité, dont la réalisation concerne la structure dans son ensemble.

Ils seront au centre du système de management par la qualité qui sera mis en place en vue de la certification ISO 9001.

CONTEXTE DE LA MISE EN ŒUVRE DE LA POLITIQUE QUALITÉ

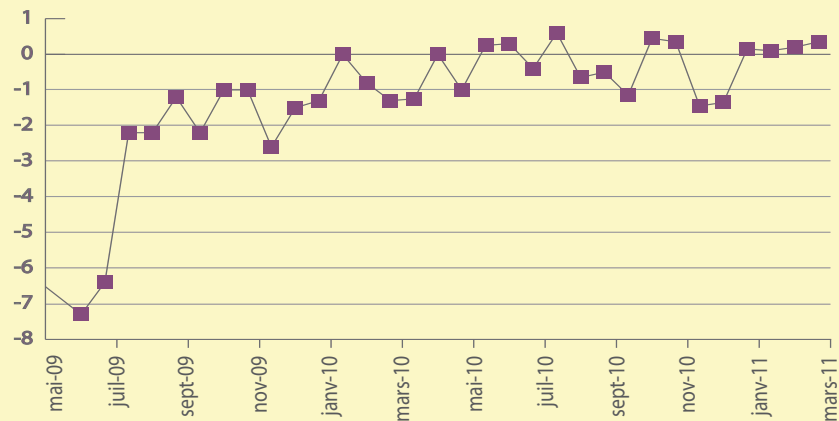
Depuis sa création début 2004, le nombre et la variété des recherches soumises à l'URC n'ont pas cessé de croître, de même que l'exigence méthodologique interne (investigateurs) ou externe (revues scientifiques). Ce rythme de croissance est encore aujourd'hui supérieur à notre capacité à y répondre, générant des délais de réponse trop longs et donc le mécontentement de certains investigateurs. C'est pourquoi, tout en satisfaisant en priorité aux objectifs scientifique et réglementaire (notre cœur de métier), nous avons particulièrement travaillé sur deux axes organisationnels : la gouvernance et la chaîne de traitement des données. Aujourd'hui, alors que nous pensons avoir atteint un bon niveau d'efficacité, nous souhaitons progresser sur la satisfaction « client » et mieux formaliser le retour d'expérience des acteurs et des investigateurs « clients » de l'URC.

► Stratégie de mise en œuvre PRINCIPES ORGANISATIONNELS GÉNÉRIQUES

- Les acteurs proposent les procédures qu'ils devront appliquer avec comme impératif de satisfaire aux 5 contraintes qualité (cf. supra).
- Les procédures sont mises en application et doivent être efficaces. L'usage de logigrammes et d'items simples à compléter – ex. cases « oui-non » – est donc privilégié. Le retour d'expérience responsabilise les acteurs et limite l'inflation procédurale, en quantité comme en complexité.

- Un débat contradictoire nous a conduits à planifier formation et organisation du travail du haut vers le bas de la hiérarchie : ainsi, la définition des rôles des responsables, la formation des coordonnateurs d'études cliniques (CEC) et des data-managers ont été abordées en premier. Ce choix permet aujourd'hui de réorganiser les modalités de travail des ARC et TEC, en bénéficiant d'un encadrement et d'un accompagnement efficient des innovations : la résistance au changement en est largement diminuée, au profit de tous.
- L'innovation organisationnelle est systématiquement portée et amplifiée par l'outil informatique – et surtout pas l'inverse –. Puis, chaque fois que possible, des programmes appelés « robots » assurent un rôle d'auditeurs automatiques et permettent un retour d'expérience à intervalles connus (quotidien, hebdomadaire, mensuel) vers les acteurs concernés.
- Tandis qu'en interne, tout ce qui peut être informatisé l'est, nous continuons à privilégier le recueil des données sous format papier. Ce paradoxe n'est qu'apparent. En effet, l'utilisation d'un e-CRF n'est pas seulement le déploiement d'une technologie X mais l'organisation d'un réseau technico-social⁽²⁾ structuré sur plusieurs dimensions dont, au moins, celles des métiers, de la technologie et de la vie du projet. Ainsi, il a été montré que le nombre d'erreurs de saisie est identique dans le e-CRF et dans le CRF papier, mais à condition de former puis d'homogénéiser les centres investigateurs⁽³⁾. En conséquence, toute hétérogénéité du niveau des acteurs entraînera des ruptures dans la chaîne de traitement des données, avec un niveau final de qualité égal à celui du plus faible d'entre eux. À notre niveau de développement, le CRF

Indicateur adéquation RH ARC-TEC



papier assure une interface robuste entre tous les acteurs et n'empêche pas les data-managers de récupérer les données informatisées quand cela est nécessaire ou évident (mesures d'automates, données d'imagerie, etc.). L'utilisation trop précoce du e-CRF risque de faire baisser notre niveau de qualité ou, au minimum, de l'empêcher de progresser réellement. Notre futur sera électronique, mais seulement lorsque l'ensemble des éléments organisationnels, humains et techniques, garantissant la qualité seront identifiés⁽⁴⁾.

- Une communication basée sur des messages simples, indiscutables, consensuels et répétés accompagne chaque nouvelle étape : « nomming respecté », « classeurs à jour », « consentements signés », « 0 centre à 0 inclusion », « 0 perdu de vue »...

DES CHOIX ORGANISATIONNELS RIGOREUSEMENT APPLIQUÉS : EXEMPLE DE LA GOUVERNANCE ET DES RESSOURCES HUMAINES

Les 3 types de management – scientifique, financier et organisationnel – sont représentés dans un comité de direction qui pilote la structure et les projets, grâce à deux réunions hebdomadaires. Au quotidien, la gestion des études est organisée en « mode projet » par les CEC qui font appel à toutes les compétences de la structure, à l'investigateur, etc. pour mener à bien le projet, en optimisant un élément clé de notre structure : le triangle coût-qualité-délai. Chaque CEC, pour chaque projet, optimise l'aire et la forme de ce triangle, sachant qu'à chaque fois qu'un sommet est privilégié, les deux autres sont impactés. Les ressources nécessaires au projet étant avant tout des ressources humaines,

limitées en quantité et en formation, l'accroissement de la qualité du travail fourni repose sur 3 éléments clés :

1. la séparation des métiers, permettant aux acteurs d'accroître leur expertise ;
2. l'organisation des fonctions transversales pour éviter que spécialisation et séparation des métiers n'aboutissent à l'isolement de ceux-ci puis, à terme, à des dysfonctionnements ;
3. le pilotage par un Gantt de chaque projet et par un « Gantt des Gantt » de l'ensemble des projets.

En pratique, si les distinctions ARC / TEC, TEC / Opérateur de saisie, STAT / DATA sont prises en compte, peu de projets nécessitent un ARC / TEC à temps plein. Il a donc fallu mutualiser les ressources humaines, en respectant le budget et en adaptant le temps de travail aux besoins (variables dans le temps) de chaque projet. La gestion de cette mutualisation est une tâche transversale (de type structure et/ou qualité) confiée aux « ARC structure ». Ceux-ci, dans le cadre d'un processus formalisé en lien avec les outils de planification (Gantt) et les budgets, assurent l'équilibre global entre demande de travail sur les projets – analysée par les CEC – et disponibilité des personnels. Cet équilibre monitoré chaque semaine est un indicateur fondamental. Négatif, l'URC manque de personnel – danger sur les délais ! – ; positif, l'URC gaspille des financements – danger sur les coûts !

En 2009, pour préparer et obtenir la certification ISO 9001, nous avons cartographié les activités de la structure en 8 processus. Cette cartographie, rendue nécessaire par l'intégration des URC dans le paysage de la recherche AP-HP,

Dates clés

- | | |
|------|--|
| 2007 | Nomming |
| 2008 | Organigramme |
| 2009 | Processus RH
Script de gestion des inclusions |
| 2010 | CDISC - Format ODM |
| 2011 | Respect de la MR001 sur l'ensemble des critères
Script liant gestion financière et gestion des inclusions |

intègre :

- une refondation de la gestion des ressources humaines,
- le pilotage essentiellement local des projets,
- le traitement efficient des données. Nous progressons sur la mise en place de ces processus.

Pour conclure, l'atteinte d'objectifs qualité par un groupe suppose un niveau de maturité permettant d'intégrer rigueur et règles de fonctionnement dont le respect est impératif. Nous pensons que toute l'équipe a intégré ces notions. Certains messages paraissent-ils simples ? Ils sont en fait simplifiés, par l'équipe elle-même, souvent après un long travail, pour être applicables puis appliqués. De même, après 7 ans d'existence, l'innovation, et la mise en œuvre de celle-ci, ne sont plus discutées : changer va de soi... seules les modalités du changement sont discutées ! On ne décrète pas la qualité, on propose au groupe de s'organiser pour satisfaire un objectif qualité et on veille, dans la transparence, et avec autorité s'il le faut, à ce qu'il s'y tienne. ■


(1) Simera I. A catalogue of reporting guidelines for health research. Eur J Clin Invest 2010; 40 (1): 35–53

(2) Quatre sous-réseaux interagissent dans un plus grand : les concepteurs (société informatique, développeurs, groupes métiers...), les chargés de la mise en œuvre (data URC, CEC / ARC / investigateurs, informaticiens), les responsables (suppression ou implémentation du contenu ou du contenant, attentes d'indicateurs...), les utilisateurs (investigateurs, informaticiens locaux, TEC, puis les data-managers, statisticiens...).

(3) Nahm ML. PLoS One 2008;3:e3049
(4) Greenhalgh T. BMJ 2010;340:c3111 DOI: 10.1136/BMJ.c3111.

Démarche qualité et certification

La refonte du système d'information de la recherche, un lien direct avec la démarche qualité orientée ISO


 Hélène Gilardi, directrice adjointe, DRCD / Pr. Philippe Aegerter, responsable de l'URC du GH A.Paré -R.Poincaré -Sainte-Périne - Berck / Chantal Lucas, responsable du système d'information de la recherche, DRCD

La modélisation des processus métiers va constituer un capital informationnel sur lequel s'appuiera la refonte du système d'information du DRCD (Siège et URC), devenue nécessaire suite à la forte croissance de l'activité de recherche clinique ces 10 dernières années (création de 12 Unités de Recherche Clinique, plus de 790 projets en cours, environ 900 collaborateurs impliqués) dans un contexte où les exigences réglementaires, méthodologiques et économiques se renforcent continuellement.

Il a donc été constitué un Comité de Direction commun pour ces 2 démarches qui se nourrissent mutuellement :

- Hélène Gilardi, directrice adjointe du DRCD,
- Philippe Aegerter, responsable médical de l'URC du groupe hospitalier A.Paré -R.Poincaré -Sainte-Périne – Berck,
- Cécile Lubrano-Berthelier, cadre en charge de la coordination et du suivi opérationnel du pôle promotion (DRCD),
- Anne-Marie Le Bras, ingénieur qualité en charge de la démarche de certification ISO 9001 (DRCD),
- Chantal Lucas, responsable du système d'information (DRCD).

► La modélisation des processus métiers : une étape également incontournable pour la refonte du Système d'Information de la Recherche

La cartographie des processus permettra notamment :

- de donner une visibilité claire sur les différents processus métiers (objectifs, activités, acteurs et responsabilités (rôles), ressources, événements...) et leur donnera un cadre unificateur,
- de définir le périmètre du Système d'Information de la Recherche partagé entre les diffé-

rents acteurs de la recherche (DRCD Siège, URC, investigateurs, correspondants de recherche clinique...),

- une contribution optimale du Système d'Information dans l'atteinte et le maintien des objectifs organisationnels (efficacité/efficience : détection des risques et identification des gisements de productivité => automatisation de contrôles, automatisation de tâches ou mise à disposition de l'information nécessaire),
- une aide ultérieure au maintien de la cohérence et à la maîtrise du système d'information.

L'étape suivante sera une modélisation des processus orientée « système d'information », qui sera focalisée sur la structure et l'utilisation de l'information. Les activités ainsi détaillées décriront la façon dont les informations, structurées en entités, sont créées, modifiées, transmises, stockées, manipulées. Leur description indiquera le niveau de traitement et d'automatisation.

Ce sera l'occasion pour le DRCD de définir un dictionnaire de données, permettant notamment de se mettre d'accord sur le sens des mots et sur les règles de gestion des informations, étape essentielle pour concevoir un système d'information en alignement avec les besoins de chacun des acteurs.

► Les processus informatiques sont également concernés : le DRCD met en place une nouvelle gouvernance du Système d'Information de la Recherche

Dans le domaine des systèmes d'information, différents référentiels sont proposés pour rechercher un meilleur contrôle des processus concernés par ce domaine, édictant ainsi un certain nombre de « Bonnes

Pratiques Informatiques » que ce soit en terme de management de Système d'Information (COBIT)¹, de fourniture de services informatiques (ITIL)², de développement de logiciels (CMMI)³...

Une nouvelle gouvernance du Système d'Information de la Recherche a été initiée afin de permettre aux utilisateurs de diriger et contrôler son évolution, en alignement avec la stratégie du DRCD, en fonction des besoins, des enjeux et des risques inhérents à l'activité de recherche clinique.

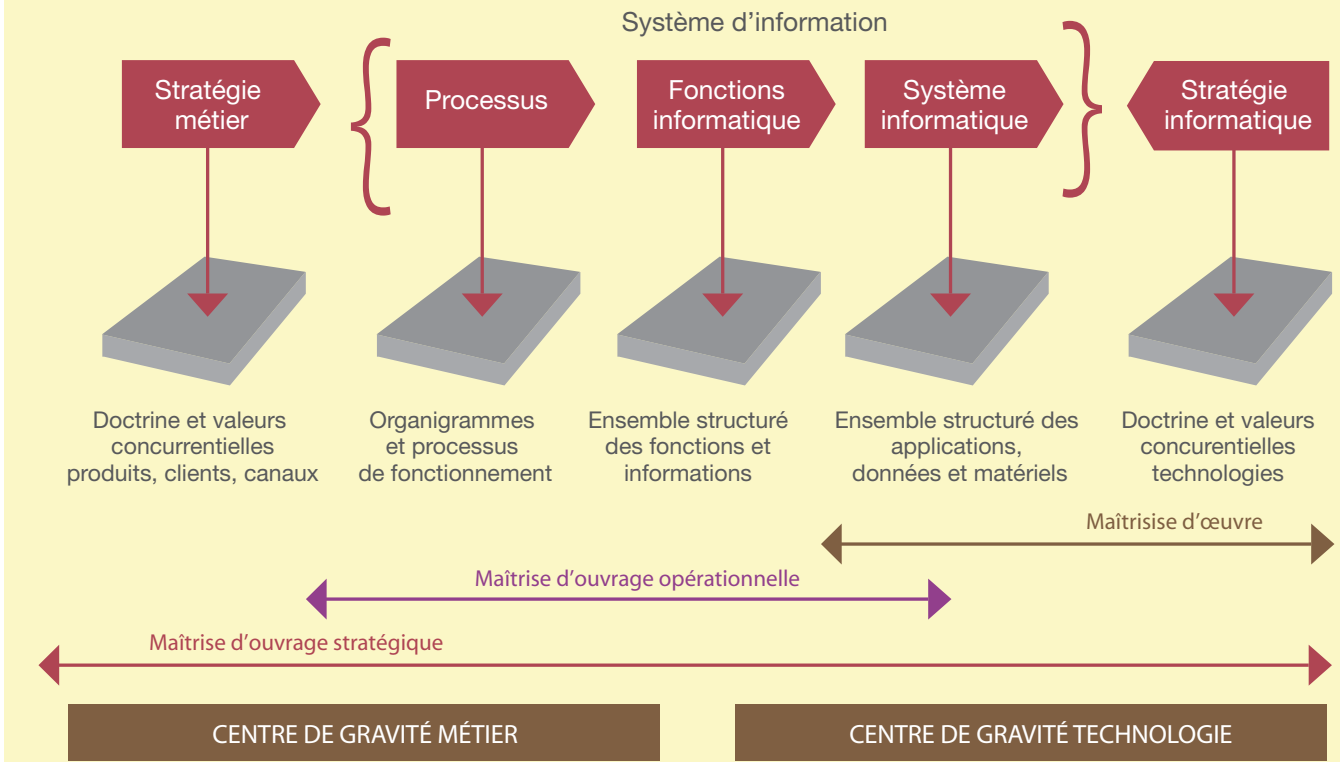
Le DRCD a déjà mis en œuvre les actions suivantes :

- Recrutement d'un responsable du système d'information pour prendre en charge la révision de l'organisation, de la planification et du pilotage du SI de la Recherche et de sa refonte.
- Bilan du système d'information existant, avec évaluation de la criticité et de la pérennité des applicatifs du DRCD.
- Mise en place d'un Comité Informatique et implication des différents pôles métiers du DRCD dans la MOA (maîtrise d'ouvrage) du système d'information (il sera ouvert ultérieurement aux URC, dans le cadre du nouveau SIR) :
 - expression des besoins,
 - priorisation des projets ou demandes d'évolution,
 - analyse d'impact des évolutions sur les processus métiers,
 - validation et recette des solutions proposées par l'Informatique,
 - définition des exigences de services pour chacune des applications,
 - ...

Système d'information et système informatique

Un système d'information est un ensemble structuré des fonctions, informations, moyens humains et technologiques permettant l'acquisition, le traitement, l'échange et le partage d'informations entre les acteurs (internes et externes). Il ne faut pas le limiter aux seuls aspects informatiques. En effet, le Système d'Information existant a jusque-là été développé avec une vision orientée « organigramme », en répondant de façon isolée aux besoins exprimés par les pôles du DRCD ou les URC, sans prise en compte de la globalité des processus concernés. Il en résulte un système d'information morcelé, cloisonné et non partagé par les différents acteurs de la recherche clinique à l'AP-HP.

Notre objectif est d'avoir à terme un système d'information répondant aux besoins de gestion des principaux processus de l'activité de recherche clinique, permettant une vision transversale et ainsi une plus grande efficacité. Il devra être partagé par tous les acteurs de la recherche clinique, modulaire et évolutif, afin de garantir l'emploi d'un outil unique.



Portefeuille de projets SI pour une amélioration du Système d'Information de la Recherche :

- évolution de la base projet du DRCD Siège, essentiellement dans le cadre des évolutions réglementaires et d'un maintien en condition opérationnelle,
- fiabilisation du circuit et de la gestion des Événements Indésirables Graves (EIG),
- optimisation de la gestion des inclusions, prise en charge des actions nécessaires dans le cadre de l'augmentation constante du nombre d'e-CRF CleanWEB (gestion des cahiers d'observation électroniques) et gestion des évolutions fonctionnelles et techniques,
- optimisation de la gestion des connaissances

et la gestion documentaire, via une première démarche d'ouverture des applications en place (GRANIT, base Projet, SILEX...), puis par la mise en place d'un outil de Gestion Electronique de Documents (GED),

- aide au pilotage opérationnel et stratégique, via la mise en place d'un outil de BI (Business Intelligence), et à plus court terme développement de statistiques permettant de répondre a minima à certains de ces besoins,
- NSI Gestion : finalisation de sa mise en place au sein du DRCD, développement d'un outil permettant le suivi budgétaire

des projets conformément aux besoins de la recherche,

- mise en place d'un outil de gestion du support utilisateurs, dans le cadre de la création d'un Centre de Service,
- sécurisation du Système d'Information de la Recherche, notamment via la démarche de Contrat de Service avec l'ATI (Agence Technique Informatique),
- remplacement de la solution de gestion de l'activité de l'OTT-PI,
- optimisation de la solution de gestion des appels à projets...

- Constitution et suivi d'un premier portefeuille de projets SI, permettant une amélioration rapide et – a priori – sans contrainte structurelle sur le futur Système d'Information de la Recherche.
- D'autres actions seront à prévoir afin de mettre progressivement les processus informatiques en conformité avec les « Bonnes Pratiques », à la fois dans le cadre de la Démarche Qualité du DRCD et de la certification ISO 9001.

Un SI urbanisé répond aux exigences suivantes :

- est organisé autour des processus métier de l'entreprise,
- est composé de blocs fonctionnels quasi-autonomes,
- minimise et normalise les flux entre les différents composants fonctionnels,
- permet de mieux maîtriser les coûts d'intégration et de maintenance du SI à moyen et long terme,
- est documenté via une cartographie applicative tenue à jour,
- facilite l'analyse d'impact des évolutions,
- garantit une sécurité renforcée.

Certaines sont déjà planifiées, en lien avec le portefeuille de projets :

- Mise en place d'un Centre de Services, pour permettre un suivi centralisé des incidents et des demandes de services liés au Système d'Information de la Recherche, qui sera incontournable dans le cadre du futur SIR, mais dont le besoin se fait déjà sentir pour le suivi du logiciel CleanWEB.
- Mise en place d'un contrat de service avec l'ATI pour le SIR, afin de garantir une disponibilité des applications, des temps de réponse, l'intégrité et la confidentialité des données, selon les besoins exprimés par le DRCD par rapport à chacune des applications.

► Afin de faciliter l'évolution du SI de la recherche, le DRCD commence à le restructurer de façon urbanisée, démarche qui s'appuie aussi sur la cartographie des processus

Une démarche d'urbanisation du Système d'Information existant est en cours, afin de le rendre plus flexible et de faciliter la refonte progressive des blocs fonctionnels concernés, de façon indépendante, dans cet environnement hétérogène (logiciels « maison » historiques, solutions institutionnelles ou nationales et progiciels du marché). Actuellement, la démarche a commencé avec la remise à plat du circuit de prise en charge des EIG (Evènements Indésirables Graves) ; après une refonte du processus de gestion des EIG, la

gestion informatisée a été simplifiée, avec pour objectif d'éviter les doubles-saisies, et les risques d'erreur dans la gestion des EIG. Une prochaine étape prévoit l'analyse globale du circuit des inclusions, dont la remontée vers le DRCD Siège se fait actuellement à l'aide des logiciels CleanWEB™ (pour les projets disposant d'un cahier d'observation électronique) ou SILEX (pour les autres projets, sauf exception).

Ces premiers travaux commencent déjà à nourrir la réflexion concernant le futur Système d'Information de la Recherche, dont les spécifications seront prises en charge via des groupes de travail thématiques, pour lesquels un appel à candidatures sera prochainement effectué, dès lors que le référentiel d'activités sera finalisé.

Le futur Système d'Information de la Recherche impliquera également d'autres réflexions afin de permettre son intégration dans le Système d'Information institutionnel, avec – entre autres – les axes suivants : Portail, Référentiels, NSI/ Gestion, NSI/Patient, Gestion Electronique de Documents, ETL, pilotage institutionnel... ■

(1) COBIT : Contrôle de l'Information et des Technologies Associées
(2) ITIL : Bibliothèque pour l'Infrastructure des Technologies de l'Information
(3) CMMI : Bonnes Pratiques logicielles

Le DRCD s'est doté d'un pôle « expertise juridique ». A cette occasion, une rubrique juridique, intitulée « JurisDRCD » est créée au sein de la lettre du DRCD-DIRC. A chaque numéro, vous y retrouverez un article consacré à l'actualité juridique en matière de recherche, ou à l'analyse juridique d'un aspect particulier concernant la recherche médicale.

Importation et exportation d'échantillons biologiques humains à des fins scientifiques : approches juridique et pratique

Lauren Demerville, chargée de mission, pôle « expertise juridique », DRCD

Toute importation ou exportation d'échantillons biologiques humains à des fins scientifiques est conditionnée à l'obtention d'une **autorisation préalable du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche** (MESR), en application des articles R.1235-7 et R.1235-8 du Code de la santé publique.

Ces autorisations ne sont accordées qu'à des organismes publics ou privés ayant des activités de recherche. A l'AP-HP, ces démarches sont donc gérées par le DRCD.

Un dossier de demande d'autorisation d'activité d'importation/exportation doit être constitué dès que des **organes, tissus, cellules, du sang, ses composants ou ses produits dérivés, entrent sur le territoire français** depuis l'étranger, ou quittent le territoire français à des fins de recherche (y compris dans le cadre de recherches biomédicales).

Lors de l'instruction du dossier, le MESR s'assure que les échantillons biologiques ont été obtenus

dans le respect des droits des patients. Le programme scientifique pour lequel l'importation/exportation est envisagé doit également être décrit. L'autorisation d'activité d'importation/exportation est valable pour une durée de 5 ans. Une copie du document doit être jointe au colis contenant les échantillons biologiques importés/exportés à des fins scientifiques.

Toute modification des éléments figurant dans le dossier initial doit être déclarée au MESR, par l'organisme disposant de l'autorisation. S'il estime que ces modifications apportent un changement substantiel aux conditions d'activité d'importation/exportation, le MESR se réserve le droit de demander à l'organisme de formuler une nouvelle demande d'autorisation.

En pratique, si vous envisagez de recevoir ou d'envoyer des échantillons biologiques humains à l'étranger pour des travaux scientifiques :

Le dossier type de demande d'autorisation d'activité d'importation/exportation, établi par le MESR,

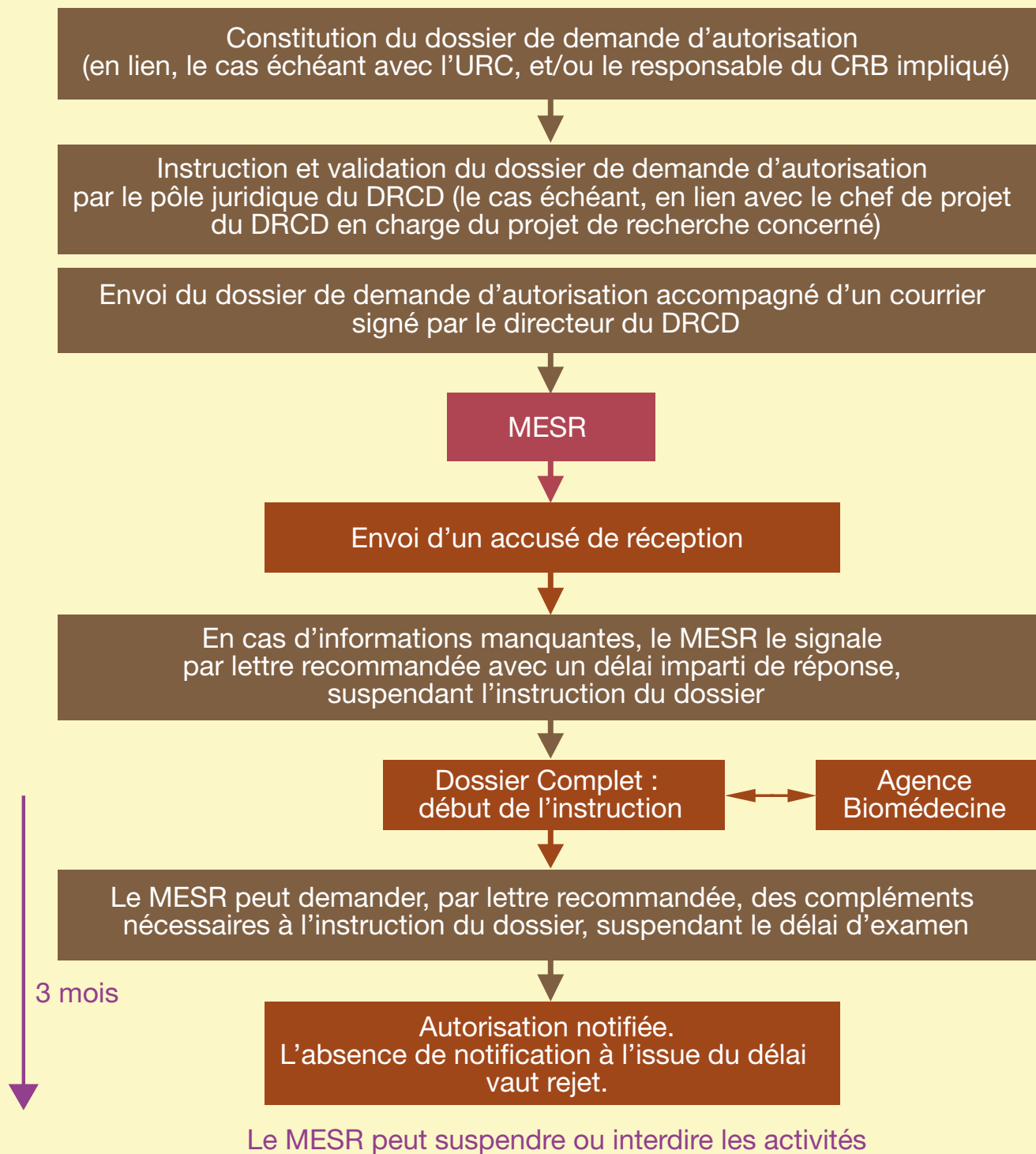
est disponible sur le site Intranet du DRCD. Il est accompagné d'un document destiné à faciliter la constitution du dossier de demande d'autorisation.

L'instruction du dossier au sein du DRCD, l'envoi, le suivi de l'examen de la demande et les échanges avec le MESR sont assurés par le pôle juridique du DRCD. Lorsque l'importation/exportation des échantillons biologiques a lieu dans le cadre des projets de recherche biomédicale, de recherche visant à évaluer les soins courants ou de recherche non interventionnelle, promus ou gérés par le DRCD, l'URC et le chef de projet référent du DRCD participent à la constitution et à l'instruction du dossier. ■

Contact

Lauren Demerville
Chargée de mission,
pôle « expertise juridique »
lauren.demerville@sls.aphp.fr
Tél. : 01 40 27 56 73

Etapes de demande d'autorisation d'importation et/ou d'exportation d'échantillons biologiques humains



Etude en « traçabilité alternative de ville »

Annick Tibi, responsable UGPECI (AGEPS) / Blandine Lehmann, Pharmacien praticien à l'UGPECI (AGEPS)



Qu'est ce que la « traçabilité alternative » ?

Elle concerne les essais cliniques pour lesquels, de façon dérogatoire, le médicament expérimental, utilisé dans le respect strict de son AMM, n'est pas fourni par le promoteur AP-HP (en application de l'article L. 1121-16-1) mais doit faire l'objet d'une traçabilité conforme aux Bonnes Pratiques Cliniques. Ainsi, un circuit « alternatif » permettant de colliger les données correspondantes doit être mis en place. Il faut noter que cette dérogation de fourniture est réservée aux promoteurs institutionnels sans but lucratif.

Dans le cadre de l'appel d'offres recherche sur la recherche 2008, un travail autour de ce concept a été initié par l'Unité Essais Cliniques de l'AGEPS, sous l'impulsion du Pr. Lemaire (Président de la DIRC).

L'objectif ?

L'objectif de ce « circuit alternatif du produit de santé expérimental » est de garantir la conformité réglementaire de la recherche, la sécurité des patients ainsi que la qualité et la fiabilité des données dans ce contexte particulier. La traçabilité doit permettre de s'assurer du bon respect du protocole :

- de vérifier que le bon médicament a été délivré et administré au bon patient,
- d'évaluer l'observance,
- et de retrouver le numéro de lot ou de série des produits administrés.

L'enjeu est majeur pour les recherches concernées : non seulement le médicament expérimental n'est pas financé sur le budget de la recherche, mais son circuit de mise à disposition correspond aux pratiques usuelles. Ainsi, la faisabilité même des essais relevant de cette approche est en jeu.

Comment ?

Il faut noter que les contraintes et difficultés sont très différentes pour les essais se déroulant à l'hôpital par rapport à ceux ayant lieu en ville. En effet, le recueil de données en ville est plus difficile en raison du contexte (nombreuses officines concernées, nombreux lots différents, spécialités...).

A l'hôpital, le recueil des données minimales (nom du médicament, dosage, lot) sur le CRF ou un document source lors de l'administration doit être systématique et inclus dans le monitoring de l'étude.

Pour les essais en ville, différents documents ont été proposés pour s'adapter au mieux aux spécificités de chaque recherche (carnets patients, fiches, tableaux...) afin de permettre :

- au patient de noter ses prises médicamenteuses,
- au pharmacien d'officine d'être informé ...

L'état des lieux à 18 mois

De façon générale, le dernier point réalisé après 18 mois de suivi a permis de mettre en évidence pour les 6 études bénéficiant d'une traçabilité alternative en ville :

- une forte implication des équipes de monitoring et des chefs de projets DRCD / URC ;
 - des difficultés persistantes de récupération des données de traçabilité des lots et de l'observance : taux de récupération de 15 à 75 % selon les études.
- Les principales causes identifiées à ce stade sont :
- une difficulté à sensibiliser les médecins investigateurs (prescription conforme à l'AMM) ;
 - le dimensionnement des études (grand nombre de patients, de centres, durées de

- traitement particulièrement longues...) ;
 - l'espacement entre les visites hospitalières « protocolisées » (6 mois voire un an) ;
 - la non-appropriation des contraintes par les patients (et l'absence d'accompagnant) ;
 - l'insuffisance de moyens sur certaines études dans ce contexte particulier (absence de TEC sur site...).
- Des mesures correctrices sont régulièrement mises en œuvre (réunion coordonnateur/URC ; courriers investigateurs, adaptation des documents, enveloppes T pour le retour des documents vers l'URC...) au décours des études et à l'occasion des points réguliers.

- de l'essai et de la nécessité de tracer les numéros de lots, péremption... et d'effectuer la traçabilité des dispensations,
 - dans certains cas, aux soignants de comptabiliser les retours patients.
- Des fiches d'aide au monitoring de ces données ont également été proposées aux URC.

Suivi des essais en traçabilité alternative de ville : groupe de travail UEC / DRCD / URC

Parallèlement, un groupe de travail a été constitué par l'Unité Essais Cliniques de l'AGEPS afin d'accompagner la démarche pour la traçabilité de ville, d'évaluer la pertinence des organisations mises en place et de suivre les différentes études autorisées par l'Afssaps. Il est animé par Blandine Lehmann (pharmacien des hôpitaux) et Florence Capelle (assistante chef de projet). Sa composition a évolué au cours du temps afin d'y intégrer toutes les équipes assurant la gestion et le monitoring des études en traçabilité alternative (chefs de projet DRCD ; de coordonnatrices d'études cliniques et des ARC des Unités de Recherche Clinique). Il est en effet essentiel que tous les acteurs de la recherche soient impliqués afin d'assurer la meilleure qualité possible de recueil d'information (remise aux patients des documents types, carnets de suivi, ordonnances, recueil des données d'observance, des numéros

de lots, péremption...). Ce groupe se réunit environ 2 fois par an, afin d'assurer des échanges réguliers entre les différentes équipes sur les études en cours de réalisation en traçabilité alternative en ville. Cinq réunions ont eu lieu depuis fin 2008. L'objectif est de sensibiliser les équipes aux obligations réglementaires et difficultés pratiques de traçabilité en ville ; d'accompagner le déroulement des essais, de faire des points intermédiaires, et de proposer des mesures correctrices face aux difficultés rencontrées. Six études promues par l'AP-HP sont actuellement en cours : Arctic, DTP, Graaph, Neuro-HD, Optidual, Pré-insut.

Conclusion

Pour les essais en traçabilité alternative hospitalière, si la mise en place du suivi des administrations et la traçabilité des lots des médicaments expérimentaux est plus simple, la vérification et le suivi de la qualité de ce recueil reposent sur les équipes de monitoring. Ainsi, ils n'ont pas fait l'objet d'une évaluation particulière.

Pour ce qui concerne la traçabilité alternative en ville, de réelles difficultés de terrain ont été observées avec des taux de recueil de données de traçabilité autour des traitements dispensés et administrés insuffisants. Il est important que tous

les acteurs impliqués dans ces essais en traçabilité alternative de ville se mobilisent pour tenter d'améliorer ces résultats, la plupart des essais concernés étant encore en cours. En effet, le caractère novateur de cette approche impose à l'AP-HP une exemplarité en matière de traçabilité de lots et des prises médicamenteuses. Il faut souligner qu'à ce jour, les études reposant sur une traçabilité alternative en ville ne sont plus autorisées par l'AFSSAPS, mais qu'une évolution réglementaire est actuellement en cours d'analyse par les Tutelles (autour de la question de la dispensation des médicaments expérimentaux par les pharmaciens d'Officine, notamment). Dans ce contexte particulier, il est donc possible que l'AFSSAPS mandate des inspections sur les essais réalisés en traçabilité alternative en ville, afin de s'assurer de la bonne application des BPC, et d'évaluer l'opportunité d'une évolution réglementaire dans ce sens. Il est capital pour la pérennité en France des recherches institutionnelles portant sur des évaluations ou des comparaisons thérapeutiques à large échelle que de telles évaluations soient positives. ■

Contact
Annick Tibi
Responsable UGPECI (AGEPS)
annick.tibi@eps.aphp.fr
Tél. : 01 46 69 14 02
Blandine Lehmann
Pharmacien praticien à l'UGPECI (AGEPS)
blandine.lehmann@eps.aphp.fr
Tél. : 01 46 69 15 17

La Recherche clinique en matière de « médecine complémentaire » et médecine traditionnelle chinoise

Catherine Viens-Bitker, Direction de la Politique Médicale / Dr. Bingkai Liu, recherche clinique en médecine traditionnelle chinoise (Pitié-Salpêtrière) DRCD / Pr. Olivier Chassany, coordinateur médical (DRCD) /Christophe Misse. Directeur du Département de la recherche clinique et du développement

La Médecine Traditionnelle Chinoise en milieu hospitalo-universitaire

Un symposium médical France-Chine sur les Convergences de la Médecine Traditionnelle Chinoise et de la Médecine Occidentale a été organisé en 2006 à l'Université René Descartes-Paris V. En 2007, un accord de coopération a été signé entre le gouvernement français et le gouvernement chinois pour mettre en place un programme de recherche bilatéral sur des produits et des pratiques issus de la Médecine Traditionnelle Chinoise. L'AP-HP a organisé en 2009 une Journée d'études sur la Médecine Traditionnelle Chinoise en milieu hospitalo-universitaire à la Pitié-Salpêtrière. La 2^e édition de cette Journée, qui aura lieu le vendredi 16 septembre prochain à la Pitié-Salpêtrière, est organisée sous l'égide d'un Comité scientifique franco-chinois. Inscriptions obligatoires à l'adresse suivante : sophie.capez@psl.aphp.fr. Appel à posters.



L'AP-HP a décidé d'inscrire dans son Plan stratégique 2010-2014, un projet de développement des « médecines complémentaires* ». Le projet porte plus particulièrement sur les « médecines complémentaires » déjà présentes dans les hôpitaux de l'AP-HP. Il s'agit en particulier de la Médecine Traditionnelle Chinoise, et notamment de l'acupuncture, de l'hypnose médicale, de l'ostéopathie, mais pas uniquement. Concernant la MTC, un Centre de référence a été mis en place à la Pitié-Salpêtrière sous la coordination du Pr. Alain Baumelou assisté par le Dr. Bingkai Liu, ingénieur de recherche en MTC, recruté par le DRCD.

L'objectif de l'institution est d'établir la place de ces prises en charge complémentaires,

largement utilisées par les patients, notamment ceux atteints de maladies chroniques, dans les stratégies thérapeutiques conventionnelles. Il s'agit en particulier de promouvoir des essais cliniques comparatifs et multicentriques pour mesurer l'efficacité de ces traitements. Un comité d'orientation en matière de Médecines complémentaires est créé, à la demande de la Directrice générale, pour mettre en œuvre ce projet. Le Comité, présidé par le Professeur Jean-Yves Fagon, a notamment pour mission de fixer les orientations générales d'un programme hospitalier de recherche clinique dans ce domaine. ■

* Le terme « Médecines complémentaires » renvoie à la dénomination anglo-saxonne « Complementary and Alternative Medicine » qui couvre :
– la Médecine Traditionnelle Chinoise et la Médecine Ayurvédique (médecine Indienne), dans leur approche conceptuelle et leurs modalités opératoires, mais aussi l'homéopathie et la naturopathie,
– les traitements à base de plantes, de vitamines, de sels minéraux,
– la médecine manuelle, ostéopathie, chiropraxie, massage thérapeutique,
– les pratiques psycho-corporelles (yoga, méditation, acupuncture, hypnose, qi-gong. . .),
Pour plus d'informations, voir <http://nccam.nih.gov>

Contact
Docteur Catherine Viens-Bitker
Direction de la Politique Médicale
catherine.viens-bitker@sap.aphp.fr ou
Tél. 01 40 27 31 07

Publication du mois : Etude insuffisance cardiaque – cardiomyopathie dilatée

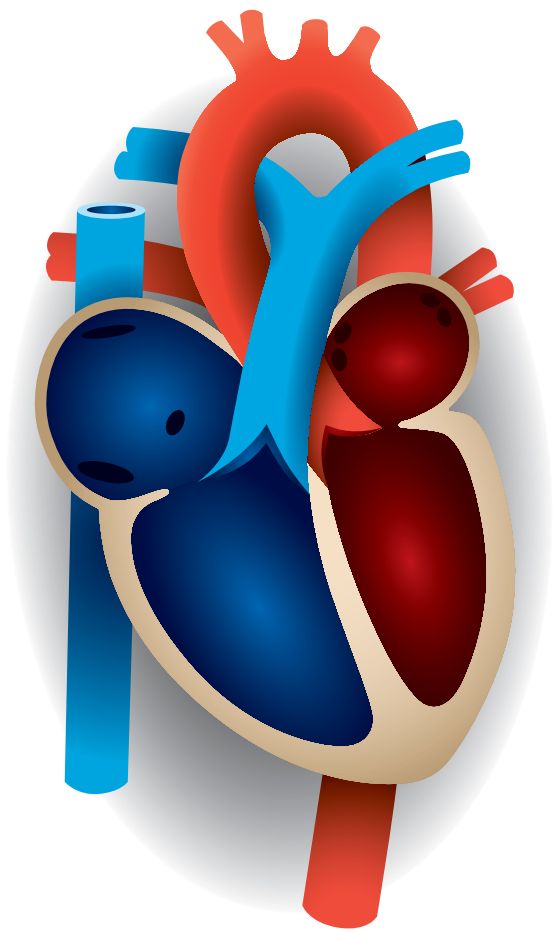
(European Heart Journal Advance Access published April 1, 2011)
PubMed : PMID : 21459283

Dr. Philippe Charron, MCU-PH / Dr. François Cambien, unité INSERM, Pitié-Salpêtrière

Première analyse du génome entier dans l'insuffisance cardiaque due à la cardiomyopathie dilatée. Une étude coordonnée par des équipes françaises de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Centre de référence pour les maladies cardiaques héréditaires, département de cardiologie, département de génétique, unités Inserm), soutenue par le Programme Hospitalier de Recherche Clinique PHRC national 2004, et dont la promotion a été assurée par l'AP-HP (Département de la Recherche Clinique et du Développement).

La cardiomyopathie dilatée est une maladie de cause mal connue qui constitue une source majeure d'insuffisance cardiaque et la première indication de transplantation cardiaque. Pour identifier les déterminants génétiques de cette maladie, nous avons réalisé une étude portant sur plus de 2 000 malades et 2 000 témoins en utilisant une approche permettant d'explorer l'ensemble du génome humain. Cette étude nous a permis d'identifier des marqueurs génétiques très fortement associés à la maladie, dont une forme protectrice du gène BAG3, portée par 20 % de la population et associée à un risque de cardiomyopathie divisé par 2. Nous avons également montré que des mutations graves de ce même gène sont responsables de formes familiales de cardiomyopathie. Cette protéine BAG3 étant impliquée dans la modula-

tion de la réponse des cellules cardiaques au stress, nos résultats suggèrent l'importance de cette voie physiologique, qui pourrait constituer une nouvelle cible thérapeutique de cardiomyopathie dilatée et plus largement de l'insuffisance cardiaque. ■



Contact

Docteur Philippe Charron
MCU-PH
philippe.charron@psl.aphp.fr

Système d'information et de gestion de la recherche et des essais cliniques (SIGREC) : calcul du score

Anne Glanard, chargée de mission SIGAPS-SIGREC-Bibliométrie (DRCD)

Ce calcul est réalisé pour l'attribution des financements MERRI : ne sont donc prises en compte que les études promues par des établissements pouvant en bénéficier (établissement de santé Hospitalo-Universitaire).

	Éléments du calcul Ne sont prises en comptes que les « études actives » soit celles ayant réalisé au moins une inclusion dans l'année considérée, tous centres confondus.	Coefficients pondérateurs
Score Essais	Etudes promues par l'AP-HP (en cours d'inclusion)	Etude multicentrique = 10 pts si étude de Phase I ou II → x 2 Etude monocentrique = 5 pts si étude de Phase I ou II → x 2 L'AP-HP a promu 272 études multicentriques dont 20 en Phase I ou II : [(272+20) x 10] L'AP-HP a promu 64 études monocentriques dont 9 en Phase I ou II : [(64+9) x 5]
	Etudes promues par un « établissement MERRI », où vous êtes centre investigateur.	1 pt par étude si étude de Phase I ou II → x 2 L'APHP a participé à 171 études promues par un établissement MERRI dont 23 en Phase I ou II : 171+23 = 194
	Etudes promues par un industriel, où vous êtes centre investigateur. Nb : Le calcul a été réalisé sur la base des fichiers Excel transmis à la Cellule opérationnelle de Lille.	1 pt par étude si étude de Phase I ou II → x 2 L'APHP a participé à 754 études promues par un industriel dont 270 en Phase I ou II : 754+270 = 1 024
Score Inclusions	Nombre d'inclusions réalisées dans les essais pour lesquels l'AP-HP est promoteur, quel que soit le centre. Nombre d'inclusions réalisées au sein d'un « établissement MERRI ».	1 pt par inclusion si étude de Phase I ou II → x 2 Une pondération minorante appliquée au-dessus de 200 inclusions/études par palier

Pondération minorante : en 2009, le nombre médian d'inclusions par étude était de 15,95 % des études ayant moins de 200 inclusions, 99 % de celles ayant moins de 500 inclusions. Néanmoins, quelques études ont des nombres d'inclusions très élevés.

Afin de limiter l'impact de ces études, un score dégressif a été utilisé :
De 1 à 200 inclusions : pondération de 1
De 201 à 500 inclusions : pondération de 0,8
De 501 à 1 000 inclusions : pondération de 0,5
Plus de 1 000 inclusions : pondération de 0,1

Ainsi, une étude ayant inclus 300 patients en 2009 est donc valorisée : 200 + (0,8x100) = 280 points.
une étude ayant inclus 1500 patients en 2009 est donc valorisée : 200 + (0,8x300) + (0,5x500) + (0,1x500) = 740 points. ■

Quel consentement pour les recherches en situation d'urgence ?

La recherche biomédicale en situation d'urgence, à l'instar de la médecine d'urgence, ne peut se plier aux règles de l'information et du consentement préalables. Pour des raisons à la fois scientifiques et de faisabilité, mais aussi éthiques, ce type de recherche est régi par des règles propres, déroatoires au droit commun de la recherche biomédicale. Ce cadre juridique est défini actuellement à l'article L. 1122-1-2 du Code de la santé publique (CSP). Malgré les révisions législatives successives de ce dispositif¹, de nombreuses questions sont soulevées en pratique par l'information et le recueil du consentement des patients ou des membres de leur famille. Au regard de l'expérience du DRCD en la matière, nous proposons ici quelques éléments de réponse à ces questions.

 Mihaela Matei, Ingénieur d'étude spécialisé en droit et éthique de la recherche biomédicale - DRCD

EST-IL POSSIBLE D'INCLURE UN PATIENT DANS UN PROTOCOLE DE RECHERCHE EN SITUATION D'URGENCE SANS QUE LE PATIENT OU LES MEMBRES DE SA FAMILLE AIENT CONSENTI AU PRÉALABLE ?

Oui, une dérogation à la règle du consentement préalable du patient ou/et de la famille (ou de la personne de confiance) est possible dans le cadre des recherches en situation d'urgence. Néanmoins, cette dérogation s'applique sous réserve du respect de certaines conditions. Celles-ci sont définies à l'article L. 1122-1-2 du CSP qui dispose qu'« En cas de recherches biomédicales à mettre en œuvre dans des situations d'urgence qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui y sera soumise, le protocole présenté à l'avis du comité mentionné à l'article L. 1123-1 peut prévoir que le consentement de cette personne n'est pas recherché et que seul est sollicité celui des membres de sa famille ou celui de la personne de confiance mentionnée à l'article L. 1111-6 dans les conditions prévues à l'article L. 1122-1-1, s'ils sont présents. »

En pratique, dans le cadre des protocoles de recherche en situation d'urgence, les patients ne sont pas en état de donner leur consentement dans la majorité des situations (état de

choc, accident vasculaire cérébral, détresse respiratoire, etc.). Ainsi, il faut distinguer les situations suivantes :

- Si le patient ne peut pas donner son consentement en raison de la situation d'urgence, il est possible de l'inclure dans une recherche à condition que l'investigateur ait recueilli le consentement des membres de sa famille ou de la personne de confiance, **s'ils sont présents**. Cette possibilité doit être prévue dans le protocole de recherche et soumise au CPP pour avis.
- Si le patient est seul, l'étude pourra donc commencer. En effet, au regard de l'article L. 1122-1-2 du CSP, l'interdiction d'inclure un patient dans l'étude sans le recueil préalable du consentement des membres de sa famille (ou la personne de confiance) s'impose seulement si ceux-ci sont présents. S'ils ne le sont pas, le législateur n'a pas interdit l'inclusion du patient dans l'étude.

Cette dérogation est en usage depuis la loi Huriet-Serusclet (1988)⁽²⁾ et n'a jamais été remise en question. Toutefois, une jurisprudence récente a attiré l'attention sur les difficultés rencontrées par les médecins-investigateurs lors de la mise en œuvre de ces dispositions⁽³⁾ (TGI, 15 septembre 2010, n° 0816890105 : Ministère public c/A. Assistance Publique des

Hôpitaux de Paris). En l'espèce, le juge semble reprocher à l'investigateur de ne pas avoir fait preuve de toute diligence possible (par exemple, de ne pas avoir téléphoné à la famille) pour l'informer et demander son consentement avant d'inclure le patient dans l'étude.

LE LÉGISLATEUR A-T-IL DÉFINI « LA SITUATION D'URGENCE » DANS LE CADRE DE LA RECHERCHE BIOMÉDICALE ?

Non, aucune définition n'est prévue à ce jour par la loi. Toutefois, en pratique « la situation d'urgence » s'apprécie en fonction des conditions suivantes :

- la durée de la fenêtre d'inclusion du patient dont l'étude est extrêmement courte en raison de l'urgence,
- le patient ne peut pas consentir en raison de son état physique et mental.

EST-IL NÉCESSAIRE D'INFORMER LE PATIENT LORSQU'IL A RETROUVÉ SES CAPACITÉS À EXPRIMER SA VOLONTÉ ET DE RECUEILLIR SON CONSENTEMENT POUR LA POURSUITE DE L'ESSAI ?

Oui, la loi impose à l'investigateur l'obligation d'informer le patient dès que possible et de

solliciter son consentement pour la poursuite éventuelle de cette recherche. (Cf. article L. 1122-1-2 du CSP).

Le législateur n'a pas imposé de délai particulier (« dès que possible ») pour le recueil du consentement de poursuite. En pratique, le patient sera sollicité dès qu'il retrouve ses capacités à exprimer sa volonté. Il convient de distinguer les situations suivantes :

- Si l'étude n'est pas terminée, le patient sera informé et son consentement lui sera demandé pour la poursuite éventuelle de la recherche, par exemple, lorsque le suivi du patient se prolonge sur plusieurs semaines, mois ou même années.
- Si l'étude est terminée, il n'y a pas lieu de recueillir son consentement de poursuite. Toutefois, le patient devra être informé de son inclusion dans l'essai. Cette obligation s'applique dans les deux situations : si le patient était seul lors de son inclusion ou si la famille (ou la personne de confiance) était présente et y a préalablement consenti.

EST-IL NÉCESSAIRE D'INFORMER LA FAMILLE ET DE RECUEILLIR SON CONSENTEMENT DE POURSUITE SI ELLE N'ÉTAIT PAS PRÉSENTE LORS DE L'INCLUSION DU PATIENT DANS L'ÉTUDE ?

Non, à ce jour la loi n'impose à l'investigateur ni de recueillir un consentement de poursuite de la part de la famille ni de l'informer a posteriori. Cependant, en pratique, de nombreux investigateurs prévoient d'informer la famille a posteriori.

QUID DE L'UTILISATION DES DONNÉES DES PATIENTS INCLUS DANS DES PROTOCOLES EN SITUATION D'URGENCE ?

L'article L. 1122-1-2 du CSP prévoit que le patient, une fois qu'il retrouve ses capacités à consentir, « peut également s'opposer à l'utilisation des données le concernant dans le cadre de cette recherche ».

Dans ce cas, c'est donc **le patient et lui seul** qui peut refuser à l'investigateur la possibilité d'utiliser les données le concernant. En pratique, il convient toutefois de distinguer les situations suivantes :

- La famille est présente au moment de l'inclusion du patient dans l'étude et elle y consent. Le consentement à la recherche comprend également l'autorisation d'utiliser les données. Toutefois, lorsque le patient retrouve ses capacités à exprimer sa volonté mais qu'il refuse de consentir à la poursuite de la recherche, l'utilisation de ses données n'est possible que s'il ne s'y oppose pas.
- A l'instar de toute recherche biomédicale, il en va de même dans les cas suivants : participation du patient arrêtée avant la fin de l'étude, arrêt anticipé ou suspension de la recherche. Le patient devra indiquer s'il s'oppose ou non à l'utilisation des données recueillies au cours de la recherche.

QUID DE L'UTILISATION DES DONNÉES SI LE PATIENT DÉCÈDE ?

Si le patient décède avant d'avoir pu donner son consentement de poursuite, le législateur n'a pas interdit l'utilisation de ses données. A ce jour, la loi n'interdit pas le traitement des données des patients décédés sauf si les intéressés ont de leur vivant exprimés leur refus par écrit⁽⁴⁾. De même, le législateur n'a pas prévu d'exclure ces patients de l'étude.

EST-CE QUE L'ARTICLE L. 1122-1-2 DU CSP S'APPLIQUE À DES PATIENTS « HORS D'ÉTAT DE CONSENTIR » MAIS QUI NE SONT PAS EN SITUATION D'URGENCE ?

Non. Les recherches impliquant des patients « hors d'état de consentir », mais qui ne sont pas en situation d'urgence (coma, encéphalopathie, sédation-anesthésie prolongée...) sont régies par l'article L. 1122-2 du CSP. Il est dès lors important de ne pas confondre ces deux situations.

Au regard de l'article L.1122-2 du CSP, aucune dérogation à la règle du consentement préalable de la personne de confiance ou de la famille n'est possible. Par conséquent, l'investigateur n'est pas autorisé à inclure un patient hors d'état de consentir dans l'étude si la personne de confiance (ou la famille) n'est pas présente et n'a pas consenti.

Quant à la poursuite de la recherche, à la différence des recherches en situation d'urgence, l'investigateur n'est obligé ni d'informer a posteriori le patient ni de recueillir son consentement de poursuite. Cependant, pour des raisons éthiques, il est souhaitable d'informer le patient et de lui indiquer qu'il peut se retirer de l'étude s'il le souhaite.

LA PROPOSITION DE LOI DITE « JARDÉ » :

Elle vise à réviser le cadre juridique actuel relatif à la recherche impliquant la personne humaine et répond à bon nombre de ces interrogations. Des solutions législatives sont notamment envisagées en matière de consentement de poursuite dans le cadre des protocoles en situation d'urgence ou impliquant des personnes hors d'état de consentir. Par ailleurs, ce texte prévoit la possibilité de déroger à la règle du consentement préalable de la famille, même si elle est présente, dans le cadre des recherches en situation d'urgence « vitale ». Cette proposition est actuellement en attente d'une lecture par une commission mixte paritaire⁽⁵⁾. ■

(1) Ce cadre juridique a été tout d'abord mis en place par la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 dite « Huriet », relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Ensuite, à l'occasion de la transposition en droit français de la directive européenne relative aux essais cliniques de médicaments, la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique a enrichi ce dispositif de nouvelles dispositions. Celles-ci feront de nouveau l'objet d'une révision législative, suite à la proposition de loi « Jardé » qui tend à l'amélioration de la législation relative aux recherches biomédicales.

(2) Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales

(3) M. Matei, « La recherche biomédicale en situation d'urgence : la famille doit-elle consentir ? », *Gazette du Palais*, n° 14-15, janvier 2011, p. 23.

(4) Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'information, aux fichiers et aux libertés modifiée.

(5) Texte n° 3064 transmis à l'Assemblée nationale le 20 décembre 2010 (www.senat.fr/dossier-legislatif/ppl08-177.html).

Contact

Mihaela Matei,
Ingénieur d'éthique - DRCD
mihaela.matei@sis.aphp.fr
Tél. : 01 44 84 17 36



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